

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Неоадъювантная химиотерапия
при местно-распространенном раке
слизистой оболочки полости рта*

*Видеоассистированная
и микрохирургическая резекция с двойным
контрастированием при раке ротоглотки*

*Влияние выраженности
противоопухолевого эффекта
при комплексном лечении пациентов
с местно-распространенным
плоскоклеточным раком полости носа
и придаточных пазух*

3
2025

ТОМ 15 / vol. 15

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

Статьи направлять на электронную почту: info@hnonco.ru (с указанием названия журнала)

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

3 ТОМ 15
'25

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)
Опухоли головы и шеи.
2025. Том 15. № 3. 1–148.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 82408.
Отпечатано в типографии
«Лайдер Принт». 142104, Подольск,
ст. Свердлова, 26.
Тираж 2000 экз. Бесплатно
www.ogsh.abvpress.ru

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Чойзонов Евгений Лхамцупренович, 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» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Отнерубов Николай Алексеевич, д.м.н., д.ю.н., профессор, академик РАЕН, заслуженный работник высшей школы РФ, член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), председатель Тамбовского отделения Российского общества клинической онкологии, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Тамбов, Москва, 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 (Сеченовский Университет) (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 (Сеченовский Университет), 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, старший научный сотрудник отделения 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, академик 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, президент Американского общества специалистов по заболеваниям головы и шеи (Хьюстон, США)

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

Материалы для публикации принимаются по адресу info@hnnonco.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

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

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

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



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific and practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY SENIOR EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

3 VOL. 15
'25

Founder: PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opukholi Golovy i Shei.
2025. Vol. 15. No. 3. 1–148.

© Design, layout PH "ABV-Press",
2025

Pressa Rossii catalogue index: 82408.

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

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

RESEARCH EDITORS

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

EDITORIAL BOARD

Matiakin, Eugeny G., Honorary Member of the editorial board, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Avanesov, Anatoly M., MD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Stomatology at Peoples' Friendship University of Russia, member of the non-governmental organization "International Higher Education Academy of Sciences" (Moscow, Russia)
Aleshin, Vladimir A., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Neurooncology Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Brzhezovsky, Vitaly Zh., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Head and Neck Tumors of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Brovkina, Alevtina F., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Ophthalmology Department with a Course of Pediatric Ophthalmology and Ophthalmooncology and Orbital Pathology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the State Prize of the USSR and Award of the Government of Russia (Moscow, Russia)
Vazhenin, Andrey V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Oncology, Radiation Diagnosis and Radiotherapy Department of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Oncology and Radiology Department of the Ural State Academy of Advanced Medical Education (Chelyabinsk, Russia)
Vikhlyanov, Igor V., MD, PhD, Chief Physician of Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia)
Dayhes, Nikolay A., MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Freelance Otolaryngologist of the Ministry of Health of Russia, Honored Worker of Health of the Russian Federation, Member of the Russian Public Organization "League of Nation's Health", Member of the Presidium of the Board of the Russian Scientific Community of Otolaryngologists, Corresponding Member of the International Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Member of the Expert Committee of the "Best Doctor of the Year" Award, Chairman of the Board of Trustees of the Medical Association of the Southern Federal District (Moscow, Russia)
Dvornichenko, Viktoria V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Best Oncologist of Russia (2004), President of Irkutsk Regional Oncology Center, Head of the Oncology Department of Irkutsk State Medical Academy of Post-graduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Oncologist of Siberian Federal District (Irkutsk, Russia)
Zadarenko, Igor A., MD, Senior Research Associate at the Department of Upper Respiratory and Digestive Tract Tumors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Zaitsev, Anton M., PhD, Head of Neurooncology Department of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Ivanov, Sergei Yu., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, President of the Russian Stomatological Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Moscow, Russia)
Kozhanov, Leonid G., MD, PhD, Professor, Member of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Member of the Problem Committee for Head and Neck Tumors Study of the Scientific Council on the Malignancy of Medical Sciences and the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Highest Qualification Category, Oncologist of Moscow City Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Moscow, Russia)
Kochurova, Ekaterina V., MD, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery named after N.N. Bazhanov of the Institute of Dentistry named after E.V. Borovsky, I.M. Sechenov University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Krylov, Valeriy V., MD, Head of the Department of Radiosurgical Treatment with Open Radionuclides of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre 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)
Kutukova, Svetlana I., MD, Professor of the Department of Dentistry of Surgical and Maxillofacial Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology of the Pavlov University of the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Department No. 10 (Antineoplastic Drug Therapy) of the Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg, Russia)
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, Doctor in Law, Professor, Academic 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, 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 (Tambov, Moscow, Russia)

Poliaikov, Andrey P., MD, PhD, Head of the Department of Microsurgery of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre 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. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre 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, Senior Researcher 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

Azizyan, Ruben I., MD, PhD, Professor, Academic 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)

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)

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

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

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

*И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой***Влияние терапии эритропоэстимулирующими препаратами на выживаемость пациентов с анемией при метастатических злокачественных новообразованиях (систематический обзор и метаанализ).** 12*М.А. Кропотов, О.А. Жарков, Л.П. Яковлева, Б.Б. Выжигина, И.С. Романов, Е.О. Лихтенберг***Неoadъювантная химиотерапия при местно-распространенном раке слизистой оболочки полости рта** 25*П.А. Никифорович, А.П. Поляков, И.В. Слепцов, М.В. Рейнберг, Н.И. Тимофеева, Р.А. Черников***Хирургическое лечение анапластического рака щитовидной железы: показания и ограничения** 35*П.И. Спирин, К.А. Сайдалиева, Ф.Е. Севрюков, В.Н. Капинус, В.В. Полькин, А.Д. Каприн, С.А. Иванов***Результаты применения интраоперационной фотодинамической терапии при раке гортани T1–2** 43*Ц. Чжао, А.М. Мудунов, А.М. Михайлова***Влияние выраженности противоопухолевого эффекта на отдаленные результаты лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух** 50*И.В. Решетов, Н.С. Сукорцева, И.В. Пономарев, М.И. Соколова, В.И. Павлова***Видео-ассистированная и микрохирургическая резекция с двойным контрастированием при раке ротоглотки** 59*Л.И. Москвичева, С.А. Кравцов, С.А. Паркс, Э.Р. Сабитов, И.С. Кравцов***Хирургическая коррекция нутритивного статуса как элемент комплексного подхода в лечении и реабилитации пациентов со злокачественными опухолями органов головы и шеи.** 65*К.А. Золотарев, А.М. Мудунов, Ю.В. Алымов, О.А. Саприна, Д.А. Пешко***Роль маркера p16 вируса папилломы человека в выявлении первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага.** 75

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*А.В. Березников, У.Л. Джулакян, С.О. Шкитин, М.Д. Ефимов***Прогнозирование исходов у пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях** 83*Е.В. Недуруев, К.С. Краснов, Е.Н. Ефремова, Д.А. Харин, А.С. Маклаков, А.С. Сорокин***Послеоперационное обезболивание у пациентов с нутритивной недостаточностью в абдоминальной онкохирургии: возможности инновационного российского анальгетика Тафалгин®** 97

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

*П.А. Деменчук, Е.О. Кудасова, Е.В. Кочурова, И.А. Новикова, А.А. Горин, Л.Л. Бороздкин, А.Р. Шурдумов***Современный взгляд на заболевания, требующие оперативного доступа к поднижнечелюстной области** 107

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*А.М. Мудунов, А.М. Хабазова, М.Б. Пак, С.В. Берелавичус, Х. Чэнь***Возможности персонализированной медицины в лечении местно-распространенного нерезектабельного рефрактерного плоскоклеточного рака полости носа с редкой драйверной мутацией.** 115*А.М. Мудунов, А.М. Хабазова, М.Б. Пак, С.В. Берелавичус, Х. Чэнь***Возможности персонализированного подхода в лечении распространенного рецидивирующего рака носоглотки.** 124*А.М. Мудунов, И.М. Гельфанд, О.Д. Рыжова, М.Б. Пак, А.С. Тараканова, И.О. Тараканов, А.С. Морозова, Х. Чэнь***Эффективность применения трастузумаба в лечении диссеминированной HER2-положительной протоковой аденокарциномы подчелюстной слюнной железы (клинический случай).** 131*Е.Н. Новожилова, В.И. Попадюк, А.Н. Мелишева, Е.Г. Ахтырская, К.И. Чудаков, А.И. Чернолев, А.В. Бицаева***Трудности голосового протезирования, или *Via trita via tuta* (проторенный путь безопасен)** 140

ЮБИЛЕЙ

К юбилею Алевтины Федоровны Бровкиной 147

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMOR

*I.B. Kononenko, A.V. Snegovoy***The impact of erythropoiesis-stimulating agent therapy on survival outcomes in patients with anemia associated with metastatic malignancies (a systematic review and meta-analysis) 12***M.A. Kropotov, O.A. Zharkov, L.P. Yakovleva, B.B. Vyzhigina, I.S. Romanov, E.O. Likhtenberg***Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced oral mucosal cancer 25***P.A. Nikiforovich, A.P. Polyakov, I.V. Sleptsov, M.V. Reinberg, N.I. Timofeeva, R.A. Chernikov***Surgical management of anaplastic thyroid cancer: indications and limitations 35***P.I. Spirin, K.A. Saidalieva, F.E. Sevryukov, V.N. Kapinus, V.V. Polkin, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov***Results of intraoperative photodynamic therapy in T1–2 laryngeal cancer 43***J. Zhao, A.M. Mudunov, A.M. Mikhailova***The impact of antitumor effect severity on the long-term results of treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses 50***I.V. Reshetov, N.S. Sukortseva, I.V. Ponomarev, M.I. Sokolova, V.I. Pavlova***Video-assisted and microsurgical resection with double contrast in oropharyngeal cancer 59***L.I. Moskvicheva, S.A. Kravtsov, S.A. Parts, E.R. Sabitov, I.S. Kravtsov***Surgical correction of nutritional status as an element of an integrated approach in the treatment and rehabilitation of patients with malignant tumors of the head and neck organs 65***K.A. Zolotarev, A.M. Mudunov, Yu.V. Alymov, O.A. Saprina, D.A. Peshko***The role of human papillomavirus marker p16 in identifying the primary focus in patients with metastases of squamous cell carcinoma from an undiagnosed primary focus 75**

ORIGINAL REPORT

*A.V. Bereznikov, H.L. Julhakyany, S.O. Shkitin, M.D. Efimov***Predicting outcomes in patients with anemia and malignant neoplasms 83***E.V. Neduruev, K.S. Krasnov, E.N. Efremova, D.A. Kharin, A.S. Maklakov, A.S. Sorokin***Postoperative pain relief in patients with nutritional deficiency in abdominal oncosurgery: the potential of the innovative Russian analgesic Tafalgin® 97**

REVIEW REPORT

*P.A. Demenchuk, E.O. Kudasova, E.V. Kochurova, I.A. Novikova, A.A. Gorin, L.L. Borozdkin, A.R. Shurdumov***A modern view of diseases requiring prompt access to the submandibular region 107**

CLINICAL CASE

*A.M. Mudunov, A.M. Khabazova, M.B. Pak, S.V. Berelavichus, H. Chen***Successful targeted therapy in treatment of non-resectable refractory squamous cell cancer of nasal cavity with mutation in *PTCH1* gene 115***A.M. Mudunov, A.M. Khabazova, M.B. Pak, S.V. Berelavichus, H. Chen***mTOR inhibitor as off-label option in treatment of progressive refractory nasopharyngeal carcinoma 124***A.M. Mudunov, I.M. Gelfand, O.D. Ryzhova, M.B. Pak, A.S. Tarakanova, I.O. Tarakanov, A.S. Morozova, H. Chen***Efficacy of trastuzumab in treatment of disseminated HER2-positive ductal adenocarcinoma of the submandibular gland (a case report) 131***E.N. Novozhilova, V.I. Popadyuk, A.N. Melisheva, E.G. Akhtyrskaya, K.I. Chudakov, A.I. Chernoley, A.V. Bitsaeva***The difficulties of voice prosthetics, or *Via trita via tuta* (the beaten path is safe) 140**

JUBILEE

On the anniversary of Alevtina Fedorovna Brovkina 147

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-12-24>

Влияние терапии эритропоэзстимулирующими препаратами на выживаемость пациентов с анемией при метастатических злокачественных новообразованиях (систематический обзор и метаанализ)

И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой

Научно-исследовательский центр урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва,
ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4

Контакты: Инесса Борисовна Кононенко Inessa.kononenko@mail.ru

Введение. Эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) занимают ключевое место в лечении анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями. Их клиническая эффективность подтверждена результатами многочисленных исследований, включая метаанализы. Вместе с тем влияние ЭСП на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования остается предметом дискуссий, что обусловлено разнородностью результатов и различиями в дизайне клинических исследований. Мы провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с целью оценки эффективности и безопасности применения ЭСП у онкологических пациентов с анемией.

Цель исследования – оценить влияние ЭСП на общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа и частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с анемией, получающих противоопухолевую терапию по поводу метастатического злокачественного новообразования.

Материалы и методы. Выполнены систематический обзор и метаанализ результатов контролируемых рандомизированных клинических исследований за 2012–2025 гг., в которых оценивалось влияние ЭПС на выживаемость пациентов с метастатическим злокачественным новообразованием и анемией. В 6 базах данных найдены 529 публикаций по этой теме. В анализ включены 4 рандомизированных клинических исследования, в которых приняли участие 5117 пациентов в возрасте 18 лет и старше с онкологическими заболеваниями и анемией. Оценивали влияние ЭСП на общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа и частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Результаты. Статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов групп терапии ЭСП и контроля (плацебо, трансфузия эритроцитарной массы или отсутствие лечения) ($n = 2957$ против $n = 2145$; отношение рисков (ОР) 0,98; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,05), выживаемости без прогрессирования ($n = 2713$ против $n = 1937$; ОР 1,00; 95 % ДИ 0,91–1,11), частоте объективного ответа ($n = 1440$ против $n = 1428$; ОР 1,12; 95 % ДИ 0,18–7,12) и частоте развития венозных тромбоэмболических осложнений ($n = 2915$ против $n = 2071$; ОР 1,67; 95 % ДИ 0,81–3,45) не обнаружено.

Заключение. В проанализированной популяции пациентов со злокачественными новообразованиями и анемией терапия ЭСП не ухудшает показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частоту объективного ответа и не увеличивает риск развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтин, эпоэтин, дарбэпоэтин, онкологический больной, рак, химиотерапия, лучевая терапия

Для цитирования: Кононенко И.Б., Снеговой А.В. Влияние терапии эритропоэзстимулирующими препаратами на выживаемость пациентов с анемией при метастатических злокачественных новообразованиях (систематический обзор и метаанализ). Опухоли головы и шеи 2025;15(3):12–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-12-24>

The impact of erythropoiesis-stimulating agent therapy on survival outcomes in patients with anemia associated with metastatic malignancies (a systematic review and meta-analysis)

I.B. Kononenko, A.V. Snegovoy

N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — a branch of National Medical Research Radiology Centre, Ministry of Health of Russia, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

Contacts: Inessa Borisovna Kononenko Inessa.kononenko@mail.ru

Introduction. Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) hold the key place in the treatment of anemia in patients with cancer. Their clinical effectiveness is confirmed by the results of numerous studies, including meta-analyses. However, the impact of ESA on overall survival and progression-free survival remains a matter of debate due to the heterogeneity of results and differences in clinical trial design. In this regard, we conducted a meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the efficacy and safety of ESA in cancer patients with anemia.

Aim. To evaluate the effect of ESA on overall survival, progression-free survival, objective response rate, and incidence of venous thromboembolic events in anemic patients receiving anticancer therapy for malignancies with metastasis.

Materials and methods. A systematic review and meta-analysis of results of controlled randomized clinical trials conducted during 2012–2025 and evaluating effect of EPA on the survival of patients with malignancies with metastatic involvement and anemia have been performed. In 6 databases, 529 publications on this topic were found. The analysis included 4 randomized clinical trials involving 5,117 patients 18 years and older with cancer and anemia. The effects of ESA on overall survival, progression-free survival, objective response rate, and incidence of venous thromboembolic events were evaluated.

Results. There was no statistically significant differences between patients from groups with ESA therapy and control groups (placebo, red blood cell transfusion, or no treatment) ($n = 2,957$ vs $n = 2,145$; hazard ratio (HR) 0.98; 95 % confidence interval (CI) 0.90–1.05), progression-free survival ($n = 2,713$ vs $n = 1,937$; HR 1.00; 95 % CI 0.91–1.11), objective response rate ($n = 1,440$ vs $n = 1,428$; HR 1.12; 95 % CI 0.18–7.12) and incidence of venous thromboembolic events ($n = 2,915$ vs $n = 2,071$; HR 1.67; 95 % CI 0.81–3.45).

Conclusion. In the analyzed population of patients with malignancies and anemia, ESA therapy does not worsen overall survival, progression-free survival, objective response rate, and does not increase the risk of venous thromboembolic events.

Keywords: anemia, erythropoietin, epoetin, darbepoetin, cancer patient, cancer, chemotherapy, radiation therapy

For citation: Kononenko I.B., Snegovoy A.V. The impact of erythropoiesis-stimulating agent therapy on survival outcomes in patients with anemia associated with metastatic malignancies (a systematic review and meta-analysis). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(3):12–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-12-24>

Введение

Анемия является одним из наиболее распространенных осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Ее развитие может быть обусловлено как патологическим влиянием опухоли, так и токсическим воздействием проводимого лечения, что нередко приводит к снижению качества жизни и ухудшению эффективности терапии [1]. Частота возникновения анемического синдрома зависит от нозологической формы, стадии заболевания, проводимого лечения и ряда индивидуальных факторов, включая пол и возраст больных [2–4].

Препараты химиотерапии (ХТ) на основе платины (цисплатин, карбоплатин), таксанов и антрациклинов, широко применяемые при различных злокачественных опухолях, обладают выраженным миелосупрессивным действием, что оказывает негативное влияние на синтез гемоглобина (Hb). Помимо этого, они могут вызывать

тошноту, рвоту и анорексию, что приводит к уменьшению поступления нутриентов с пищей, в том числе железа, витамина B_{12} и фолатов, необходимых для нормального кроветворения, и развитию анемии. [5].

Также возникновению анемии способствуют кровопотери, связанные с онкологическим заболеванием (например, при опухолях желудочно-кишечного тракта). Однако в большинстве случаев большую роль в развитии данной патологии играет снижение эритропоэза, которое может быть обусловлено рядом различных патофизиологических механизмов, в том числе:

- прямым токсическим воздействием противоопухолевых препаратов на костный мозг;
- абсолютным дефицитом микроэлементов (в первую очередь железа, но также фолатов и витамина B_{12});
- функциональным дефицитом железа, обусловленным секвестрацией железа в макрофагах под действием гепцидина;

- нарушением чувствительности костного мозга к эритропоэтину (ЭПО), связанным с опухолеассоциированным хроническим воспалением;
- замещением кроветворной ткани костного мозга метастатическими опухолевыми клетками [6].

Как правило, анемия в онкологической практике носит многофакторный характер и обусловлена сочетанием различных патофизиологических механизмов у одного пациента [7, 8]. Это значительно осложняет ее диагностику и коррекцию, приводит к тому, что многие больные получают неоптимальное лечение данной патологии или вовсе не получают его [8–10].

Значимость лечения анемии у онкологических пациентов нередко недооценивается, несмотря на ее негативное влияние на качество жизни и прогноз заболевания. Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что низкий уровень Hb ассоциируется с ухудшением физической активности и значительным снижением функционального состояния больных [11–13]. Анемия оказывает существенное влияние на эмоционально-психологическую сферу: у пациентов чаще наблюдаются выраженная слабость, эмоциональная нестабильность, апатия, чувство неудовлетворенности и снижение мотивации [14]. Особенно тяжело на фоне лечения переносится утомляемость [15]. Снижение уровня Hb у онкологических больных сопровождается не только ухудшением качества жизни, но и высоким риском развития тромботических осложнений.

Гипоксия тканей, возникающая на фоне анемии, в ряде случаев сопряжена с риском метастазирования, прогрессирования заболевания [16] и ухудшением онкологических исходов. В ходе систематического обзора, в который вошли 60 исследований, установлено, что анемия ассоциируется с увеличением на 65 % риска смертности пациентов со злокачественными новообразованиями и анемией (95 % доверительный интервал (ДИ) 54–77) по сравнению с пациентами, у которых нет анемии. Этот показатель варьирует от 19 % при раке легких до 75 % при злокачественных опухолях головы и шеи или лимфомах [12].

В клинической практике анемия нередко рассматривается как значимая дозолимитирующая токсичность, ограничивающая проведение ХТ в полном объеме. У пациентов с солидными опухолями развитие выраженной анемии в период проведения 1-го цикла ХТ связано с необходимостью редукции доз противоопухолевых препаратов, удлинением интервалов между курсами лечения и нарушением сроков начала терапии в последующих циклах. При этом известно, что снижение относительной дозоинтенсивности ХТ (ниже порогового значения) негативно влияет на эффективность лечения. Согласно данным систематического обзора и метаанализа, в которое вошли 9 исследований, включавших пациентов с солидными опухолями, относительная дозоинтенсивность <80 %,

в том числе вследствие отмены запланированных курсов, ассоциировалась с ухудшением показателей общей выживаемости. При ХТ на основе карбоплатина отношение рисков (ОР) составило 1,17 (95 % ДИ 1,07–1,27), при использовании схем FOLFOX, FOLFIRI и FOLFIRINOX – 1,39 (95 % ДИ 1,03–1,89) [17].

Таким образом, анемия у онкологических пациентов признана независимым прогностическим фактором, ассоциированным с ухудшением показателей общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости [17, 18]. В исследовании J.S. Waters и соавт. [18], включавшем 906 больных, в 1999–2001 гг. получавших ХТ по поводу немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого в одном из медицинских центров США, в 86 % случаев анемия развилась во время лечения или в течение 1 мес после его завершения. При этом медиана ОВ была статистически значимо выше ($p < 0,001$) у пациентов с уровнем Hb >12 г/дл по сравнению с пациентами, у кого он был ниже.

Лечение анемии может улучшить качество жизни пациентов, повысить эффективность противоопухолевой терапии и увеличить выживаемость больных с ЗНО [19]. Таким образом, своевременная и эффективная терапия данной патологии является неотъемлемой частью комплексного лечения онкологических больных.

В клинической практике для коррекции анемии при ЗНО применяют гемотрансфузию или лекарственную терапию, включающую препараты железа и эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП) (эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин тета, дарбэпоэтин альфа). ЭСП применяют в монорежиме или комбинации с пероральными/парентеральными препаратами железа в зависимости от клинической ситуации [1]. Известны новые антианемические лекарственные средства с потенциалом применения при анемии, обусловленной злокачественной опухолью: лигандная ловушка активинового рецептора типа 2, антагонисты гепсидина и ингибиторы пролилгидроксилазы фактора, индуцируемого гипоксией [20].

Несмотря на наличие различных терапевтических подходов, ведущую роль в лечении анемии у онкологических пациентов продолжают играть ЭСП. Эффективность рекомбинантного ЭПО подтверждена результатами ряда исследований и метаанализов [21–23]. Доказано, что ЭСП снижают потребность в трансфузиях и улучшают качество жизни пациентов. В то же время влияние ЭСП на ОВ онкологических больных с анемией длительное время оставалось предметом активных дискуссий. Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали, что применение ЭСП может быть связано со снижением ОВ и/или безрецидивной выживаемости (БРВ) [24–26], а также с повышением частоты развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) [27]. Однако следует отметить, что в некоторых

работах целевые уровни Hb были >12 г/дл, допускалось включение пациентов с исходной концентрацией Hb >10 г/дл и пациентов, не получавших ХТ, что не соответствует современным национальным и международным клиническим рекомендациям по применению ЭСП.

В то же время имеются данные, свидетельствующие о потенциальной пользе ЭСП, включая улучшение показателей выживаемости в отдельных подгруппах пациентов [28, 29]. С учетом противоречивости сведений и различий в дизайне исследований мы провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), направленный на оценку эффективности и безопасности применения ЭСП для лечения анемии у онкологических больных.

Цель исследования — оценить влияние ЭСП на ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП), частоту объективного ответа (ЧОО) и частоту развития ВТЭО у пациентов с анемией, получающих противоопухолевую терапию по поводу метастатических ЗНО.

Материалы и методы

Проведены систематический обзор и метаанализ исследований за 2012–2025 гг. Выбран именно этот временной диапазон, поскольку ранее выполненный The Cochrane Collaboration и опубликованный в 2012 г. метаанализ по данной теме охватывают работы за 1985–2011 гг. [23].

На 1-м этапе исследования в апреле 2025 г. в доступных научных базах данных (eLibrary, WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), PubMed, ClinicalTrials.gov, Google Scholar, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)) выполнен поиск РКИ, в которых оценены эффективность, безопасность и/или переносимость ЭСП при лечении анемии у больных с ЗНО и проведено сравнение результатов лечения в группах ЭСП, трансфузии эритроцитарной массы, плацебо и отсутствия лечения.

Критерии для проведения систематического обзора и метаанализа установлены в соответствии со схемой PICO (S) [30]:

- популяция (P): взрослые пациенты обоих полов в возрасте 18 лет и старше с ЗНО, а также анемией вследствие ХТ, лучевой терапии (ЛТ), иммунотерапии, комбинированной или иной противоопухолевой терапии или основного заболевания;
- вмешательство (I): инъекционные формы (подкожное или внутривенное введение) ЭСП (эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин тета, дарбэпоэтин альфа). ЭСП могут применяться в комбинации с ХТ, ЛТ, иммунотерапией или иной противоопухолевой терапией, а также с препаратами железа;
- сравнение (C): плацебо, отсутствие лечения или трансфузия эритроцитарной массы;

- исходы (O): влияние ЭСП на ОВ, ВБП, ЧОО и частоту возникновения ВТЭО;
- тип исследований (S): РКИ эффективности, безопасности и/или переносимости ЭСП, результаты которых опубликованы на русском или английском языках.
- Критерии исключения публикаций из анализа:
- исследования на животных;
- исследования с участием детей и подростков (возраст меньше 18 лет);
- исследования с участием пациентов с локальными или местно-распространенными формами ЗНО, лейкозами, миелодиспластическим синдромом;
- исследования с участием пациентов с анемией, вызванной иными причинами, отличными от описанных в критериях включения, такими как гемолиз, дефицит железа, скрытое кровотечение и т. п.;
- публикации с неполной информацией (абстракты, письма в редакцию);
- исследования экономической эффективности лечения, «случай — контроль», когортные и кросс-секционные исследования;
- систематические обзоры и метаанализы;
- тезисы научных съездов, симпозиумов, конгрессов, конференций.

Для подготовки систематического обзора и метаанализа использована методика отбора исследований в соответствии с критериями Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) [31]. Отобраны плацебо-контролируемые РКИ эффективности и безопасности различных ЭСП у взрослых пациентов с анемией, возникшей на фоне ЗНО, результаты которых опубликованы на русском или английском языках. Для поиска в базах данных использованы следующие ключевые слова: «эпоэтин альфа» (“epoetin alfa”), «эпоэтин бета» (“epoetin beta”), «эпоэтин тета» (“epoetin tetra”), «дарбэпоэтин альфа» (“darbepoetin alfa”), «эпоэтин» (“epoetin”), «эритропоэтин» (“erythropoietin”), «эпрекс» (“eprex”), «прокрит» (“procrit”), «рак» (“cancer”, “malignant”), «опухоль» (“tumour, tumor”), «карцинома» (“carcinoma”), «лимфома» (“lymphoma”), «саркома» (“sarcoma”), «меланома» (“melanoma”), «онкология» (“oncology”), «онкологический пациент» (“oncology patient”), «анемия» (“anemia”, “anaemia”).

Поиск публикаций по выбранным ключевым словам и базам данных проведен авторами независимо друг от друга. Для выявления потенциально релевантных исследований первичный поиск источников выполнен по заголовкам и аннотациям всех отчетов/публикаций об исследованиях. Затем проанализированы полнотекстовые версии потенциально релевантных отчетов/публикаций об исследованиях на предмет соответствия критериям включения и невключения в данную работу. Фиксировались причины исключения неподходящих

исследований. Выявлены и исключены дублирующие публикации, множественные отчеты об одном и том же исследовании объединены в один отчет.

Далее авторы независимо друг от друга извлекли данные, по которым был достигнут консенсус. Форма для их извлечения (таблица MS Excel) включала информацию о годе публикации, дизайне исследования, нозологии, популяции, оцениваемом вмешательстве, дозе и режиме применения лекарственного препарата, количестве рандомизированных пациентов и пациентов, включенных в анализ, конечных точках и сроках их оценки.

Два рецензента независимо друг от друга оценивали качество включенных РКИ с использованием инструмента The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias, представляющего собой валидированный опросник по 7 доменам (метод рандомизации, сокрытие рандомизационной последовательности, «ослепление» пациентов и медицинского персонала в процессе лечения, «ослепление» врачей при оценке эффекта вмешательства, пропуски в данных об исходах, пред-

ставление результатов в публикации, другие возможные источники систематических ошибок), предполагающий оценку общей вероятности систематической ошибки, которая может быть низкой, высокой или вызывать некоторые опасения.

Статистический анализ проводили с помощью пакета Meta для языка статистического и математического программирования R в программном обеспечении R Project. Для каждого исхода рассчитывали отношение рисков (ОР) и 95 % ДИ. С целью оценки гетерогенности исследований также определяли критерий I^2 и значимость различий (p). Для анализа стратифицированных или совпадающих категориальных данных использовали метод Мантеля–Хензеля, для оценки гетерогенности – методы Сидика–Джонсмана (для τ^2) и Q-профиля (для ДИ τ^2 и τ), для оценки модели – поправку Хартунга–Кнаппа, учитывающую случайные эффекты.

Графическая модель поиска и анализа релевантных клинических исследований для последующего обзора представлена на рис. 1.

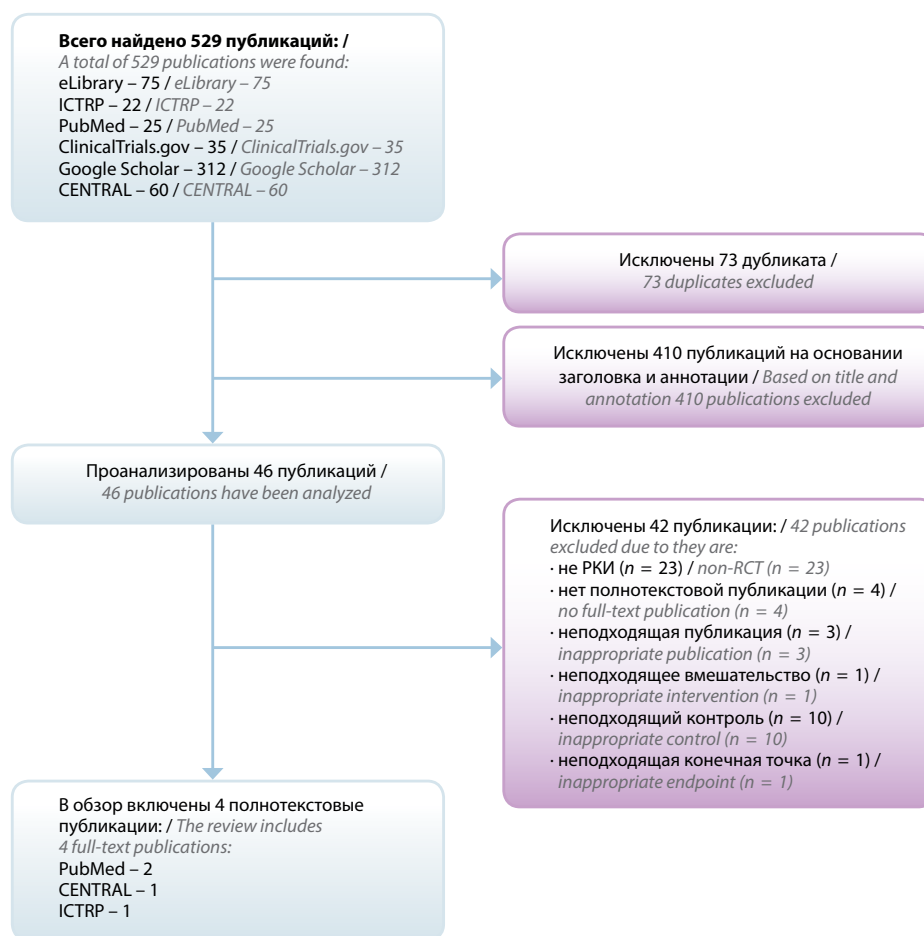


Рис. 1. Графическая модель отбора исследований. CENTRAL – Cochrane Central Register of Controlled Trials; ICTRP – WHO's International Clinical Trials Registry Platform; РКИ – рандомизированное клиническое исследование

Fig. 1. Study flowchart. Графическая модель отбора исследований. CENTRAL – Cochrane Central Register of Controlled Trials; ICTRP – WHO's International Clinical Trials Registry Platform

Результаты

Из 529 найденных публикаций в анализ включены 4 плацебо-контролируемых РКИ с участием 5117 взрослых пациентов. Причины исключения исследований из анализа представлены на рис. 1.

Включенные в метаанализ исследования дополняют друг друга по дизайну и параметрам оценки, что позволяет сформировать целостное представление и помогает уточнить взаимосвязь применения ЭСП и клинических исходов.

В анализ вошли публикации, в которых оценивали эффективность и безопасность как ключевые конечные точки. ОВ оценивалась во всех 4 исследованиях [32–35], ВБП — в 3 [32–35]. Данные о влиянии ЭСП на ЧОО представлены в 2 исследованиях [33, 35]. Оценка частоты развития ВТЭО проводилась в 3 исследованиях [32, 33, 35]. Общая характеристика исследований представлена в табл. 1.

Ниже приведены ключевые аспекты дизайна и результаты включенных исследований.

Таблица 1. Общая характеристика исследований

Table 1. General characteristics of the studies

Источник Authors, year	Дизайн исследования Study design	Популяция Population	Конечные точки Endpoints	Терапия Intervention
J. Debus и соавт. [33] J. Debus et al. [33]	Проспективное открытое контролируемое многоцентровое РКИ Prospective open-label multicenter controlled RCT	385 пациентов 18 лет и старше с мелкоклеточным раком легкого III стадии и анемией (уровень Hb <12 г/дл) 385 patients aged 18 and older with anemia (Hb level <12 g/dL) associated with stage III non-small cell lung cancer	Первичные: ОВ. Вторичные: медиана выживаемости; уровень Hb; динамика состояния здоровья по шкале Всемирной организации здравоохранения; частота трансфузий ЭМ и среднее количество единиц ЭМ в течение 16 нед; ЧОО в течение 9 и 16 нед; безопасность (частота развития НЯ, включая ВТЭО) в течение 24 мес Primary endpoint: OS. Secondary endpoints: median survival, Hb level, health status dynamics assessed by the World Health Organization performance status scale, frequency of red blood cell transfusions and mean number of red blood cell units transfused over 16 weeks, ORR at 9 and 16 weeks, safety (incidence of AEs, including VTEs) over 24 months	Группа 1: эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю в течение всего периода химиолучевой терапии (16 нед) при уровне Hb <12 г/дл; если уровень Hb снижался более чем на 2 г/дл в течение 4-недельного периода, вводили 3 дозы эпоэтина альфа по 40 000 МЕ в течение 2 нед. Группа 2: отсутствие лечения Group 1: epoetin alfa at a dose of 40,000 IU subcutaneously once weekly throughout the entire course of radiochemotherapy (16 weeks) if Hb level is <12 g/dL; if Hb level decreases by more than 2 g/dL during a 4-week period, 3 doses of epoetin alfa 40,000 IU each are administered over 2 weeks. Group 2: no treatment
T. Thomaidis и соавт. [34] T. Thomaidis et al. [34]	Проспективное открытое многоцентровое РКИ Prospective open-label multicenter RCT	118 пациентов 18 лет и старше с распространенным или метастатическим раком желудка и/или пищевода и анемией (уровень Hb <11 г/дл) 118 patients aged 18 and older with anemia (Hb level <11 g/dL) associated with advanced or metastatic gastric and/or esophageal cancer	Первичные: частота наступления ремиссии. Вторичные: безопасность комбинированной терапии; ОВ; ВБП в течение 36 мес; частота ответа (повышение уровня Hb на 2 г/дл по сравнению с исходным значением) на 16-й неделе; потребность в трансфузии; требуемая доза ЭСП; изменение концентрации Hb и гематокрита (по сравнению с исходным значением); безопасность Primary endpoints: remission rate of main disease. Secondary endpoints: safety of combination therapy; OS; PFS over 36 months; response rate of anemia (increase in Hb level by 2 g/dL compared to baseline) at week 16; need for blood transfusion; required dose of ESA; changes in Hb and hematocrit levels (compared to baseline); safety	Группа 1: эпоэтин бета в дозе 30 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю при уровне Hb <11 г/дл до достижения уровня Hb ≥12 г/дл; если через 4 нед повышение концентрации Hb было на 0,5 г/дл меньше исходного значения, дозу увеличивали до 30 000 МЕ 2 раза в нед. Группа 2: отсутствие лечения Group 1: epoetin beta at a dose of 30,000 IU subcutaneously once weekly when Hb level is <11 g/dL until Hb reaches ≥12 g/dL; if after 4 weeks the increase in Hb concentration was 0.5 g/dL less than the initial value, the dose was increased up to 30,000 IU 2 times a week. Group 2: no treatment

Окончание табл. 1

The end of table 1

Источник Authors, year	Дизайн исследования Study design	Популяция Population	Конечные точки Endpoints	Терапия Intervention
B. Leyland-Jones и соавт. [35] B. Leyland-Jones et al. [35]	Проспективное открытое многоцен- тровое РКИ Prospective open-label multicenter RCT	2098 пациенток 18 лет и старше с метастатическим раком молочной железы и анемией (уровень Hb <11 г/дл) 2098 female patients aged 18 and older with anemia (Hb level <11 g/dL) associated with metastatic breast cancer	Первичные: ВБП в течение 18 мес. Вторичные: ОВ; время до прогресси- рования; ЧОО; частота трансфузий ЭМ и среднее количество единиц ЭМ в течение 32 нед; безопасность (частота развития НЯ, включая ВТЭО) Primary endpoint: PFS over 18 weeks. Secondary endpoints: OS; time to progression; ORR; frequency of red blood cell transfusions and mean number of red blood cell units transfused over 32 weeks; safety (incidence of AEs, including VTEs)	Группа 1: эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю в течение всего периода химиотерапии. Группа 2: трансфузия ЭМ по назначению исследователя Group 1: epoetin alfa at a dose of 40,000 IU subcutaneously once weekly throughout the entire chemotherapy period. Group 2: RBC transfusion as prescribed by the investigator
P. Gascón и соавт. [32] P. Gascón et al. [32]	Двойное слепое плацебо-кон- тролируемое многоцен- тровое РКИ Double-blind placebo- controlled multicenter RCT	2516 пациентов 18 лет и старше с немелкоклеточ- ным раком легкого IV стадии и анемией (уровень Hb ≤11 г/дл) 2516 patients aged 18 and older with anemia (Hb concentration <11 g/dL) associated with stage IV non-small cell lung cancer	Первичные: ОВ. Вторичные: ВБП; частота трансфу- зий ЭМ или частота снижения уровня Hb <8,0 г/дл; безопасность (частота развития НЯ, включая ВТЭО) Primary endpoint: OS. Secondary endpoints: PFS, frequency of red blood cell transfusions or frequency of Hb level dropping <8.0 g/dL; safety (incidence of AEs, including VTEs)	Группа 1: дарбэпоэтин альфа в дозе 500 мкг подкожно 1 раз в 3 неделю до достижения уровня Hb ≥12 г/дл; введение препарата прекращали в течение 3 нед от момента введения последней дозы химиопрепарата или при прогрессировании заболевания (в зависимости от того, что наступало раньше). Группа 2: плацебо в том же режиме Group 1: darbepoetin alfa at a dose of 500 mcg subcutaneously once every 3 weeks until Hb level reaches ≥12 g/dL; administration of the drug was stopped within 3 weeks from the last chemotherapy dose or with the progression of the disease, whichever occurred first. Group 2: placebo administered on the same schedule

Примечание. Hb — гемоглобин; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ОВ — общая выживаемость; ЧОО/ORR — частота объективного ответа; ВТЭО — венозное тромбозмобилическое осложнение; ВБП — выживаемость без прогрессирования; МЕ — международная единица; ЭМ — эритроцитарная масса; НЯ — нежелательное явление (adverse event).

Note. Hb — hemoglobin; RCT — randomized clinical trial; OS — overall survival; ORR — objective response rate; VTE — венозное venous thromboembolic events; PFS — progression-free survival; IU — international unit; ЭМ — эритроцитарная масса; RBC — red blood cells; AE — adverse event.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании P. Gascón и соавт. [32] проведено сравнение не меньшей эффективности дарбэпоэтина альфа и плацебо у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получавших миелосупрессивную ХТ. Пациенты с анемией (Hb ≤11 г/дл) рандомизированы на 2 группы — дарбэпоэтина альфа (в дозе 500 мкг каждые 3 нед) и плацебо — в соотношении 2:1. Верхняя граница уровня целевого Hb составила 12 г/дл. В исследование включены 2516 пациентов (1680 — в группу дарбэпоэтина, 836 — в группу плацебо). В группе дарбэпоэтина альфа показатели ОВ (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,83–1,01) и ВБП (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,87–1,04) были не хуже, чем в группе плацебо, а также выявлены статистически значимо более низкая частота транс-

фузий и случаев низкого уровня Hb (≤8 г/дл) (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,57–0,86; $p < 0,001$). Частота развития серьезных нежелательных явлений была сопоставима (31,1 %).

В рандомизированном открытом исследовании J. Debus и соавт. [33] изучили влияние эпоэтина альфа у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших последовательную химиолучевую терапию (ХЛТ). Эпоэтин альфа применяли при Hb <12 г/дл. В исследование включены 385 пациентов (195 — в группу ХЛТ + ЭПО, 190 — в группу только ХЛТ). В группе ХЛТ + ЭПО 2-летняя ОВ была выше, чем в общей популяции (28,5 % против 20,6 %; $p = 0,2278$), потребность в трансфузиях — ниже (12,3 % против 32,1 %). По данным *post-hoc*-анализа, у пациентов с исходной анемией отмечена тенденция к увеличению

медианы выживаемости в группе ЭПО (343 дня против 212 дней; ОР 1,62; $p = 0,0525$).

В открытом рандомизированном исследовании II фазы T. Thomaidis и соавт. [34] оценили эффективность эпоэтина бета у пациентов с распространенным раком желудка и гастроэзофагеального перехода. Эпоэтин бета (30 000 МЕ еженедельно) назначали на фоне ХТ (капецитабин + иринотекан или цисплатин) при $Hb < 11$ г/дл до достижения $Hb \geq 12$ г/дл. Повышение уровня Hb (≥ 2 г/дл) зафиксировано у 65 % пациентов; целевого уровня Hb достигли 74 % пациентов. В группе ЭПО отмечены значимое улучшение контроля над заболеванием (78 % против 55 %; $p = 0,025$) и тенденция к увеличению ОВ (14,5 мес против 8 мес; $p = 0,056$), особенно в подгруппе больных, получавших иринотекан (медиана ОВ – 15,4 мес против 8,4 мес). Выявлена эффективность ЭПО в коррекции анемии.

В ходе открытого РКИ В. Leyland-Jones и соавт. [35] изучили влияние эпоэтина альфа на отдаленные результаты у пациенток с метастатическим раком молочной железы, получавших ХТ. Женщины с $Hb \leq 11$ г/дл рандомизированы на группы эпоэтина альфа (40 000 МЕ

подкожно 1 раз в нед) и наилучшей поддерживающей терапии, включая трансфузию эритроцитарной массы. По оценке исследователей, медиана ВБП в обеих группах составила 7,4 мес (ОР 1,089; 95 % ДИ 0,988–1,200), что превысило порог не меньшей эффективности (1,15). По результатам независимой оценки медиана ВБП составила 7,6 мес (ОР 1,028; 95 % ДИ 0,922–1,146), что соответствовало критериям не меньшей эффективности, медиана ОВ – 17,2 мес против 17,4 мес (ОР 1,057; 95 % ДИ 0,949–1,177), ЧОО – 50 % против 51 %. Несмотря на соблюдение формальных критериев не меньшей эффективности, полностью исключить потенциальный риск увеличения частоты прогрессирования или смерти в этом исследовании не удалось.

Каждое из включенных в метаанализ исследований вносит большой вклад в понимание полученных данных и способствует формированию обоснованных выводов об эффективности и безопасности ЭСП.

Общая вероятность систематической ошибки была низкой в 1-м исследовании, неопределенной – во 2-м, высокой – в 3-м (рис. 2).

Риск систематической ошибки / Risk of bias								
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Debus, 2014	–	–	+	+	+	–	–	–
Thomaidis, 2014	–	–	+	+	–	×	×	×
Leyland-Jones, 2016	–	–	+	+	+	+	–	–
Gascón, 2020	+	+	+	+	+	+	+	+

D1 – метод рандомизации (систематическая ошибка распределения пациентов по группам) / D1 – randomization method (bias of patients' allocation by groups)

D2 – сокрытие рандомизационной последовательности (систематическая ошибка распределения пациентов по группам) / D2 – concealment of the randomization sequence (selection bias of the patient's distribution by groups)

D3 – «ослепление» пациентов и медперсонала (маскирование/сокрытие вмешательства от пациентов и медперсонала) в процессе лечения (систематическая ошибка исполнения) / D3 – "blinding" of patients and medical staff (masking/concealing the intervention from patients and medical staff) in the process of treatment (bias introduced by performance)

D4 – «ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства (систематическая ошибка выявления исходов) / D4 – "blinding" of medical staff involved in evaluation of treatment effects (bias introduced by evaluation of outcome assessment)

D5 – пропуски в данных об исходах (систематическая ошибка пропуска данных) / D5 – omissions in outcome data (data omissions bias)

D6 – представление результатов исследования (систематическая ошибка представления результатов) / D6 – presentation of study results (bias of results presentation)

D7 – другие возможные источники систематических ошибок / D7 – other possible sources of bias

Решение / Judgement

- + Низкий / Low
- Неопределенный / Unclear
- × Высокий / High

Рис. 2. Риск систематической ошибки включенных исследований

Fig. 2. Risk of bias in the included studies

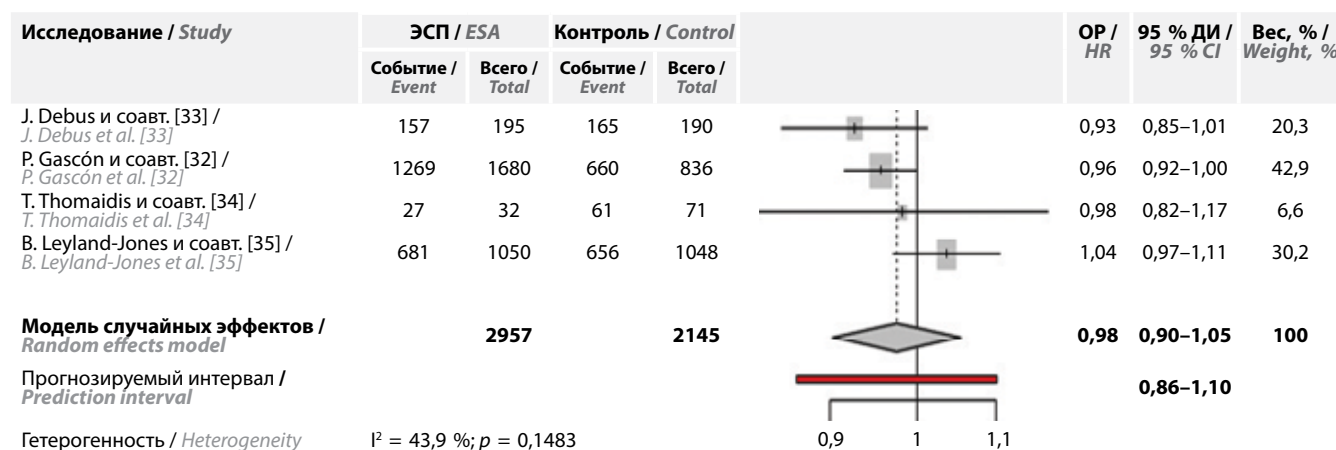


Рис. 3. Общая выживаемость в группах эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) и контроля (без ЭСП): лесовидная диаграмма. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 3. Overall survival of patients in the erythropoiesis-stimulating agents (ESA) and control groups (without ESA): forest-plot. HR — hazard ratio; CI — confident interval

Первичные конечные точки оценки эффективности эритропоэзстимулирующих препаратов

Влияние эритропоэзстимулирующих препаратов на общую выживаемость

Показатели ОВ оценивались во всех 4 включенных в метаанализ исследованиях [32–35]. На основании результатов метаанализа можно сделать вывод, что применение ЭСП у пациентов с метастатическими ЗНО не оказывает негативного влияния на ОВ.

Результаты обобщенного анализа относительного риска (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,90–1,05) подтверждают отсутствие статистически значимого влияния терапии ЭСП на ОВ (рис. 3).

Результаты всех 4 включенных в анализ исследований [32–35] демонстрируют сопоставимые показатели летальности в группах ЭСП (эпоэтина альфа, эпоэтина бета, дарбэпоэтина альфа) и контрольных группах.

В исследовании J. Debus и соавт. ОВ оценивали у пациентов 2 групп, которые получали ХЛТ. Больные, которым подкожно вводили эпоэтин альфа для коррекции анемии, вошли в группу 1; пациенты, которым терапию анемии не проводили, — в группу 2. В популяции всех рандомизированных больных (intention-to-treat, ИТТ-популяция) в группе 1 умерли 80,51 % пациентов (157 из 195), в группе 2 — 86,84 % (165 из 190) в ($p = 0,09$) [33]. По данным исследования T. Thomaidis и соавт., в которое вошли ранее не леченные пациенты с распространенным раком пищевода и желудка, получавшие ХТ, терапия эпоэтином бета позволила достичь тенденции к увеличению медианы ОВ (14,5 мес против 8 мес в контрольной группе; $p = 0,056$). Частота летальных исходов составила 84,38 % (27/32) у пациентов, получавших ЭСП, и 85,92 % (61/71) — в группе без коррек-

ции уровня гемоглобина ($p = 0,05$) [34]. По данным B. Leyland-Jones и соавт., ОВ составила 64,86 % (681/1050) в группе эпоэтина альфа и 62,6 % (656/1048) — в группе трансфузии эритроцитарной массы ($p = 0,28$) [35]. В исследовании F. Gascón и соавт. в группе дарбэпоэтина альфа летальность составила 78,95 % (660/836), в группе плацебо — 75,54 % (1269/1680) [32].

Таким образом, полученные нами данные согласуются с результатами отдельных РКИ, не продемонстрировавших значимых различий в ОВ между группами ЭСП и контрольной группой среди пациентов с метастатическими опухолями и анемией.

На основании этих результатов можно сделать вывод о том, что применение ЭСП для коррекции анемии у онкологических пациентов представляется безопасным с точки зрения влияния на продолжительность жизни и не оказывает отрицательного влияния на ОВ.

Влияние эритропоэзстимулирующих препаратов на выживаемость без прогрессирования

Выживаемость без прогрессирования оценивалась в 3 из 4 включенных в анализ исследований [32, 34, 35]. У пациентов с метастатическими ЗНО и анемией применение ЭСП (эпоэтина альфа, эпоэтина бета или дарбэпоэтина альфа) не оказывало негативного влияния на ВБП (ОР 1; 95 % ДИ 0,91–1,11) (рис. 4). Эти обобщенные результаты подтверждаются данными ряда исследований. Так, в работе T. Thomaidis и соавт. в группе пациентов, получавших эпоэтин бета, частота достижения ВБП составила 96,88 % (31/32), в группе без терапии анемии — 92,96 % (66/71) ($p = 0,36$) [34]. В исследовании B. Leyland-Jones и соавт. ВБП достигнута у 80,1 % больных группы эпоэтина альфа (841/1050) и 78,05 % больных группы трансфузии (818/1048)

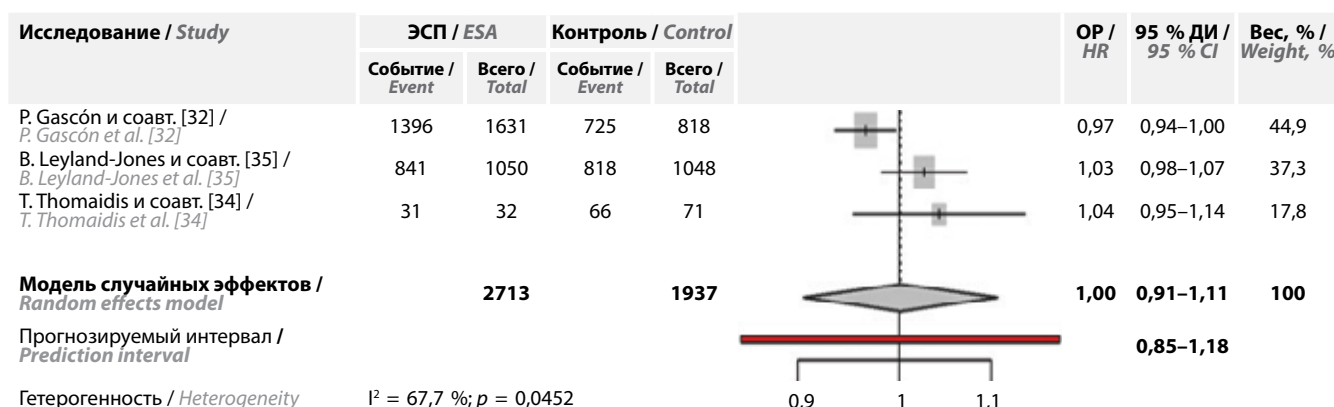


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования в группах эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) и контроля (без ЭСП): лесовидная диаграмма. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 4. Progression-free survival: forest-plot. ESA — erythropoiesis-stimulating agent; HR — hazard ratio; CI — confident interval

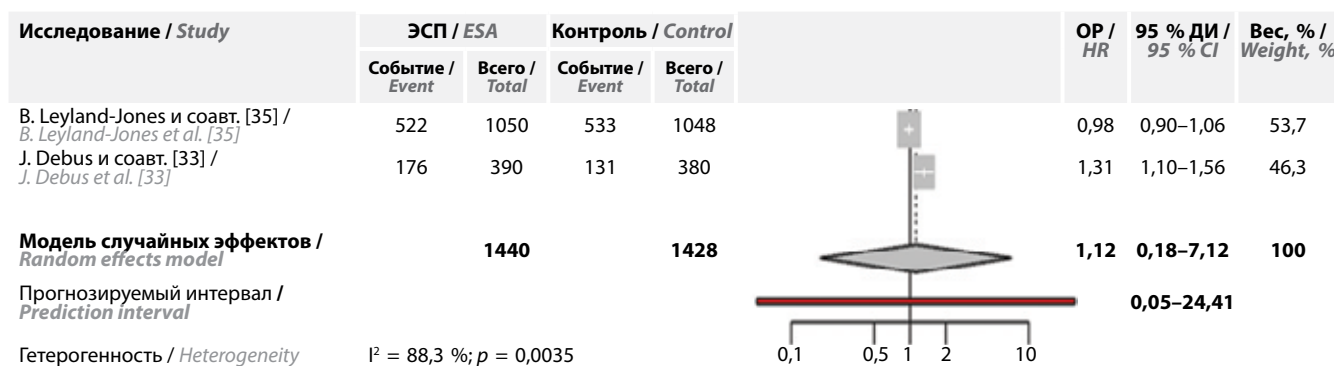


Рис. 5. Частота объективного ответа в группах эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) и контроля (без ЭСП): лесовидная диаграмма. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 5. Objective response rate in the erythropoiesis-stimulating agents (ESA) and control groups (without ESA): forest-plot. HR — hazard ratio; CI — confident interval

($p = 0,25$) [35]. Согласно данным P. Gascón и соавт., в группе дарбэпоэтина альфа частота достижения ВБП составила 88,6 % (1396/1631), в группе плацебо — 85,6 % (725/818) ($p = 0,03$) [32].

Влияние эритропоэзстимулирующих препаратов на частоту объективного ответа

Данные о влиянии ЭСП на ЧОО представлены в 2 исследованиях [33, 35]. Терапия ЭСП существенно не снижала ЧОО (ОР 1,12; 95 % ДИ 0,18–7,12) (рис. 5).

Конечные точки безопасности

Влияние эритропоэзстимулирующих препаратов на частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений

В 3 из 4 исследований оценивалась частота возникновения ВТЭО [27–30]. Несмотря на то что в отдельных исследованиях частота ВТЭО была выше в группах применения эритропоэтинов [32, 33, 35],

результаты данного метаанализа показали отсутствие статистически значимых различий между группами ЭСП (эпоэтина альфа или дарбэпоэтина альфа) и без лечения анемии (ОР 1,67; 95 % ДИ 0,81–3,45) (рис. 6).

Обсуждение

Одним из важнейших подходов к коррекции анемии у онкологических пациентов является применение ЭСП. Вместе с тем фундаментальных метаанализов, посвященных именно оценке влияния этих препаратов на выживаемость у пациентов с метастатическими ЗНО, в настоящее время немного, что подчеркивает актуальность нашей работы.

По результатам систематического обзора и метаанализа 4 РКИ показатели ОВ, ВБП и ЧОО статистически значимо не различались между группами ЭСП (эпоэтина альфа, эпоэтина бета или дарбэпоэтина альфа), альтернативной терапии (плацебо, трансфузии эритроцитарной массы) и отсутствия лечения анемии. Полученные

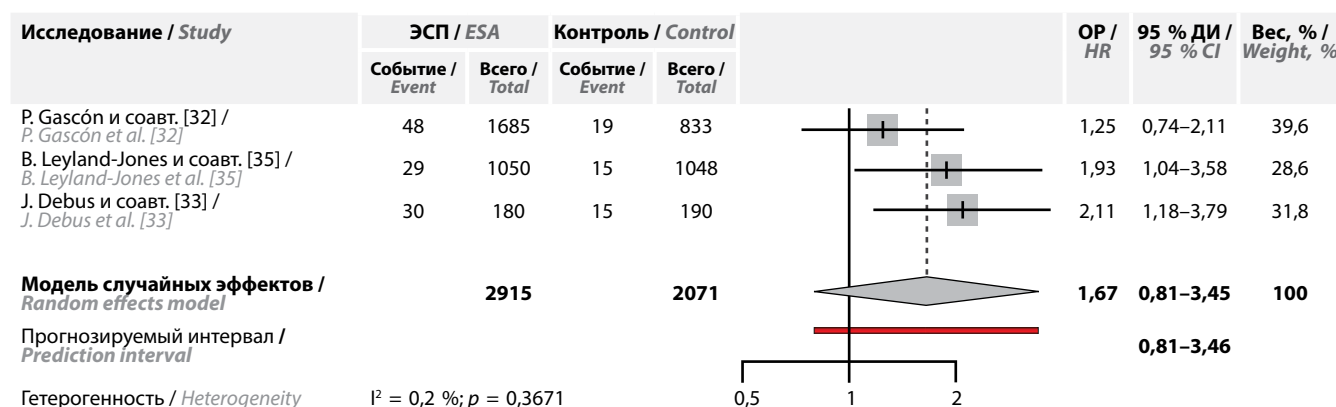


Рис. 6. Частота развития венозных тромбозмембранных осложнений в группах эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) и контроля (без ЭСП): лесовидная диаграмма. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 6. Frequency of venous thromboembolic events in the erythropoiesis-stimulating agents (ESA) and control groups (without ESA): forest-plot. HR — hazard ratio; CI — confident interval

данные позволяют сделать вывод о том, что ЭСП не оказывают негативного влияния на ключевые показатели эффективности лечения у пациентов с анемией, получающих ХТ и/или ЛТ по поводу метастатических ЗНО.

В то же время наши данные расходятся с результатами ранее опубликованного обзора The Cochrane Collaboration, в котором сообщалось о снижении ОВ и увеличении смертности на фоне применения ЭСП [23]. Одним из возможных объяснений может быть включение в названный обзор пациентов без четко определенных показаний к назначению данных препаратов [23]. В представленный метаанализ были включены РКИ, в которых ЭСП назначались при уровне Нб <12 г/дл [33] или ≤11 г/дл [32, 34, 35]. При этом терапия проводилась исключительно в период активного противоопухолевого лечения, что, вероятно, способствовало более благоприятному профилю безопасности [32–35].

Кроме того, результаты ряда исследований показали, что применение ЭСП для коррекции анемии оказывало положительное влияние (или, по крайней мере, не оказывало отрицательного) на ОВ у отдельных категорий пациентов с ЗНО, в частности получающих ХТ на основе производных платины [28, 29, 36, 37]. Такой эффект может быть связан со способностью ЭСП поддерживать уровень Нб, достаточный для проведения ХТ, без необходимости трансфузий, что потенциально улучшает отдаленные результаты лечения.

При этом важным аспектом оценки безопасности ЭСП остается риск развития ВТЭО. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что применение ЭСП статистически значимо не влияет на риск развития ВТЭО. В то же время в метаанализе The Cochrane Collaboration сообщалось об увеличении частоты ВТЭО на фоне применения ЭСП [23], что, вероятно, связано с несоблюдением показаний к их назначению. В част-

ности, высокий риск возникновения этих осложнений отмечался у пациентов с исходным уровнем Нб >10 г/дл, а также при использовании высоких доз ЭСП для достижения завышенных целевых значений Нб.

Следует отметить, что риск развития тромбозмембранных событий при трансфузии может превышать таковой при использовании ЭСП. Так, результаты ретроспективного анализа, включавшего 10 269 пациентов, показали, что риск развития ВТЭО после трансфузии эритроцитарной массы (ОР 1,37; 95 % ДИ 1,24–1,50; $p < 0,001$) более чем в 2 раза выше, чем при применении ЭСП (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,40–0,69; $p < 0,001$) [38].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России назначение ЭСП рекомендовано онкологическим пациентам с анемией на фоне ХТ или ХЛТ и не требует дополнительной профилактики ВТЭО [1]. Результаты проведенных систематического обзора и метаанализа служат дополнительным подтверждением клинической целесообразности применения ЭСП у таких больных. Показано, что использование данных препаратов для терапии анемии у онкологических пациентов не оказывает негативного влияния на ключевые показатели эффективности противоопухолевого лечения — ОВ, ВБП и ЧОО, а также не увеличивает риск развития ВТЭО. При этом следует учитывать, что наше исследование имело ряд ограничений. К ним относятся небольшое число включенных исследований, гетерогенность данных по характеристикам популяции (нозологии, число пациентов), различия в длительности терапии, последующего наблюдения, схемах ХТ и достигнутых результатах. Кроме того, отмечаются различия как в клинической, так и в статистической значимости влияния ЭСП на такие конечные точки, как ОВ, ВБП и частота развития ВТЭО.

Заключение

Применение ЭСП у пациентов с метастатическими ЗНО и анемией, получающих ХТ и/или ЛТ, не оказывает отрицательного влияния на ОВ, ВБП и ЧОО. Также не выявлено статистически значимого увеличения частоты развития ВТЭО, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности ЭСП при соблюдении показаний к их назначению. Полученные результаты позволяют сформировать представление об эффективности данных препаратов в лечении анемии у онкологических пациентов.

Вместе с тем полученные нами результаты указывают на важность дальнейших исследований, направленных на совершенствование подходов к коррекции анемии у пациентов с ЗНО с учетом индивидуальных факторов риска, биологических характеристик опухоли и особенностей противоопухолевой терапии. Персонализированные стратегии, встроенные в комплексную систему ведения онкологических больных, могут способствовать не только улучшению переносимости лечения, но и повышению его общей эффективности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Анемия при злокачественных новообразованиях. Клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», 2024. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/2153-anemiya-pri-zno_final.pdf
Clinical guidelines. Anemia in malignant neoplasms. Russian National Union "Russian Oncology Association", 2024. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/2153-anemiya-pri-zno_final.pdf
2. Abuidris O.D., Abdelbagi O., Altayeb R. et al. The prevalence of anemia in patients with malignant tumors: a hospital based cross sectional study. *Ital J Med* 2023;17(1). DOI: 10.4081/ijm.2023.1571
3. Harrison L.B., Daniel S., Homel P. et al. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiotherapy: prognostic significance and treatment. *Oncology* 2002;63(Suppl. 2):11–8. DOI: 10.1159/000067147
4. Gao F., Cheng Ke., Zhao F. et al. Prevalence and characteristics of anemia in patients with solid cancers at diagnosis in southwest China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(11):2825–8.
5. Wondm S.A., Dagnew S.B., Gubae K. et al. Determinants of anemia among patients receiving cancer chemotherapy in Northwest Ethiopia. *Front Med* 2024;11:1415877. DOI: 10.3389/fmed.2024.1415877
6. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood* 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500
7. Abdel-Razeq H., Hashem H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;145:102837. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.102837
8. Busti F., Marchi G., Ugolini S. et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy. *Pharm (Basel)* 2018;11(4):94. DOI: 10.3390/ph11040094
9. Camaschella C., Girelli D. The changing landscape of iron deficiency. *Mol Aspects Med* 2020;75:100861. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100861
10. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293–306. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.019
11. Birgegård G., Henry D., Glaspy J. et al. A randomized noninferiority trial of intravenous iron isomaltoside *versus* oral iron sulfate in patients with nonmyeloid malignancies and anemia receiving chemotherapy: the PROFOUND trial. *Pharmacotherapy* 2016;36(4):402–14. DOI: 10.1002/phar.1729
12. Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214–21.
13. Lind M., Vernon C., Cruickshank D. et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *Br J Cancer* 2002;86(8):1243–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600247
14. Candelaria M., Cetina L., Dueñas-González A. Anemia in cervical cancer patients: implications for iron supplementation therapy. *Med Oncol* 2005;22(2):161–8. DOI: 10.1385/MO:22:2:161
15. Holzner B., Kemmler G., Greil R. et al. The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13(6):965–73. DOI: 10.1093/annonc/mdf122
16. Shasha D., Harrison L.B. Anemia treatment and the radiation oncologist: optimizing patient outcomes. *Oncology (Williston Park)* 2001;15(11):1486–91; discussion 1494–6.
17. Nielson C.M., Bylsma L.C., Fryzek J.P. et al. Relative dose intensity of chemotherapy and survival in patients with advanced stage solid tumor cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2021;26(9):e1609–18. DOI: 10.1002/onco.13822
18. Waters J.S., O'Brien M.E., Ashley S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20(2):601–3. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.601
19. Сушинская Т.В., Ли Е.С., Стуклов Н.И. Анемия в онкологии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2021;10(1):64–72. DOI: 10.17116/onkolog20211001164
Sushinskaya T.V., Li E.S., Stuklov N.I. Anemia in oncology. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology P.A. Hertsen Journal* 2021;10(1):64–72. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20211001164
20. Bozzini C., Busti F., Marchi G. et al. Anemia in patients receiving anticancer treatments: focus on novel therapeutic approaches. *Front Oncol* 2024;14:1380358. DOI: 10.3389/fonc.2024.1380358
21. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19(11):2865–74. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2865
22. Vansteenkiste J., Pirker R., Massuti B. et al. Doubleblind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(16):1211–20. DOI: 10.1093/jnci/94.16.1211
23. Tonia T., Mettler A., Robert N. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12(12):CD003407. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5
24. Hedenus M., Adriansson M., Miguel J.S. et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative

- malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003;122(3):394–403. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04448.x
25. Leyland-Jones B., Semiglazov W., Pawlicki M. et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *JCO* 2005;23(25):5960–72. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.150
26. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9392):1255–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14567-9
27. Bennett C.L. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914. DOI: 10.1001/jama.299.8.914
28. Bohlius J., Tonia T., Nuesch E. et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer* 2014;111(1):33–45. DOI: 10.1038/bjc.2014.210
29. Glaser C.M., Millesi W., Kornek G.V. et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):705–15. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01488-2
30. Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C. et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2014;14(1):579. DOI: 10.1186/s12913-014-0579-0
31. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100
32. Gascón P., Nagarkar R., Šmakal M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III noninferiority study of the long-term safety and efficacy of darbepoetin alfa for chemotherapy-induced anemia in patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020;15(2):190–202. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.005
33. Debus J., Drings P., Baurecht W. et al. Prospective, randomized, controlled, and open study in primarily inoperable, stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) patients given sequential radiochemotherapy with or without epoetin alfa. *Radiother Oncol* 2014;112(1):23–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.06.005
34. Thomaidis T., Weinmann A., Sprinzl M. et al. Erythropoietin treatment in chemotherapy-induced anemia in previously untreated advanced esophagogastric cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2014;19(2):288–96. DOI: 10.1007/s10147-013-0544-7
35. Leyland-Jones B., Bondarenko I., Nemsadze G. et al. A randomized, open-label, multicenter, phase III study of epoetin alfa *versus* best standard of care in anemic patients with metastatic breast cancer receiving standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34(11):1197–207. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5649
36. Vansteenkiste J., Glaspy, Henry D. et al. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: Study-level and patient-level meta-analyses. *Lung Cancer* 2012;76(3):478–85. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.12.015
37. Ohashi Y., Uemura Y., Fujisaka Y. et al. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. *Cancer Science* 2013;104(4):481–5. DOI: 10.1111/cas.12105
38. Bryer E.J., Kallan M.J., Chiu T.S. et al. A retrospective analysis of venous thromboembolism trends in chemotherapy-induced anemia: red blood cell transfusion *versus* erythrocyte stimulating agent administration. *EJHaem* 2020;1(1):35–43. DOI: 10.1002/jha2.18

Вклад авторов

И.Б. Кононенко: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
А.В. Снеговой: разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.B. Kononenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
A.V. Snegovoy: developing the research design, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Б. Кононенко / I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>
А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

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: 18.07.2025. Принята к публикации: 28.07.2025. Опубликована онлайн: 31.10.2025.

Article submitted: 18.07.2025. Accepted for publication: 28.07.2025. Published online: 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-25-34>

Неoadъювантная химиотерапия при местно-распространенном раке слизистой оболочки полости рта

М.А. Кропотов¹, О.А. Жарков², Л.П. Яковлева³, Б.Б. Выжигина², И.С. Романов², Е.О. Лихтенберг²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Михаил Алексеевич Кропотов drkropotov@mail.ru

Введение. Рак слизистой оболочки полости рта представляет собой одну из наиболее сложных опухолей головы и шеи. Большинство пациентов обращаются за помощью с местно-распространенным процессом, когда опухоль поражает окружающие органы и ткани. Хирургическое лечение в таких случаях сопровождается значительными функциональными и эстетическими нарушениями, а 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 50 %. В связи с этим активно исследуются дополнительные методы лечения рака слизистой оболочки полости рта, такие как неoadъювантная химиотерапия, которая может улучшить показатели выживаемости.

Цель исследования – оценить эффективность неoadъювантной химиотерапии и ее влияние на выживаемость у пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. В исследование включены 188 пациентов с резектабельным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта III–IV стадии (T2–T4N0–2c), с 2013 по 2023 г. получавших лечение в Национальном исследовательском медицинском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Больные разделены на 2 группы. В группу 1 ($n = 38$) вошли пациенты, которым проведена неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим вмешательством, в группу 2 ($n = 150$) – пациенты, которым выполнено хирургическое лечение с адъювантной лучевой/химиолучевой терапией. В 55,3 % случаев применяли режим DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил), в 18,4 % – CP (карбоплатин, паклитаксел), в 26,3 % – PF (цисплатин, 5-фторурацил). Клинический и морфологический ответы оценивали по критериям ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1). Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27.

Результаты. У 44,7 % пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта неoadъювантная химиотерапия позволяет получить клинический ответ на лечение, у 25 % пациентов – с достижением выраженного морфологического ответа опухоли (III–IV степень). Установлено, что в группе неoadъювантной химиотерапии частота прогрессирования заболевания значительно ниже, чем в группе хирургического лечения (34,2 % против 53,3 %), показатели общей выживаемости лучше (48,7 % против 40,4 %). У пациентов с выраженным морфологическим ответом после неoadъювантной химиотерапии частота развития рецидива была ниже, чем у пациентов, у которых ответ был хуже: в 12,5 и 29,2 % случаев соответственно. Тем не менее значимых различий в выживаемости в группах неoadъювантного и хирургического лечения не выявлено ($p = 0,063$).

Заключение. Неoadъювантная химиотерапия способствует улучшению результатов лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта. Увеличение числа пациентов с выраженным морфологическим ответом может привести к статистически значимому повышению показателей выживаемости.

Ключевые слова: неoadъювантная химиотерапия, слизистая оболочка полости рта, плоскоклеточный рак, комплексное лечение рака

Для цитирования: Кропотов М.А., Жарков О.А., Яковлева Л.П. и др. Неoadъювантная химиотерапия при местно-распространенном раке слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):25–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-25-34>

Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced oral mucosal cancer

M.A. Kropotov¹, O.A. Zharkov², L.P. Yakovleva³, B.B. Vyzhigina², I.S. Romanov², E.O. Likhtenberg²

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia

Contacts: Mikhail Alekseevich Kropotov drkropotov@mail.ru

Introduction. Oral mucosal cancer is one of the most complex tumors of the head and neck. Most patients seek help with a locally advanced process where the tumor affects surrounding organs and tissues. Surgical treatment in such cases is accompanied by significant functional and aesthetic disorders, and 5-year disease-free survival does not exceed 50 %. In this regard, additional treatments for oral mucosal cancer, such as neoadjuvant chemotherapy, which can improve survival rates, are being actively investigated.

Aim. To evaluate the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and its impact on survival in patients with locally advanced oral mucosal cancer.

Materials and methods. The study included 188 patients with resectable locally advanced stage III–IV oral mucosal cancer (T2 – T4N0–2c) who were treated at the N.N. Blokhin National Oncology Research Medical Center from 2013 to 2023. Patients were divided into 2 groups. Group 1 ($n = 38$) included patients who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by surgery, group 2 ($n = 150$) included patients who underwent surgical treatment with adjuvant radiation/chemoradiation therapy. In 55.3 % of cases, the DCF regimen (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) was used, in 18.4 % – CP (carboplatin, paclitaxel), in 26.3 % – PF (cisplatin, 5-fluorouracil). Clinical and morphological responses were assessed by solid tumor response criteria (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 27 software.

Results. In 44.7 % of patients with locally advanced oral mucosal cancer, neoadjuvant chemotherapy provides a clinical response to treatment, in 25 % of patients – with a pronounced morphological tumor response (grade III–IV). It was found that in the neoadjuvant chemotherapy group, the incidence of disease progression is significantly lower than in the surgical treatment group (34.2 % versus 53.3 %), overall survival rates are better (48.7 % versus 40.4 %). In patients with a pronounced morphological response after neoadjuvant chemotherapy, the recurrence rate was lower than in patients with a worse response: in 12.5 and 29.2 % of cases, respectively. Nevertheless, there were no significant differences in survival rates between the neoadjuvant and surgical treatment groups ($p = 0.063$).

Conclusion. Neoadjuvant chemotherapy contributes to improved treatment outcomes for locally advanced oral mucosal cancer. An increase in the number of patients with a pronounced morphological response can lead to a statistically significant increase in survival rates.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, oral mucosa, squamous cell carcinoma, complex cancer treatment

For citation: Kropotov M.A., Zharkov O.A., Yakovleva L.P. et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced oral mucosal cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(3):25–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-25-34>

Введение

Плоскоклеточный рак — наиболее часто встречающийся вид опухоли слизистой оболочки полости рта. Ежегодно в мире диагностируется до 300 тыс. новых случаев злокачественных новообразований данной локализации [1]. Местно-распространенный рак слизистой оболочки полости рта характеризуется агрессивным клиническим течением с высокой частотой рецидивов после хирургического лечения или лучевой терапии (ЛТ). В связи с этим в подобных случаях применяется комплексный подход с выполнением хирургических вмешательств в большинстве случаев с одномоментной реконструкцией и адъювантной ЛТ или химиолучевой (ХЛТ) терапией при наличии неблагоприятных прогностических морфологических факторов.

Несмотря на проведение комбинированных операций, использование различных методов реконструкции и послеоперационного лечения, прогноз больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта остается неутешительным: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет ≤ 55 % [1]. В связи с этим активно ведется поиск новых стратегий лечения, в том числе предпринимаются попытки использования неoadъювантной химиотерапии (ХТ) с целью уменьшения размеров опухоли, облегчения симптомов заболевания, улучшения результатов хирургических вмешательств, воздействия на потенциальные очаги микрометастазов и, таким образом, потенциального улучшения результатов лечения [2].

Одно из первых рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности неоадьювантной ХТ при резектабельном местно-распространенном раке слизистой оболочки полости рта, в которое вошли тщательно отобранные пациенты, проведено L. Licitra и соавт. [3]. Больные были рандомизированы на 2 сопоставимые группы: в группе 1 на 1-м этапе проводили 3 курса ХТ по схеме PF с последующим хирургическим лечением, в группе 2 сразу выполняли операцию. Клинический объективный ответ получен у 82 % пациентов, полный клинический ответ как со стороны первичного очага, так и со стороны регионарных метастазов — у 28 (33 %). Несмотря на это, не обнаружено различий в 5-летней ОВ между этими группами (55 и 55 % соответственно; $p = 0,767$). В то же время в ходе дальнейшего анализа данных выявлено, что клинический и морфологический ответы опухоли на лечение оказывают влияние на выживаемость. При полном клиническом ответе 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) достигла 78 %, при частичном ответе и отсутствии ответа на лечение — 57 и 40 % соответственно ($p = 0,041$). Еще более значимые различия получены при морфологической оценке эффекта: при полном патоморфологическом ответе или минимальной остаточной опухоли 5-летняя БРВ составила 85 %, при незначительном ответе — 49 % ($p = 0,001$).

В рандомизированном исследовании L.-P. Zhong и соавт. в качестве неоадьювантного лечения использовали 2 курса ХТ по трехкомпонентной схеме DCF. В ходе сравнения результатов лечения в группах неоадьювантной ХТ (экспериментальная группа) и хирургического вмешательства (группа контроля) на 1-м этапе авторы не выявили значимых различий в частоте развития локорегионарных рецидивов (31,3 % против 30,5 %) и в показателях 4-летней выживаемости без прогрессирования (отношение рисков (ОР) 1,019; $p = 0,927$) [4]. В то же время отмечена тенденция к снижению частоты отдаленного метастазирования в экспериментальной группе по сравнению с контрольной группой (5,5 % против 8,7 %), но статистически значимых различий не обнаружено (ОР 0,913; $p = 0,674$). В ходе подгруппового анализа получены достоверные данные о повышении ОВ и БРВ у пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов (cN2) в случае проведения индукционной ХТ (ОР 0,418; $p = 0,043$). Важный вывод, который делают авторы: клинический и патоморфологический ответы опухоли на неоадьювантное лечение являются значимыми предикторами хорошего прогноза, что свидетельствует о необходимости разделения пациентов по клиническим и биологическим критериям и выявления больных, у которых опухоли будут высокочувствительны к лечению.

В связи с вышесказанным для снижения токсичности неоадьювантного лечения J. Inhestern и соавт. рекомендуют проводить только 1 курс ХТ по схеме DCF,

причем в редуцированных дозах, и только если клинический ответ получен более чем в 30 % случаев, добавлять 2 дополнительных курса по той же схеме, но с использованием препаратов в стандартной дозе [5]. Согласно полученным данным 2-летняя выживаемость без прогрессирования оказалась значительно выше у больных, у которых получен ответ на неоадьювантное лечение, по сравнению с больными, у которых отмечена стабилизация опухолевого процесса (88,5 % против 60,6 %; $p = 0,005$). Кроме того, выявлено, что пациенты с опухолью меньшего объема имели лучший прогноз (ОР 7,894). На основании полученных данных авторы сделали вывод о необходимости химиоселекции пациентов перед назначением основного курса терапии.

Для увеличения частоты клинического ответа опухоли на неоадьювантное лечение некоторые исследователи рекомендуют использовать иммунотерапию совместно с ХТ. Y. Huang и соавт. применили такую схему: паклитаксел в дозе 260 мг/м², цисплатин в дозе 75 мг/м² и торипалимаб в дозе 240 мг — 2 курса с интервалом в 2 нед с последующим хирургическим вмешательством [6]. Данное лечение продемонстрировало впечатляющие результаты: достигнуты высокие показатели 2-летней ОВ и БРВ (95 и 90 % соответственно) при снижении общей токсичности лекарственного лечения (нежелательные явления III–IV степени развились в 15 % случаев). Также авторы подчеркивают, что такая лечебная опция позволяет получить значительный морфологический ответ в 60 % случаев (<10 % жизнеспособных опухолевых клеток, что выше, чем при неоадьювантной ХТ).

Кроме того, как подчеркивают некоторые авторы, неоадьювантная ХТ в случае клинического ответа позволяет избежать сегментарной резекции нижней челюсти, способствует органосохраняющей концепции хирургического лечения [7], а также в 40 % случаев дает возможность привести в резектабельное состояние местно-распространенные опухоли, что увеличивает ОВ и БРВ [8].

Впечатленные эффективностью неоадьювантной ХТ, некоторые авторы предлагают в ряде случаев после неоадьювантного лечения отказаться от адьювантной ЛТ, если у пациентов в ходе анализа операционного материала не выявлены неблагоприятные морфологические критерии, что способствует деинтенсификации лечения. Так, J. Wutong и соавт. на собственном клиническом материале показали, что у больных, которым не проводили адьювантную ЛТ, особенно у пациентов с опухолевым процессом III стадии, показатели 5- и 10-летней выживаемости такие же, как и у пациентов, которые не получали данное лечение (62,3 и 62,6 % соответственно; $p = 0,91$ и 56,5 и 60,7 % соответственно; $p = 0,89$) [9].

Цель исследования — оценить эффективность неоадьювантной ХТ и ее влияние на выживаемость

у пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы

В исследование включены 188 пациентов, которые с 2013 по 2023 г. получали лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Всем больным на основании данных обследования (клинический осмотр, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография области головы и шеи, КТ органов грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости) установлен диагноз «местно-распространенный резектабельный рак слизистой оболочки полости рта III–IV стадии (T2–TN0–2с)». Диагноз подтвержден морфологическим исследованием биопсийного материала — выявлен плоскоклеточный рак. Все больные прослежены в сроки от 2 до 5 лет.

Пациенты разделены на 2 группы: исследования (группа 1) и контроля (группа 2). В группу 1 включены 38 больных, которым на 1-м этапе проведено лекарственное лечение с последующим хирургическим вмешательством согласно первоначальному распространению опухолевого процесса. В зависимости от результатов морфологического исследования выполнена адъювантная ЛТ/ХЛТ. В группу 2 вошли 150 пациентов, которым на 1-м этапе выполнено хирургическое вмешательство с последующей адъювантной ЛТ/ХЛТ.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Клинические данные больных обеих групп были сопоставимы. Так, средний возраст пациентов группы исследования составил 49,2 года, группы контроля — 55,7 года. В обеих группах преобладали больные мужского пола: 68,4 (26/38) и 68 % (102/150) соответственно. Чаще всего опухолевый процесс располагался на подвижной части языка (в 45,9 и 33,3 % случаев соответственно). Следующей по распространенности локализацией опухоли в группе 1 являлась слизистая оболочка альвеолярного отростка нижней челюсти (27 % случаев), в группе 2 — слизистая оболочка дна полости рта (32,7 % случаев). Опухоли T2 чаще встречались у пациентов группы 2, чем у пациентов группы 1 (36 (24 %) и 4 (10,5 %) случая соответственно), а опухоли T3 — в группе 1 (20 (52,6 %) и 53 (35,3 %) случая соответственно). Распространенность опухоли T4a в группах 1 и 2 была примерно одинаковой: 14 (36,8 %) и 61 (40,7 %) случая соответственно. Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи несколько чаще отмечалось у пациентов группы 2 (95 (63,3 %) случаев), чем у пациентов группы 1 (22 (56,8 %) случая). При этом распространенность регионарных метастазов в группах эксперимента и контроля не различалась: поражение лимфатических узлов N1 выявлено в 24,3 и 23,3 % случаев соответственно, N2c — в 8 и 8,1 % соответственно. Согласно результатам обследования опухолевый про-

цесс IV стадии несколько чаще отмечался в группе 2, чем в группе 1 (100 (66,6 %) случаев против 21 (54 %) случая) (см. табл. 1).

В группе 1 сначала проводили лекарственное лечение. Чаще всего (у 21 (55,3 %) пациента) применяли схему DCF (доцетаксел в дозе 75 мг/м², цисплатин

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов групп эксперимента и контроля

Table 1. Clinical characteristics of patients in the experimental and control groups

Показатель Parameter	Группа 1 (неоадъювантной химиотерапии) Group 1 (neoadjuvant chemotherapy)	Группа 2 (хирургического лечения) Group 2 (surgical treatment)
Средний возраст, лет Mean age, years	49,2	55,7
Пол, n: Gender, n:		
мужской men	26	102
женский women	12	48
Локализация опухоли, n: Tumor localization, n:		
язык tongue	17 (45,9)	50 (33,3)
щека cheek	2 (5,4)	9 (6,0)
альвеолярный отросток нижней челюсти alveolar process of the lower jaw	11 (27,0)	34 (22,7)
дно полости рта the bottom of the oral cavity	5 (13,5)	49 (32,7)
ретромолярная область retromolar region	3 (8,1)	8 (5,3)
T-стадия, n (%): T-stage, n (%):		
T2	4 (10,5)	36 (24,0)
T3	20 (52,6)	53 (35,3)
T4a	14 (36,8)	61 (40,7)
N-стадия, n (%): N-stage, n (%):		
N0	16 (43,2)	55 (36,7)
N1	9 (24,3)	35 (23,3)
N2a-b	10 (26,3)	48 (32,0)
N2c	3 (8,1)	12 (8,0)
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%):		
III	17 (45,9)	50 (33,3)
IV	21 (54,0)	100 (66,6)

в дозе 75 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м² ежедневно в виде 4-дневной инфузии, реже — схемы СР (карбоплатин — АУС 5, паклитаксел в дозе 175 мг/м²) (у 7 (18,4 %) пациентов) и РР (цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м² в 1–3-й дни в виде ежедневной инфузии) (у 10 (26,3 %) пациентов). Подавляющее число больных (33 (86,9 %) случая) получили 2–3 курса лекарственного лечения, 1 курс терапии проведен только в 5 (13,1 %) случаях.

Результаты

После проведения лекарственного лечения оценивали его эффективность. На основании клинического осмотра ответ на терапию отмечен в 17 (44,7 %) случаях, из них в 1 (2,6 %) случае — полный клинический ответ. В остальном 21 случае наблюдалась стабилизация опухолевого процесса; ни у одного пациента не выявлено прогрессирования заболевания.

После лекарственного лечения в сроки от 4 до 5 нед пациентам по показаниям выполнялось хирургическое вмешательство на первичном очаге и в регионарных зонах с одномоментной реконструкцией различными способами. Морфологическая оценка эффективности терапии выполнена в 32 случаях. Выраженный эффект (лечебный патоморфоз III–IV степени) отмечен у 8 (25 %) пациентов, у 4 (12,5 %) из них диагностирован полный лечебный патоморфоз.

Нам показалось важным оценить радикальность выполненного хирургического вмешательства в группах. Положительный и близкий края резекции (<5 мм) статистически значимо чаще наблюдались в группе неoadъювантной ХТ, чем в группе хирургического лечения: в 4 (11,1 %) и 14 (36,1 %) случаях и в 7 (4,7 %) и 30 (20 %) случаях соответственно ($p = 0,01$)

(табл. 2). Возможно, это обусловлено тем, что в случае эффективности терапии хирург не всегда может точно восстановить первоначальные размеры опухолевого инфильтрата и иногда отталкивается от существующих границ опухолевого поражения. Это уменьшает величину хирургического отступа и увеличивает риск выполнения нерадикального хирургического вмешательства. Некоторые авторы рекомендуют при первичном осмотре пациента выполнять фотофиксацию первичного очага и татуаж границ поражения [5].

Приведем пример использования неoadъювантной ХТ у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

Клинический случай

Пациентка К., 54 лет, с раком слизистой оболочки левой щеки T4aN2cM0. В связи со значительным распространением первичной опухоли слизистой оболочки щеки с поражением кожи щеки, верхней и нижней губ, верхней и нижней челюстей (рис. 1). На 1-м этапе решено провести неoadъювантную ХТ с целью уменьшения границ опухолевого поражения и определения более четкой границы между опухолью и здоровой тканью. После проведения 3 курсов лекарственного лечения отмечена выраженная положительная динамика (более 50 %) по данным клинического осмотра и КТ с контрастированием (рис. 2–4). После этого больной выполнено хирургическое вмешательство с учетом границ первоначального опухолевого поражения с одномоментной реконструкцией дефекта малоберцовым ревааскуляризованным трансплантатом (рис. 5–9).

Морфологическое исследование показало наличие лечебного патоморфоза III степени (рис. 10). Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка

Таблица 2. Радикальность хирургического вмешательства у пациентов, включенных в исследование

Table 2. Radicality of surgery in patients included in the study

Хирургический отступ Surgical indentation	Группа 1 (неoadъювантной химиотерапии), n (%) Group 1 (neoadjuvant chemotherapy), n (%)	Группа 2 (хирургического лечения), n (%) Group 2 (surgical treatment), n (%)	p
>5 мм >5 mm	20 (52,7)	113 (75,3)	0,01
<5 мм <5 mm	14 (36,1)	30 (20,0)	0,03
R+	4 (11,1)	7 (4,7)	0,17
R+ и <5 мм R+ and <5 mm	18 (47,4)	37 (24,7)	0,01
Всего Total	38	150	—



Рис. 1. Компьютерная томография челюстно-лицевой области с контрастированием пациентки К., 54 лет, аксиальный срез. Диагноз: рак слизистой оболочки левой щеки T4aN2cM0. Отмечается опухолевый инфильтрат в области мягких тканей левой щеки с поражением переходной складки, кожи щеки с плотным прилежанием к поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти (указан стрелками)

Fig. 1. Contrast computed tomography of the patient K., 54 years old, axial section. Diagnosis: cancer of the mucous membrane of the left cheek T4aN2cM0. There is a tumor infiltrate in the area of the soft tissues of the left cheek with lesions of the transitional fold, cheek skin with dense adherence to the surface of the alveolar process of the upper jaw (indicated by arrows)



Рис. 2. Компьютерная томография челюстно-лицевой области с внутривенным контрастированием пациентки К., 54 лет. Состояние после 3 курсов лекарственного лечения по схеме DCF. Клинический лечебный эффект — более 50 %. Опухолевый инфильтрат указан стрелками

Fig. 2. The same patient. The condition after 3 courses of drug treatment according to the DCF scheme, the clinical therapeutic effect is more than 50 %. The tumor infiltrate is indicated by arrows

находится под динамическим наблюдением. Признаков рецидива заболевания в срок 18 мес не отмечено.

В ходе анализа результатов лечения выявлено, что прогрессирование в группе неoadъювантного лечения встречалось статистически значительно реже, чем в группе



Рис. 3. Вид полости рта после неoadъювантной химиотерапии. Выраженный клинический эффект. Отмечается уменьшение объема опухолевого поражения слизистой оболочки левой щеки (более чем на 50 %), определяются отдельные очаги опухолевого поражения

Fig. 3. View of the oral cavity after neoadjuvant chemotherapy. Pronounced clinical effect. There is a decrease in the volume of tumor lesion of the mucous membrane of the left cheek (more than by 50 %), individual foci of tumor lesion are identified



Рис. 4. Внешний вид пациентки. Состояние после неoadъювантной химиотерапии. Уменьшение опухолевого поражения кожи и мягких тканей левой щеки, верхней и нижней губ более чем на 50 %

Fig. 4. Appearance of the patient. The condition after neoadjuvant chemotherapy. Reduction of tumor lesions of the skin and soft tissues of the left cheek, upper lip, and lower lip more than by 50 %

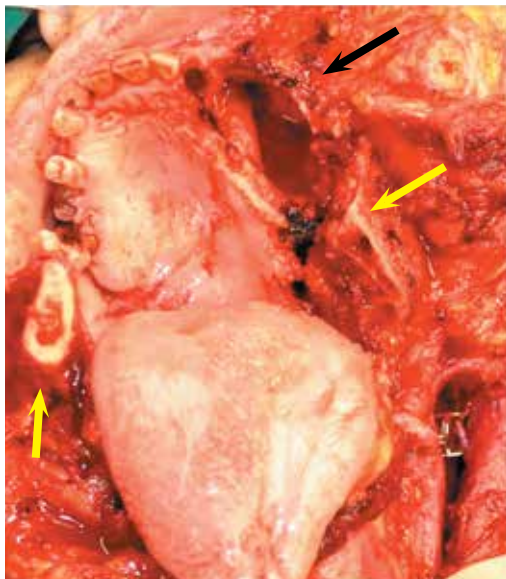


Рис. 5. Вид операционной раны после резекционного этапа. Желтыми стрелками указаны фрагменты нижней челюсти, черной стрелкой — дефект левой верхнечелюстной пазухи

Fig. 5. The type of surgical wound after the resection stage. The yellow arrows represent fragments of the lower jaw, the black arrow indicates a defect in the left maxillary sinus

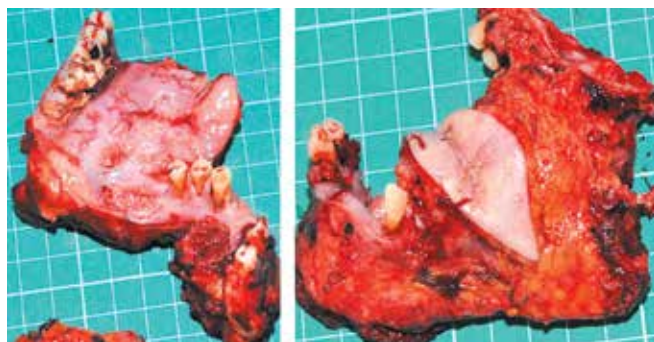


Рис. 6. Макропрепарат. Удаленные единым блоком фрагменты верхней и нижней челюстей со слизистой оболочкой, мягкими тканями и кожей левой щеки. Стрелками указаны отдельные фрагменты опухолево измененной слизистой оболочки

Fig. 6. Macropreparation. Fragments of the upper and lower jaw with mucous membrane, soft tissues and skin of the left cheek were removed in a en-block. The black arrows indicate individual fragments of the tumor-altered mucosa

хирургического лечения (13 (34,2 %) случаев против 80 (53,3 %) случаев) ($p = 0,04$). В обеих группах неудачи терапии были обусловлены рецидивами первичной опухоли с регионарными метастазами или без них: 6 (15,8 %) случаев в группе 1, 55 (36,6 %) случаев — в группе 2. Выявлено, что в группе хирургического лечения частота развития рецидивов была выше более чем в 2 раза по сравнению с группой неoadъювантной ХТ, а частота других видов прогрессирования заболевания сопоставима (табл. 3).



Рис. 7. Внешний вид пациентки через 3 нед после операции. Дефект кожи левой щеки и угла рта замещен кожным фрагментом комбинированного малоберцового трансплантата

Fig. 7. Appearance of the patient 3 weeks after surgery. The skin defect of the left cheek and corner of the mouth was replaced by a skin fragment of a combined fibular graft



Рис. 8. Полость рта. Кожный фрагмент малоберцового трансплантата замещает дефект слизистой оболочки левой щеки, ретромолярной области и верхней челюсти

Fig. 8. The oral cavity. A skin fragment of a fibular graft replaces a defect in the mucous membrane of the left cheek, retromolar region, and upper jaw

При патоморфозе III–IV степени ($n = 8$) только у 1 (12,5 %) пациента выявлено прогрессирование заболевания, тогда как при патоморфозе I–II степени ($n = 24$) рецидив заболевания отмечен у 7 (29,2 %) пациентов. Несмотря на то что различия оказались



Рис. 9. Ортопантомограмма. Сегментарный дефект нижней челюсти реконструирован смоделированным малоберцовым трансплантатом, фиксированным к фрагментам нижней челюсти реконструктивной пластиной

Fig. 9. Orthopantomogram. The segmental defect of the mandible was reconstructed by a simulated fibular graft fixed to the fragments of the mandible with a reconstructive plate

статистически незначимыми, полученные данные довольно отчетливо демонстрируют определенную тенденцию.

Двухлетняя ОВ оказалась выше в группе неoadъювантной ХТ (48,8 % против 40,4 %), чем в группе хирургического лечения (рис. 11). Несмотря на то что статистически значимых различий по данному показателю не выявлено ($p = 0,063$), прослеживается тенденция к этому. С нашей точки зрения, данное обстоятельство обусловлено тем, что исследование имело ретроспективный характер, был проанализирован клинический

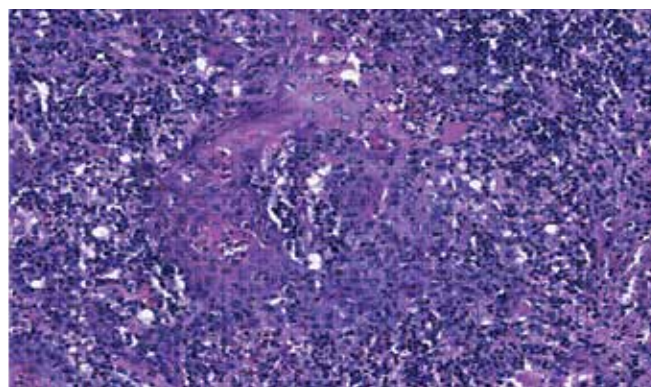
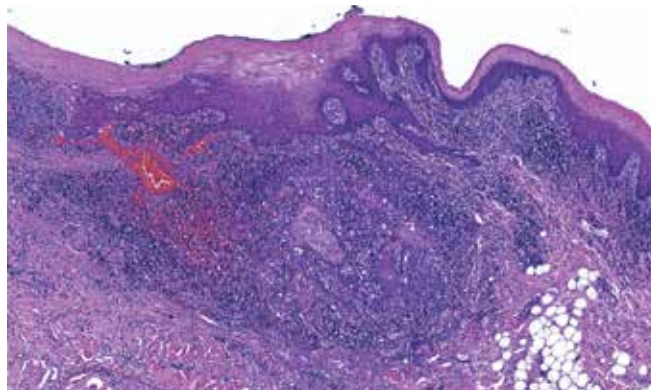


Рис. 10. Морфологическое исследование операционного материала: плоскоклеточный рак, лечебный патоморфоз III степени, R0

Fig. 10. Morphological examination of surgical material: squamous cell carcinoma, therapeutic pathomorphosis of the III degree, R0

Таблица 3. Онкологические результаты лечения пациентов, включенных в исследование

Table 3. Oncological treatment results of patients included in the study

Показатель Parameter	Группа 1 (неoadъювантной химиотерапии), n (%) Group 1 (neoadjuvant chemotherapy), n (%)	Группа 2 (хирургического лечения), n (%) Group 2 (surgical treatment), n (%)	<i>p</i>
Рецидив первичной опухоли Recurrence of the primary tumor	4 (10,5)	41 (27,3)	0,25
Регионарный метастаз Regional metastasis	3 (7,9)	13 (8,7)	0,88
Рецидив + метастаз Relapse + metastasis	2 (5,3)	14 (9,3)	0,42
Отдаленный метастаз Distant metastasis	2 (5,3)	8 (5,3)	0,88
Метахронные опухоли Metachronous tumors	2 (5,3)	4 (2,6)	0,42
Всего Total	13 (34,2)	80 (53,3)	0,04

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. Statistically significant differences are highlighted in bold.

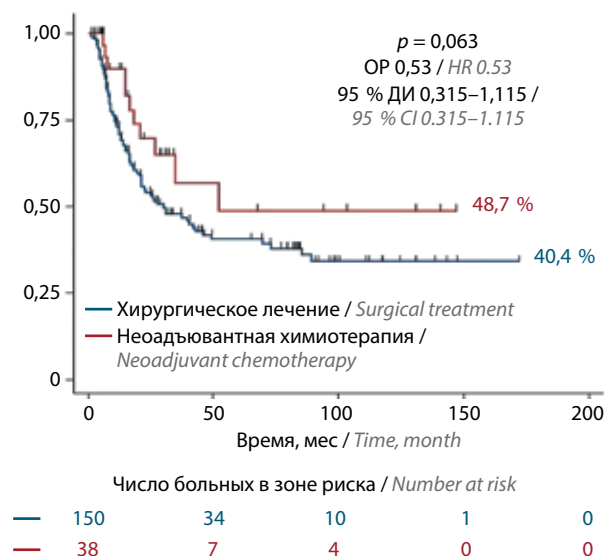


Рис. 11. Общая выживаемость пациентов групп неoadъювантной химиотерапии и хирургического лечения. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 11. Overall survival rates of patients in the neoadjuvant chemotherapy and surgical treatment group. HR — hazard ratio; CI — confidence interval

материал, собранный за 10-летний период, в связи с чем в 17 (44,7 %) случаях применялись менее эффективные на сегодняшний день схемы лекарственного лечения или проведено недостаточное количество курсов терапии (5 (13,1 %) случаев). Вероятно, это при-

вело к снижению частоты выраженного объективного ответа на лечение и, как следствие, отразилось на показателях ОВ. Кроме того, на данные показатели могло повлиять и небольшое число клинических наблюдений в группе неoadъювантной ХТ.

Закключение

Таким образом, неoadъювантная ХТ позволяет получить клинический ответ на лечение у 44,7 % пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта и выраженный морфологический ответ опухоли (лечебный патоморфоз III–IV степени) у 25 %. Кроме того, установлено, что в группе неoadъювантной ХТ частота прогрессирования заболевания значимо ниже, чем в группе хирургического лечения (34,2 и 53,3 % соответственно), что обусловило улучшение показателей ОВ (48,7 и 40,4 % соответственно). Хотя статистически значимых различий в ОВ получено не было ($p = 0,063$), определенная тенденция к этому прослеживается, особенно в группе выраженного морфологического ответа: частота развития рецидива в группе с неoadъювантной ХТ на 1-м этапе составила 12,5 %, в группе с меньшим морфологическим ответом — 29,2 %. В связи с этим увеличение числа пациентов, получивших неoadъювантную ХТ с достижением в большинстве случаев значимого морфологического ответа, позволит в перспективе добиться статистически значимого улучшения показателей ОВ и БРВ у больных раком слизистой оболочки полости рта, получивших неoadъювантную ХТ.

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

- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics. 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74–108. DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74
- Hanna G.J., Haddad R.I., Lorch J.H. Induction chemotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer: past, present, future? Oncologist 2012;18(3):288–93. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0286
- Licitra L., Grandi C., Guzzo M. et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2003;21(2):327–33. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.146
- Zhong L.P., Zhang C.P., Ren G.X. et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 2013;31(6):744–51. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.8820
- Inhestern J., Schmalenberg H., Dietz A. et al. A two-arm multicenter phase II trial of one cycle chemoselection split-dose docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) induction chemotherapy before two cycles of split TPF followed by curative surgery combined with postoperative radiotherapy in patients with locally advanced oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma (TISOC – 1). Ann Oncol 2017;28(8):1917–22. DOI: 10.1093/annonc/mdx202
- Huang Y., Sun J., Li J. et al. Neoadjuvant immunochemotherapy for locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma: a prospective single-arm trial (Illuminate trial). Int J Surg 2023;109(8):2220–7. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000489
- Chaukar D., Prabash K., Rane P. et al. Prospective phase II open-label randomized controlled trial to compare mandibular preservation in upfront surgery with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in operable oral cavity cancer. J Clin Oncol 2022;40(3):272–81. DOI: 10.1200/JCO.21.00179
- Patil V.M., Noronha V., Muddu V.K. et al. Induction chemotherapy in technically unresectable locally advanced oral cavity cancers: does it make a difference? Indian J Cancer 2013;50(1):1–7. DOI: 10.4103/0019-509X.112263
- Wutong J., Yiyi Z., Ying L. et al. Can adjuvant radiotherapy be omitted for oral cavity cancer patients who received neoadjuvant therapy and surgery? A retrospective cohort study. Int J Surg 2023;109(4):879–86. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000353

Вклад авторов

М.А. Кропотов: идея, организация исследовательской группы, сбор и анализ данных литературы, написание текста статьи;
О.А. Жарков: сбор клинического материала;
Л.П. Яковлева: анализ данных литературы, написание текста статьи;
Б.Б. Выжигина: статистическая обработка данных, определение достоверности полученных результатов, подготовка таблиц и иллюстративного материала;
И.С. Романов: анализ результатов лекарственного лечения;
Е.О. Лихтенберг: сбор клинического материала, курация больных, редактирование.

Authors' contributions

M.A. Kropotov: idea, organization of a research group, collection and analysis of literary data, article writing;
O.A. Zharkov: collection of clinical material;
L.P. Yakovleva: analysis of literature data, article writing;
B.B. Vyzhigina: statistical data processing, determination of the reliability of the results obtained, preparation of tables and illustrative material;
I.S. Romanov: analysis of the results of drug treatment;
E.O. Likhtenberg: collection of clinical material, patient supervision, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>
О.А. Жарков / O.A. Zharkov: <https://orcid.org/0009-0003-1437-5858>
Л.П. Яковлева / L.P. Yakovleva: <https://orcid.org/0000-0002-7356-8321>
Б.Б. Выжигина / B.B. Vyzhigina: <https://orcid.org/0000-0002-3275-2886>
И.С. Романов / I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>
Е.О. Лихтенберг / E.O. Likhtenberg: <https://orcid.org/0009-0006-4817-7114>

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 комитетами 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 committees of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 26.05.2025. **Принята к публикации:** 28.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

Article submitted: 26.05.2025. **Accepted for publication:** 28.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-35-42>

Хирургическое лечение анапластического рака щитовидной железы: показания и ограничения

П.А. Никифорович¹, А.П. Поляков², И.В. Слепцов³, М.В. Рейнберг¹, Н.И. Тимофеева³, Р.А. Черников³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

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

³Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Контакты: Мария Валентиновна Рейнберг mreinberg911@gmail.com

Введение. Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) составляет менее 1 % новообразований щитовидной железы, однако характеризуется высокой агрессивностью и летальным исходом в подавляющем большинстве случаев. Медиана выживаемости при данной патологии – <6 мес. Несмотря на развитие мультимодальных подходов к лечению АРЩЖ (хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия), у большинства пациентов локальный и системный контроль над заболеванием остаются неудовлетворительными. Использование таргетных препаратов и иммунотерапии открывает новые возможности для увеличения выживаемости больных АРЩЖ, однако эффективность их комбинации с хирургическим вмешательством и также долгосрочные результаты остаются недостаточно изученными. Роль хирургического лечения первичной опухоли является предметом дискуссии: с одной стороны, радикальная резекция может улучшить локальный контроль над заболеванием и уменьшить симптомы компрессии, а с другой – агрессивные операции часто сопряжены с высоким риском развития осложнений и не всегда приводят к увеличению продолжительности жизни. Особую сложность представляет определение критериев отбора пациентов, которые могли бы получить реальную пользу от хирургического лечения.

Цель исследования – оценить эффективность хирургического лечения с различными вариантами комбинированного лечения и определить критерии его целесообразности при АРЩЖ.

Материалы и методы. В многоцентровое проспективное исследование включены 65 пациентов с морфологически подтвержденным АРЩЖ IVA–С стадии, в 2016–2022 гг. получавшие лечение в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Национальном медицинском исследовательском центре радиологии и Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии. Больные разделены на 4 группы: 1) хирургического лечения ($n = 23$); 2) хирургического лечения и химиотерапии ($n = 26$); 3) хирургического лечения, химиотерапии и лучевой терапии ($n = 5$); 4) хирургического лечения, химиотерапии и таргетной терапии ($n = 9$). Выживаемость пациентов оценена с помощью метода Каплана–Майера. Сравнение клинико-анамнестических данных 3 независимых групп выполнялось с использованием критерия Краскела–Уоллиса с дальнейшим *post-hoc*-анализом; сравнение исследуемых групп – с применением регрессии Кокса.

Результаты. Медиана общей выживаемости в группе хирургического лечения, химиотерапии и таргетной терапии составила 20 мес (95 % доверительный интервал 12–24), в группе хирургического лечения – 2 мес (отношение рисков 0,075; $p < 0,001$). Частичный ответ зафиксирован у 56 % пациентов, получавших таргетную терапию, в других группах он не наблюдался ($p < 0,001$). Сравнение данных больных, которым проведены R0/R1- и R2-резекции, не представлялось возможным из-за небольшого числа пациентов, которым выполнена условно-радикальная операция ($n = 12$).

Заключение. Хирургическое вмешательство при АРЩЖ может быть оправданным только в рамках комплексного подхода с использованием агностической таргетной терапии. Результаты исследования подчеркивают необходимость проведения в каждом случае молекулярно-генетического тестирования и междисциплинарного консилиума. В дальнейшем нужно изучить новые комбинации таргетных препаратов и иммунотерапии в неоадьювантном режиме.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, хирургическое лечение, таргетная терапия, выживаемость, персонализированная терапия

Для цитирования: Никифорович П.А., Поляков А.П., Слепцов И.В. и др. Хирургическое лечение анапластического рака щитовидной железы: показания и ограничения. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):35–42.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-35-42>

Surgical management of anaplastic thyroid cancer: indications and limitations

P.A. Nikiforovich¹, A.P. Polyakov², I.V. Sleptsov³, M.V. Reinberg¹, N.I. Timofeeva³, R.A. Chernikov³

¹National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., 117292 Moscow, Russia;

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

³N.I. Pirogova Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Maria Valentinovna Reinberg mreinberg911@gmail.com

Introduction. Anaplastic thyroid cancer (ATC) accounts for less than 1 % of thyroid neoplasms, but is characterized by high aggressiveness and death in the vast majority of cases. The median survival in this pathology is <6 months. Despite development of multimodal approaches to treatment of ATC (surgery, chemotherapy, radiation therapy), local and systemic control of the disease remains unsatisfactory in most patients. The use of targeted drugs and immunotherapy opens up new possibilities for increasing the survival rate of patients with ATC, but the effectiveness of their combination with surgery and also long-term results remain poorly understood. The role of surgical treatment of primary tumor is subject of discussion: on the one hand, radical resection can improve local control of the disease and reduce symptoms of compression, and on the other, aggressive operations often involve a high risk of complications and do not always lead to increase in life expectancy. Of particular difficulty is definition of criteria for selecting patients who could actually benefit from surgical treatment.

Aim. To evaluate the effectiveness of surgical treatment with various options for combined treatment and determine criteria for its feasibility in ATC.

Materials and methods. The multicenter prospective study included 65 patients with morphologically confirmed stage IVA–C ATC treated in 2016–2022 at the Pirogov High Medical Technology Clinic of St. Petersburg State University, the National Medical Research Center of Radiology and the National Medical Research Center of Endocrinology. Patients are divided into 4 groups: 1) surgical treatment ($n = 23$); 2) surgical treatment and chemotherapy ($n = 26$); 3) surgical treatment, chemotherapy and radiation therapy ($n = 5$); 4) surgical treatment, chemotherapy and targeted therapy ($n = 9$). Patient survival was assessed using the Kaplan–Meier method. Comparison of clinical-anamnestic data from 3 independent groups was performed using the Kruskal–Wallis test with further *post-hoc* analysis; comparison of the study groups – using Cox regression.

Results. Median of overall survival in the surgical treatment, chemotherapy, and targeted therapy group was 20 months (95 % confidence interval 12–24), in the surgical treatment group was 2 months (hazard ratio, 0.075; $p < 0.001$). Partial response was recorded in 56 % of patients receiving targeted therapy, in other groups it was not observed ($p < 0.001$). Comparison of data from patients who underwent R0/R1- and R2 resection was not possible due to small number of patients who underwent conditionally radical surgery ($n = 12$).

Conclusion. Surgical intervention in ATC can be justified only as part of an integrated approach using agnostic targeted therapy. The results of the study highlight the need for molecular genetic testing and interdisciplinary consultation in each case. In the future, it is necessary to study new combinations of targeted drugs and immunotherapy in neoadjuvant regimen.

Keywords: anaplastic thyroid cancer, surgical treatment, targeted therapy, survival, personalized therapy

For citation: Nikiforovich P.A., Polyakov A.P., Sleptsov I.V. et al. Surgical management of anaplastic thyroid cancer: indications and limitations. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):35–42. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-35-42>

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) — редкая и самая агрессивная злокачественная опухоль эндокринной системы. Медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с данной патологией составляет от 3 до 6 мес [1].

В ходе метаанализа К.С. Bible и соавт. [2] выявили, что в большинстве исследований описывается улучшение исходов после хирургического вмешательства у пациентов с АРЩЖ независимо от применения лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) в послеоперационном периоде. Однако исследования имели значимые

недостатки: они были ретроспективными, в них включались более здоровые пациенты (с наименее распространенным опухолевым процессом), не оценивалась резектабельность опухолей.

До обновления клинических рекомендаций по лечению АРЩЖ 2024 г. хирургическое лечение и лекарственная терапия были основными лечебными опциями при АРЩЖ [3]. С 2025 г. с учетом результатов данных, полученных в ходе исследований в РФ [4], добавлен новый вариант лечения данной патологии — таргетная терапия (ТТ) ингибиторами *BRAF*^{V600E} и МЕК, которая продемонстрировала значительное увеличение

ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) у пациентов с этим заболеванием.

На данный момент нет четкого определения, какой АРЩЖ является нерезектабельным. Одни исследователи нерезектабельными считают опухоли с инвазией в окружающие органы (трахею, пищевод и/или гортань) [5, 6], другие — опухоли, которые невозможно удалить даже агрессивным хирургическим вмешательством [7].

Резектабельность АРЩЖ должна определяться с помощью рутинной предоперационной визуализации (ультразвукового исследования, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии, позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, а также гастро- и бронхоскопии). Так, инвазия опухоли во внутреннюю яремную вену, сонную артерию, нервы (например, возвратный гортанный, блуждающий и диафрагмальный), грудино-ключично-сосцевидную мышцу, пищевод, трахею, гортань и/или верхнюю полую вену встречается часто и требует оценки для определения резектабельности. Хирургическое вмешательство целесообразно, если можно обеспечить нормальное качество жизни пациента без резекции жизненно важных органов и сохранить нормальный функциональный статус (определяется по шкале Восточной кооперативной онкологической группы — Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и в дальнейшем после операции назначить неоадьювантную или лекарственную терапию до прогрессирования заболевания.

Точного определения термина «радикальное хирургическое вмешательство» на данный момент нет. Например, С. Passler и соавт. выделяют ограниченно радикальное и ультрарадикальное хирургические вмешательства [8]. В первом случае удаляется большая часть опухоли и пораженных регионарных лимфатических узлов, но ультрарадикальное иссечение жизненно важных органов, таких как пищевод, гортань и трахея, не проводится. Во втором случае выполняется сегментарная резекция гортани, трахеи или пищевода.

Также нет точного определения степеней резектабельности, таких как R0 (полная резекция без микроскопической опухоли), R1 (резекция без видимой опухоли) и R2 (резекция с остаточной опухолевой тканью). Е. Brignardello и соавт. под максимальной циторедукцией понимали достижение резекций R0, R1 или R2 [6], тогда как А.Т. Swaak-Kragten и соавт. [9] включали в эту категорию только резекции R0 и R1. Максимальная циторедукция могла рассматриваться как потенциально лечебная хирургия. Этот термин использовался некоторыми авторами для обозначения удаления всей видимой опухоли (R0/R1) [9]. С. Passler и соавт. относили к паллиативным вмешательствам R1- и R2-резекции [8], в то время как S. Hu и соавт. — только R2-резекцию [10]. Таким образом, паллиативная хирургия может включать не только устранение обструк-

тивных симптомов, но и максимальное возможное удаление макроскопической опухоли.

Существующая терминологическая неоднозначность в отношении циторедукции существенно затрудняет проведение сравнительного анализа результатов хирургического лечения, включая оценку его отдаленных результатов. Так, в исследовании Т. Hölting и соавт. у пациентов, перенесших профилактическую трахеостомию (R2-резекция), наблюдались более низкие показатели ОВ, чем у пациентов, которым ее не выполняли, — 2 и 5 мес соответственно [11].

С учетом неоднозначных данных литературы и современного понимания биологии АРЩЖ мы выделили 2 типа резекции:

1. R0/R1 (резектабельные опухоли) — удаление опухоли с возможностью полной макроскопической резекции без снижения качества жизни пациентов с нарушением органных функций;
2. R2 (нерезектабельные опухоли) — частичная резекция опухоли, с оставлением части опухоли с целью уменьшения опухолевой нагрузки и сохранения качества жизни пациентов.

Цель исследования — выявить показания к хирургическому вмешательству у пациентов с подозрением на АРЩЖ с учетом возможности применения таргетной терапии (ТТ) и совершенствования ЛТ и ХТ, а также оценить эффективность хирургического лечения с различными вариантами комбинированной терапии и определить критерии его целесообразности при АРЩЖ.

Материалы и методы

С 2016 г. по 2022 г. в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Национальном медицинском исследовательском центре радиологии и Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии проведено проспективное динамическое наблюдательное исследование (срок наблюдения — 84 мес) эффективности самостоятельного хирургического лечения и его комбинаций с другими методами (ХТ, ЛТ, ТТ) пациентов с АРЩЖ IVA–С стадии, T1–4a–bN1a–bM0–1.

В нашем исследовании применялись следующие режимы ХТ: паклитаксел в дозе 60–100 мг/м² + карбоплатин (площадь под ROC-кривой (AUC) 2) внутривенно еженедельно; паклитаксел в дозе 135–175 мг/м² + карбоплатин (AUC 5–6) внутривенно 1 раз в 3–4 нед; доцетаксел в дозе 20 мг/м² + доксорубицин в дозе 20 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед. Также проводили ТТ по схеме: дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в день + траметиниб в дозе 2 мг 1 раз в день.

В исследование включены пациенты с диагнозом АРЩЖ, подтвержденным результатами морфологического и иммуногистохимического исследований, и с характерной для АРЩЖ клинической картиной.

В соответствии с критериями включения/исключения отобраны 65 пациентов с АРЩЖ: 55 — из Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, 5 — из Национального медицинского исследовательского центра радиологии и 5 — из Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии.

Методы статистического анализа результатов исследования. Статистический анализ проведен с использованием программного пакета Statistica 13 (Tibco, США) и языка программирования Python. Описательная статистика количественных данных представлена медианами (Me) и 1-м (Q_1) и 3-м (Q_3) квартилями, категориальных — абсолютными (n) и относительными (%) частотами.

Сравнение 2 независимых групп для количественных данных выполняли с использованием U-критерия Манна–Уитни, 3 независимых групп для количественных данных — с помощью критерия Краскела–Уоллиса с дальнейшим *post-hoc*-анализом. Частоты бинарных признаков сравнивали между собой с применением точного критерия Фишера. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана–Майера, времени до события — регрессионный анализ Кокса.

Различия были статистически значимы при $p = 0,05$. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости (P_0). Значения p между 0,00 и 0,05 обозначались как статистические тенденции.

Характеристика общей группы. В исследование включены 65 пациентов (17 (27 %) мужчин и 48 (73 %) женщин) с АРЩЖ. Проведен анализ данных больных, получивших хирургическое лечение как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с другими методами, чтобы определить сопоставимость следующих групп:

- хирургического лечения ($n = 23$);
- хирургического лечения и ХТ ($n = 26$);
- хирургического лечения, ХТ и ЛТ ($n = 5$);
- хирургического лечения, ХТ и ТТ ($n = 9$);
- хирургического лечения и ЛТ ($n = 2$).

Характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Статистически значимых различий в основных показателях между группами различных комбинаций хирургического лечения обнаружено не было. Группа хирургического лечения и ЛТ представлена только 2 пациентами и не участвовала в статистическом обчете.

Проведен анализ ОВ (табл. 2, рис. 1) и ВБП (рис. 2, табл. 3) в зависимости от вида терапии.

Варианты ответа на терапию представлены в табл. 4.

Результаты

В нашем исследовании только 12 пациентам проведено хирургическое лечение с резекцией R0/R1,

что делает невозможным сравнение групп R0/R1-резекции и R2-резекции.

При комбинации хирургического лечения с ХТ и ТТ наблюдались наибольшие медианы ОВ (20 мес; 12; 24) и ВБП (9 мес; 3,0; 20,0) по сравнению с самостоятельным хирургическим лечением — 2 (1; 6) и 0 (0; 2,5) мес соответственно ($p < 0,001$).

Также в группе хирургического вмешательства с ХТ и ТТ статистически значимо чаще наблюдался частичный ответ на лечение ($p < 0,001$) и реже развивалось прогрессирование заболевания ($p < 0,001$).

Проведение комбинированной терапии (хирургическое лечение и ХТ, хирургическое лечение и ЛТ) в случае невозможности назначения ТТ (отсутствие мутации $BRAF^{V600E}$, таргетного препарата) позволило увеличить ОВ и ВБП (2 (1,0; 3,5) и 3 (1,0; 6,5) мес соответственно), но ответа на лечение отмечено не было — прогрессирование заболевания наблюдалось в 31 (100 %) случае ($p > 0,001$).

Обсуждение

Несмотря на необходимость радикальности хирургического лечения АРЩЖ, сохранение целостности окружающих органов и тканей (крупных сосудов шеи, пищевода, гортани, трахеи, возвратного гортанного нерва, околощитовидных желез) имеет первоочередное значение в обеспечении хорошего качества жизни пациентов.

Хотя результаты большинства исследований указывают на то, что у пациентов с АРЩЖ, которым выполнена хирургическая резекция R0/R1, наблюдались лучшие показатели выживаемости независимо от проведения адъювантной ХТ и ЛТ, в ходе недавнего систематического обзора, охватывающего период с 2000 по 2016 г., не выявлено различий в выживаемости больных в зависимости от статуса R [10].

Объем хирургического лечения (гемитиреоидэктомия/тиреоидэктомия/лимфаденэктомии) не оказывает влияния на ОВ или ВБП, поскольку при АРЩЖ важна только возможность выполнения условно-радикального (R0/1) или нерадикального (R2) хирургического вмешательства и проведения ЛТ, ХТ и ТТ.

Незначительное увеличение выживаемости, наблюдаемое при хирургическом вмешательстве и комбинированной терапии по поводу АРЩЖ без мутации в гене $BRAF$ в нашем и других исследованиях, может быть объяснено снижением риска смерти от местного прогрессирования заболевания, которое является наиболее частой причиной смерти, связанной с данной патологией [12]. Однако такие случаи крайне редки, а хирургические осложнения и открытые послеоперационные раны, возникающие при выполнении спасительных операций, не позволяют провести ЛТ, ХТ и химиолучевую терапию, что может ухудшить показатели выживаемости у пациентов с АРЩЖ.

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование ($n = 65$)Table 1. Characteristics of patients enrolled in the study ($n = 65$)

Показатель Parameter	Хирургическое лечение Surgical treatment ($n = 23$)	Хирургическое лечение + ХТ Surgical treatment + CT ($n = 26$)	Хирургическое лечение + ХТ + ЛТ Surgical treatment + CT + RT ($n = 5$)	Хирургическое лечение + ХТ + таргетная терапия Surgical treatment + CT + targeted therapy ($n = 9$)	Хирургическое лечение + ЛТ Surgical treatment + RT ($n = 2$)	p
Пациенты мужского пола, n (%) Male patients, n (%)	4 (17)	7 (27)	0	4 (44)	2 (100)	0,285*
Возраст на момент начала лечения, лет, Ме [Q_1 ; Q_3] Age at treatment initiation, years, Me [Q_1 ; Q_3]	64 [57; 78]	65 [60; 70]	62 [57; 69]	70 [69; 75]	74; 71	0,277**
Мутация $BRAF^{V600}$, n (%) $BRAF^{V600}$ mutation, n (%)	9 (39)	5 (19)	0	9 (100)	1 (50)	<0,001*
Т-стадия, n (%): T-stage, n (%):						
3a	1 (4)	0	0	0	1 (50)	0,853*
3b	3 (13)	5 (19)	0	1 (11)	0	
4a	1 (4)	3 (12)	1 (20)	1 (11)	0	
4b	18 (78)	18 (69)	4 (80)	7 (78)	1 (50)	
Н-стадия, n (%): N-stage, n (%):						
0	4 (17)	7 (27)	0	1 (11)	1 (50)	0,262*
1a	0	5 (19)	1 (20)	1 (11)	0	
1b	19 (83)	14 (54)	4 (80)	7 (78)	1 (50)	
M1, n (%):	18 (78)	20 (77)	3 (60)	7 (78)	1 (50)	0,858*
Наибольший диаметр узла, см, Ме [Q_1 ; Q_3] Largest node diameter, cm, Me [Q_1 ; Q_3]	7,0 [5,0; 10,0]	7,5 [5,0; 10,0]	8,0 [5,0; 10,5]	5,2 [2,2; 7,0]	6,5; 11,5	0,201**
Резектабельность (R0/1), n (%) Resectability (R0/1), n (%)	3 (13)	6 (23)	0	3 (33)	1 (50)	0,418*

*Точный критерий Фишера; поправка Бонферрони ($p = 0,05/8 = 0,003$). **Критерий Краскела–Уоллиса.Примечание. ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; Ме – медиана; Q_1 – 1-й квартиль; Q_3 – 3-й квартиль.*Fisher's exact probability test; Bonferroni correction ($p = 0.05/8 = 0.003$). **Kruskal–Wallis test.Note. CT – chemotherapy; RT – radiation therapy; Me – median; Q_1 – 1st quartile; Q_3 – 3rd quartile.

Включение ТТ (дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в день + траметиниб в дозе 2 мг 1 раз в день) в схему лечения АРЩЖ позволит существенно увеличить ОВ и ВБП пациентов, даже если ранее они были неоперабельными [13]. Так, в нашем исследовании в группе хирургического лечения, ХТ и ТТ 3 больным выполнено хирургическое лечение до ТТ, 6 – хирургическое лечение после ТТ, поскольку опухоль на фоне неоадьювантной ТТ стала резектабельной.

Заключение

Хирургическое лечение АРЩЖ в самостоятельном режиме независимо от распространенности опухоле-

вого процесса неэффективно. Комбинация ТТ и хирургического лечения является оптимальным методом при данной патологии. Такое лечение позволяет увеличить ОВ и ВБП и достичь полного ответа. Необходимость учета уровня резектабельности (R0/R1/R2-резекции) при АРЩЖ не подтверждена статистически и клинически.

Таким образом, хирургическое лечение при АРЩЖ может рассматриваться только как дополнительный метод при условии доступности всего спектра современных вариантов терапии: ХТ, ЛТ и ТТ.

Согласно полученным данным определены 3 варианта применения хирургического лечения:

Таблица 2. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от вида лечения

Table 2. Overall survival (OS) depending on treatment type

Лечение Treatment	ОВ, мес, Ме [Q ₁ ; Q ₃] OS, months, Me [Q ₁ ; Q ₃]	Регрессионный анализ Кокса Cox regression analysis	
		ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	p
Хирургическое лечение Surgical treatment	2,0 [1,0; 6,0]	3,094 (1,778–5,384)	<0,001
Хирургическое лечение + ХТ Surgical treatment + CT	6,0 [3,0; 10,0]	1,290 (0,757–2,196)	0,349
Хирургическое лечение + ЛТ Surgical treatment + RT	5,0; 5,5	1,638 (0,391–6,865)	0,500
Хирургическое лечение + ХТ + ЛТ Surgical treatment + CT + RT	9,0 [8,0; 10,0]	0,571 (0,206–1,584)	0,282
Хирургическое лечение + ХТ + таргетная терапия Surgical treatment + CT + targeted therapy	20,0 [12,0; 24,0]	0,075 (0,018–0,321)	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 3: ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; Ме – медиана; Q₁ – 1-й квартиль; Q₃ – 3-й квартиль

Note. Here and in table 3: CT – chemotherapy; RT – radiation therapy; HR – hazard ratio; CI – confidence interval; Me – median; Q₁ – 1st quartile; Q₃ – 3rd quartile.

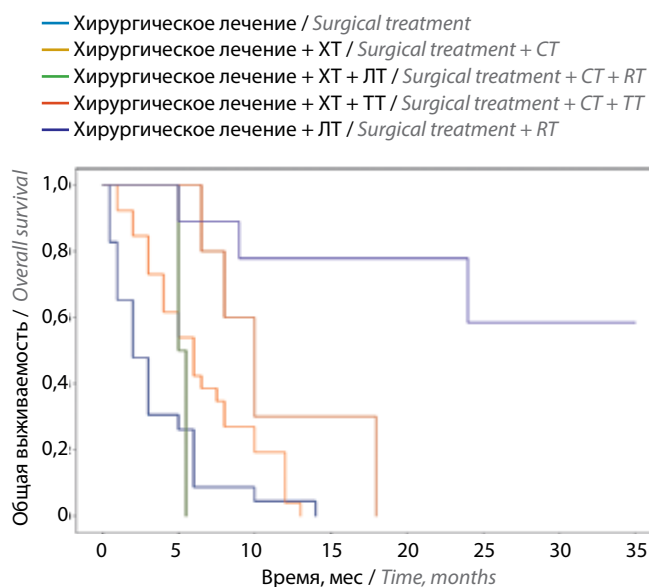


Рис. 1. Общая выживаемость в зависимости от вида терапии. ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ТТ – таргетная терапия

Fig. 1. Overall survival depending on the type of therapy. CT – chemotherapy; RT – radiation therapy; TT – targeted therapy

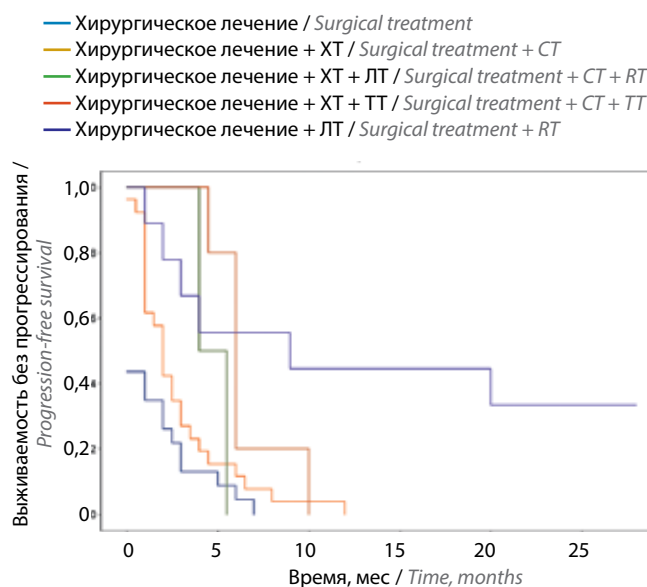


Рис. 2. Вывиаемость без прогрессирования в зависимости от вида терапии. ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ТТ – таргетная терапия

Fig. 2. Progression-free survival depending on therapy type. CT – chemotherapy; RT – radiation therapy; TT – targeted therapy

- 1) элиминация остаточной первичной опухоли при полном/частичном ответе на неоадьювантную ТТ BRAF/MEK-ингибиторами;
- 2) хирургическое лечение резектабельной опухоли с BRAF^{V600E} как 1-й этап терапии перед последующей ТТ до прогрессирования заболевания;

- 3) хирургическое лечение опухоли без BRAF^{V600E}, ограниченной тканью щитовидной железы (IVA стадия), без регионарных и отдаленных метастазов, с последующей химиолучевой терапией.

Во всех остальных вариантах применять хирургическое лечение нецелесообразно.

Таблица 3. Анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) в зависимости от вида терапии**Table 3.** Analysis of progression-free survival (PFS) depending on therapy type

Лечение Treatment	ВБП, мес, Ме [Q ₁ ; Q ₃] PFS, months, Me [Q ₁ ; Q ₃]	Регрессионный анализ Кокса Cox regression analysis	
		ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	<i>p</i>
Хирургическое лечение Surgical treatment	0 [0; 2,5]	2,501 (1,453–4,304)	0,001
Хирургическое лечение + ХТ Surgical treatment + CT	2,0 [1,0; 3,5]	1,334 (0,795–2,237)	0,275
Хирургическое лечение + ЛТ Surgical treatment + RT	4,0; 5,5	0,802 (0,194–3,312)	0,760
Хирургическое лечение + ХТ + ЛТ Surgical treatment + CT + RT	6,0 [6,0; 6,0]	0,535 (0,212–1,349)	0,185
Хирургическое лечение + ХТ + таргетная терапия Surgical treatment + CT + targeted therapy	9,0 [3,0; 20,0]	0,225 (0,086–0,587)	0,002

Таблица 4. Ответ на терапию в группах хирургического и комбинированного лечений (*n* = 65), *n* (%)**Table 4.** Response to therapy in the surgical and combination treatment groups (*n* = 65), *n* (%)

Ответ Response	Хирургическое лечение Surgical treatment (<i>n</i> = 23)	Хирургическое лечение + ХТ Surgical treatment + CT (<i>n</i> = 26)	Хирургическое лечение + ХТ + ЛТ Surgical treatment + CT + RT (<i>n</i> = 5)	Хирургическое лечение + ХТ + таргетная терапия Surgical treatment + CT + targeted therapy (<i>n</i> = 9)	<i>p</i>
Полный ответ Full response	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	0,024
Стабилизация заболевания Stabilization of the disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0,222
Частичный ответ Partial response	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (56)	<0,001
Прогрессирование заболевания Disease progression	23 (100)	26 (100)	5 (100)	1 (11)	<0,001

Примечание. ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия.**Note.** CT – chemotherapy; RT – radiation therapy.

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

- Agosto Salgado S. Evolution of anaplastic thyroid cancer management: perspectives in the era of precision oncology, Ther Adv Endocrinol Metab 2021;12:20420188211054692. DOI: 10.1177/20420188211054692
- Bible K.C., Kebebew E., Brierley J. et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid 2021;31(3):37–86. DOI: 10.1089/thy.2020.0944
- Романчишен А.Ф., Залмовер Е.А., Богатиков А.А. Эффективность традиционного лечения больных анапластическим раком щитовидной железы (АРЩЖ). Онкохирургия 2010;2(3):100.
- Никифорович П.А., Поляков А.П., Слепцов И.В. и др. Таргетная терапия анапластического рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):33–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-33-38

- Nikiforovich P.A., Polyakov A.P., Sleptsov I. et al. Targeted therapy of anaplastic thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(4):33–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-33-38
5. Taissoun Aslan Z.A., Granados-Garcia M., Luna-Ortiz K. et al. Anaplastic thyroid cancer: multimodal treatment results. *Ecanermedalscience* 2014;8:449. DOI: 10.3332/ecancer.2014.449
6. Brignardello E., Palestini N., Felicetti F. et al. Early surgery and survival of patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of a case series referred to a single institution between 1999 and 2012. *Thyroid* 2014;24(11):1600–6. DOI: 10.1089/thy.2014.0004
7. Lee D.Y., Won J.K., Lee S.H. et al. Changes of clinicopathologic characteristics and survival outcomes of anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2016;26(3):404–13. DOI: 10.1089/thy.2015.0316
8. Passler C., Scheuba C., Prager G. et al. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). *Langenbecks Arch Surg* 1999;384(3):284–93. DOI: 10.1007/s004230050205
9. Swaak-Kragten T., de Wilt J.H.W., Schmitz P.I.M. et al. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma – treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):100–4. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.02.016
10. Hu S., Helman S.N., Hanly E., Likhterov I. The role of surgery in anaplastic thyroid cancer: a systematic review. *Am J Otolaryngol* 2017;38(3):337–50. DOI: 10.1016/j.amjoto.2017.02.005
11. Hölting T., Meybier H., Buhr H. Status of tracheotomy in treatment of the respiratory emergency in anaplastic thyroid cancer. *Wien Klin Wochenschr* 1990;102(9):264–6. (In German).
12. Pozdeyev N., Gay L.M., Sokol E.S. et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res* 2018;24(13):3059–68. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373
13. Cabanillas M.E., Dadu R., Iyer P. et al. Acquired secondary RAS mutation in BRAF^{V600E}-mutated thyroid cancer patients treated with BRAF Inhibitors. *Thyroid* 2020;30(9):1288–96. DOI: 10.1089/thy.2019.0514

Вклад авторов

П.А. Никифорович: разработка концепции исследования, определение тактики лечения и наблюдения за пациентами, сбор и интерпретация данных, написание текста статьи;
А.П. Поляков: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием, анализ результатов, редактирование;
И.В. Слепцов: хирургическое лечение пациентов, экспертиза клинических данных, научное редактирование;
М.В. Рейнберг: систематизация данных, написание текста статьи, редактирование;
Н.И. Тимофеева: хирургическое лечение пациентов, интерпретация результатов, редактирование;
Р.А. Черников: рекомендации по хирургической тактике, ведение пациентов, анализ результатов, редактирование.

Authors' contributions

P.A. Nikiforovich: development of the research concept, definition of treatment tactics and patient monitoring, data collection and interpretation, article writing;
A.P. Polyakov: development of research design, scientific management of research, analysis of results, editing;
I.V. Sleptsov: surgical treatment of patients, examination of clinical data, scientific editing;
M.V. Reinberg: data systematization, text writing, editing;
N.I. Timofeeva: surgical treatment of patients, interpretation of results, editing;
R.A. Chernikov: recommendations on surgical tactics, patient management, analysis of results, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Никифорович / P.A. Nikiforovich: <https://orcid.org/0000-0003-4031-5050>
А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>
И.В. Слепцов / I.V. Sleptsov: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>
М.В. Рейнберг / M.V. Reinberg: <https://orcid.org/0009-0002-1632-2197>
Н.И. Тимофеева / N.I. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6594-8845>
Р.А. Черников / R.A. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>

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 Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.I. Pirogova Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University.

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

Статья поступила: 04.04.2025. **Принята к публикации:** 05.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

Article submitted: 04.04.2025. **Accepted for publication:** 05.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-43-49>

Результаты применения интраоперационной фотодинамической терапии при раке гортани T1–2

П.И. Спирин¹, К.А. Сайдалиева², Ф.Е. Севрюков¹, В.Н. Капинус¹, В.В. Полькин¹,
А.Д. Каприн^{3–5}, С.А. Иванов^{1,2,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 249039, Обнинск, тер. Студгородок, 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Карина Алишеровна Сайдалиева kar.sai@mail.ru

Введение. Рак гортани занимает важное место в структуре злокачественных опухолей головы и шеи: частота его встречаемости составляет 238 тыс. случаев в год. Основными факторами риска развития данной патологии являются курение, инфицирование вирусом папилломы человека и воздействие профессиональных канцерогенов. Лечение рака гортани T1–2 включает хирургическое вмешательство и лучевую терапию. Однако оба этих метода имеют недостатки: после лучевой терапии высок риск развития рецидивов, а после хирургического вмешательства возникают функциональные нарушения. В связи с этим есть необходимость в оптимизации методов лечения рака гортани T1–2. Фотодинамическая терапия представляет собой перспективный органосохраняющий метод, основанный на целенаправленном уничтожении опухолевых клеток путем активации накопившегося в них фотосенсибилизатора видимым красным светом.

Материалы и методы. Проанализированы результаты комбинированного лечения, включающего интраоперационную фотодинамическую терапию, 74 пациентов с раком гортани, проведенного в период с 2017 по 2023 г. Критерии включения в исследование: морфологически подтвержденный плоскоклеточный рак гортани, опухоль T1–2 и отсутствие отдаленных метастазов. За 3 ч до операции пациентам внутривенно вводили фотосенсибилизатор (хлорин Е6). Хирургическое лечение включало эндоларингеальную или открытую резекцию гортани с последующей интраоперационной фотодинамической терапией на ложе удаленной опухоли. Затем оценивались онкологические и функциональные результаты в течение 24 мес.

Результаты. Местный рецидив в 1-й год зафиксирован у 2 (2,7 %) пациентов, во 2-й – у 3 (4,17 %). Общая выживаемость составила 100 %, гортань удалось сохранить в 95,9 % случаев. В группе положительного края ($n = 11$), прогрессирование заболевания отмечено у 2 пациентов. Дыхательная, глотательная и голосовая функции восстановлены у всех больных. Осложнений, связанных с фотодинамической терапией, не зарегистрировано.

Заключение. Продемонстрирована высокая эффективность комбинированного подхода, предполагающего использование интраоперационной фотодинамической терапии при раке гортани ранних стадий. Этот метод обеспечил хорошие онкологические и функциональные результаты. В некоторых случаях он позволяет избежать адъювантной лучевой терапии, снизить риск осложнений и сократить срок реабилитации. Дальнейшие исследования отдаленных результатов такого комбинированного метода помогут оценить перспективы его внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: рак гортани, фотодинамическая терапия, органосохраняющее лечение, резекция гортани

Для цитирования: Спирин П.И., Сайдалиева К.А., Севрюков Ф.Е. и др. Результаты применения интраоперационной фотодинамической терапии при раке гортани T1–2. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):43–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-43-49>

Results of intraoperative photodynamic therapy in T1–2 laryngeal cancer

P.I. Spirin¹, K.A. Saidalieva², F.E. Sevryukov¹, V.N. Kapinus¹, V.V. Polkin¹, A.D. Kaprin^{3–5}, S.A. Ivanov^{1, 2, 4}

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering — branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 1 ter. Studgorodok, Obninsk 249039 Russia;

³National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁴RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁵P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Karina Alisherovna Saidalieva kar.sai@mail.ru

Introduction. Laryngeal cancer is an important malignancy of the head and neck, with an estimated incidence of 238,000 cases per year. The main risk factors are smoking, human papillomavirus infection, and exposure to occupational carcinogens. Treatment of laryngeal cancer with T1–2 includes surgery and radiation therapy, but both methods have disadvantages: there is a risk of relapse after radiation therapy, and functional impairment after surgery, which necessitates optimization of treatment methods. Photodynamic therapy is a promising organ-preserving method based on the targeted destruction of tumor cells by activating the photosensitizer accumulated in them with visible red light.

Materials and methods. The study analyzed the results of combined treatment with intraoperative photodynamic therapy in 74 patients with laryngeal cancer from 2017 to 2023. Inclusion criteria: morphologically confirmed squamous cell carcinoma of the larynx, T1–2 tumor extent and absence of distant metastases. Patients were administered photosensitizer (chlorin E6) intravenously 3 hours before surgery. Surgical treatment included endolaryngeal or open laryngeal resections followed by intraoperative photodynamic therapy on the bed of the removed tumor. Oncological and functional results were then assessed for 24 months.

Results. Local recurrence was recorded in 2 (2.7 %) patients in the 1st year and in 3 (4.17 %) patients in the 2nd year. Overall survival was 100 %, larynx preservation was 95.9 %. In the group with a positive resection margin ($n = 11$), progression was noted in 2 patients. Respiratory, swallowing and vocal functions were restored in all patients. No complications associated with photodynamic therapy were registered.

Conclusion. The high efficiency of a combined approach involving the use of intraoperative photodynamic therapy in early-stage laryngeal cancer has been demonstrated. This method has provided good oncological and functional results. In some cases, it allows you to avoid adjuvant radiation therapy, reduce the risk of complications and shorten the rehabilitation period. Further studies of the long-term results of such a combined method will help assess the prospects for its implementation in clinical practice.

Keywords: laryngeal cancer, photodynamic therapy, organ-preserving treatment, laryngeal resection

For citation: Spirin P.I., Saidalieva K.A., Sevryukov F.E. et al. Results of intraoperative photodynamic therapy in T1–2 laryngeal cancer. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025;15(3):43–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-43-49>

Введение

Рак гортани (РГ) — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей головы и шеи. По данным Global Cancer Observatory за 2022 г., по заболеваемости данная патология занимает 14-е место среди всех злокачественных опухолей у мужчин и 20-е место — у женщин. Ежегодно в мире регистрируют 238 тыс. случаев РГ (около 3 % всех злокачественных новообразований), при этом мужчины составляют примерно 80 % всех заболевших [1]. Благодаря совершенствованию диагностических методов, а также внедрению профилактических программ наблюдается тенденция к улучшению диагностики данной патологии и, следовательно, повышению ее распространенности. Основная роль в этиологии РГ принадлежит табакокурению, инфицированности вирусом папилломы чело-

века, а также длительному воздействию профессиональных канцерогенов.

Примечательно, что в странах с высоким уровнем дохода, таких как США и страны Западной Европы, наблюдается постепенное снижение заболеваемости РГ. Это связано с уменьшением распространенности табакокурения, которое является основным фактором риска. По результатам исследования P. Divakar и L. Davies, с 1986 по 2018 г. заболеваемость РГ в США снизилась на 55 % — с 5 до 2,26 случая на 100 тыс. населения [2]. Однако в этих странах отмечается увеличение частоты встречаемости данной патологии, связанной с вирусом папилломы человека, что требует улучшения ее профилактики и ранней диагностики [3]. В странах с низким и средним уровнями дохода, особенно в Центральной и Восточной Европе, Южной Америке и некоторых

частях Азии, заболеваемость РГ остается высокой и даже увеличивается. Это связано с высокой распространенностью табакокурения и употребления алкоголя, а также с ограниченным доступом к профилактическим программам и ранней диагностике [4]. В Российской Федерации в 2023 г. РГ впервые выявлен у 6074 человек. Средний возраст пациентов составил 63,8 года, стандартизованный показатель — 5,59 случая на 100 тыс. населения [5].

Терапия РГ является комплексной и зависит от стадии опухолевого процесса, локализации опухоли, общего состояния пациента и доступных методов борьбы с этой патологией. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) лечение РГ cT1–2N0M0 включает хирургическое вмешательство в объеме резекции гортани (эндоскопической или открытой) или лучевую терапию (ЛТ) в самостоятельном варианте. В случае наличия (по данным морфологического исследования операционного материала) такого прогностически неблагоприятного фактора, как микроскопическая опухоль в крае резекции (R1), показана ререзекция, а при невозможности ее проведения — адьювантная ЛТ.

Безусловными преимуществами ЛТ являются неинвазивность, меньший риск повреждения окружающих тканей, возможность проведения спасительной ларингэктомии при развитии рецидива и ее применения у соматически ослабленных больных, которым по состоянию здоровья противопоказано хирургическое лечение. Согласно результатам метаанализа F. Bray и соавт. лучшее качество голосовой функции наблюдалось у пациентов, которым проводили ЛТ [6]. Между тем после проведения ЛТ при РГ cT1a и cT1b бразильские исследователи выявили высокую частоту развития рецидивов — 30,2 % [7]. Из осложнений ЛТ необходимо отметить лучевые реакции, хондроперихондрит, постлучевую дисфагию, хроническую аспирацию с возникновением пневмонии и нарушение функции гортани [8–10].

По данным К.М. Goog и соавт., общая стоимость ЛТ и эндоларингеальной лазерной резекции гортани составила 8322 и 4434 евро соответственно, что говорит об экономической эффективности хирургического вмешательства [11]. В свою очередь, хирургическое лечение ранних форм РГ обеспечивает возможность точного стадирования и позволяет избежать длительного курса ЛТ. F. Campro и соавт. выявили, что процент сохранения гортани при открытых резекциях и эндоларингеальной хирургии выше, чем при ЛТ [12].

К недостаткам хирургического вмешательства в первую очередь можно отнести сложность контроля за краями резекции, инвазивность метода, а также риск развития послеоперационных и рубцовых деформаций и стеноза просвета органа после открытых резекций

гортани в результате удаления фрагментов щитовидного хряща. Вместе с тем стоит упомянуть, что при установлении трахеостомической трубки снижается качество жизни пациентов, могут возникнуть гнойно-воспалительные осложнения (например, эрозивный трахеит при неправильном подборе трахеостомической трубки), инфекционные процессы, кровотечения, сухость и раздражение дыхательных путей, образоваться грануляции, нарушиться функции голосовых связок и возникнуть потребность в регулярной санации дыхательных путей. Также следует отметить необходимость следить за состоянием трахеостомической трубки и сложность адаптации пациентов из-за неестественного дыхания [13].

Исходя из вышесказанного, необходимо оптимизировать органосохраняющие методы с целью снижения частоты развития локальных рецидивов и улучшения качества жизни пациентов.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод лечения, в основе которого лежит селективная аккумуляция фотосенсибилизатора (ФС) в опухолевой ткани. Терапевтический эффект реализуется посредством активации ФС за счет лазерного излучения определенной длины волны, что индуцирует каскад фотохимических реакций с генерацией цитотоксических активных форм кислорода, приводящих к селективной деструкции опухолевых клеток.

Фотодинамическая терапия основана на сочетании 3 компонентов — ФС, света определенной волны и кислорода [14]. При их взаимодействии происходит фотохимическая реакция, результатом которой является образование высокореактивного вещества — синглетного кислорода. Он может быстро вызывать значительную цитотоксичность, приводящую к гибели клеток через апоптоз или некроз. Противоопухолевый эффект ФДТ опосредован комбинацией 3 механизмов: прямого цитотоксического действия на раковые клетки, разрушения кровеносных сосудов опухоли и индукции противоопухолевого иммунитета [15].

Известны несколько способов лечения злокачественных новообразований различных локализаций. Ю.А. Рагулин и соавт. описали методику лечения рака легкого с использованием эндоскопической ФДТ (патент на изобретение RU2682293C2, 2019). На 1-м этапе внутривенно капельно вводили ФС фотолон в дозе 1,1–1,4 мг/кг массы тела пациента. Через 3 ч внутрибронхиальный/внутритрахеальный компонент опухоли подвергали лазерному облучению с последующей химиотерапией и ЛТ. Тем не менее данная методика имела паллиативный характер.

Фотодинамическая терапия также применяется при лечении доброкачественных новообразований гортани, однако более глубокие структуры остаются незатронутыми (патент на изобретение RU2497471C1, 2013).

Похожий способ используется при лечении папилломатоза гортани: после удаления папилломы

СО₂-лазером и исчезновения послеоперационного отека проводят сеанс ФДТ препаратом аласенс, предварительно введенным перорально за 1,5–2 ч и разведенным в 200 мл дистиллированной воды из расчета 30–50 мг/кг массы тела. Затем устанавливают проводник с цилиндрическим рассеивателем и используют систему ЛЕСА-1 (гелий-неоновый лазер, длина волны – 632,8 нм (красный свет)). Облучение выбранной зоны происходит посредством лазера мощностью 250–300 мВ/см². Однако при злокачественных опухолях применять данный метод невозможно (патент на изобретение RU2445027C1, 2012).

Согласно результатам ряда исследований ФДТ можно использовать для лечения рака РГ ранних стадий [16, 17].

Отсутствие системной токсичности и избирательное разрушение опухоли являются неоспоримыми преимуществами ФДТ, особенно при РГ, при котором чрезмерная потеря ткани приводит к значительным функциональным нарушениям, влияющим на дыхание, голос и глотание. Кроме того, воспроизводимость методики позволяет сочетать ее со стандартными подходами к лечению с целью достижения более высоких онкологических результатов.

Материалы и методы

Проведен проспективный анализ результатов применения интраоперационной ФДТ при эндоларингеальных и открытых резекциях гортани, проведенных с января 2017 г. по март 2023 г. в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии. Пациенты отобраны в соответствии с четкими критериями включения в исследование и исключения из него, что позволило обеспечить однородность результатов. Критериями включения являлись морфологически подтвержденный первичный плоскоклеточный РГ, опухоль cT1–2 по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания (2017), отсутствие отдаленных метастазов и тяжелых сопутствующих заболеваний. Критерии исключения: наличие первично-множественных злокачественных новообразований других локализаций, которые могли повлиять на искажение результатов, заболевания в стадии декомпенсации.

Интраоперационная ФДТ при резекциях гортани успешно выполнена у 74 пациентов (70 (94,6 %) мужчин и 4 (5,4 %) женщины). Средний возраст больных составил $60,5 \pm 9,31$ года. В 69 (93,2 %) случаях опухоль локализовалась в голосовом аппарате, в 4 (5,4 %) – в надсвязочном отделе гортани, в 1 (1,4 %) – в подсвязочном отделе гортани. По результатам анализа распространенности опухоли по классификации TNM РГ стадии cTis выявлен у 2 (2,7 %) пациентов, cT1 – у 27 (36,5 %), cT1a – у 18 (24,3 %), cT1b – у 4 (5,4 %), cT2 – у 23 (31,1 %).

У всех больных поражения регионарных лимфатических узлов не выявлено (N0).

Всем пациентам проведены стандартные общеклинические предоперационные обследования. Также выполнены эндоскопическое исследование гортани с использованием гибкого и жесткого эндоскопов для визуализации опухоли, оценки ее размеров, локализации, степени инвазии в окружающие ткани, а также подвижности элементов гортани при фонации, компьютерная томография (КТ) гортани, лимфатических узлов шеи с внутривенным контрастированием, КТ органов грудной клетки и ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов. Всем пациентам проведена биопсия опухоли с последующим гистологическим исследованием. Диагноз «плоскоклеточный РГ» подтвержден у всех больных.

В 2021 г. зарегистрирован патент на способ комбинированного лечения локализованного РГ T1–2N0M0, который применялся в данном исследовании (патент на изобретение RU2759743C2, 2021).

Предоперационная подготовка проводилась следующим образом. За 3 ч до ФДТ внутривенно капельно вводили ФС хлоринового ряда в дозе 1 мг/кг массы тела. После этого пациенты находились под наблюдением для контроля за такими побочными эффектами, как аллергические реакции и фототоксичность.

Хирургическое лечение в случае опухолевого процесса, соответствующего категории T1a, выполнялось эндоларингеально по общепринятой методике. При более распространенных новообразованиях в большинстве случаев операция осуществлялась по разработанной специалистами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии методике открытых резекций гортани с сохранением хрящевого каркаса органа, позволяющей избежать развития рубцовых деформаций и послеоперационных стенозов. После трахеостомии выполняли разрез по средней линии шеи. Затем проводили коникотомию, после чего отслаивался внутренний листок надхрящницы щитовидного хряща с мобилизацией передней комиссуры. Затем щитовидный хрящ рассекали дисковой пилой, и гортань вскрывалась. Внутренний слой надхрящницы на пораженной стороне дополнительно отслаивался, и опухоль иссекалась электроножом в пределах здоровых тканей, включая переднюю комиссуру.

На область удаленной опухоли проводили сеанс ФДТ с помощью аппарата «Латус 2» (длина волны – 662 нм, выходная мощность излучения – 1 Вт). Доставку лазерного света осуществляли с помощью гибких моноволоконных кварцевых световодов с микролинзой, которая фокусирует равномерное излучение. В зависимости от конфигурации и размера ложа удаленной опухоли облучение проводили в определенной

позиции, при непосредственном экранировании окружающих тканей светонепроницаемым материалом. Плотность световой энергии при этом составила 100 Дж/см², плотность мощности — 0,2 Вт/см². Реакцию тканей оценивали по окончании сеанса.

После облучения дефект укрывали путем перемещения местной слизистой оболочки гортани. Устанавливали назогастральный зонд для питания. Просвет гортани плотно тампонируют турундой с ксероформом, конец которой выводят через трахеостому. Пластины щитовидного хряща вместе с наружным листком надхрящницы фиксируют 2–3 швами. Турунда оставалась в просвете гортани на протяжении 5 сут [18]. У пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи описанный объем операции был дополнен радикальной шейной лимфаденэктомией на стороне поражения с последующей адъювантной ЛТ согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России.

В послеоперационном периоде осложнений отмечено не было. В течение 3 сут все пациенты соблюдали световой режим. Для снижения риска развития инфекционных осложнений после операции выполняли антибиотикопрофилактику в течение 48 ч. Анальгетическая терапия проводилась по показаниям. Назогастральный зонд удаляли на 7–10-е сутки после восстановления разделительной функции гортани. Все пациенты были деканюлированы сразу после полного восстановления разделительной и дыхательной функций с целью исключения риска развития послеоперационных осложнений, связанных с отеком слизистой оболочки гортани, — в среднем на 10-е сутки после операции.

Результаты

Период наблюдения составил 24 мес. Побочных эффектов не выявлено. Местный рецидив опухоли на 1-м году наблюдения зарегистрирован у 2 (2,7 %) пациентов. Эти больные успешно перенесли радикальный курс дистанционной ЛТ. Еще 3 (4,17 %) рецидива отмечены на 2-м году наблюдения. В данном случае в связи с уже проведенным курсом адъювантной ЛТ принято решение о выполнении ларингэктомии. Таким образом, в исследуемой группе гортань была сохранена в 95,9 % случаев.

Безрецидивная выживаемость на 1-м и 2-м годах наблюдения составила 97,3 и 95,8 % соответственно, общая выживаемость во всех случаях — 100 %.

Дыхательная и разделительная функции восстановлены у всех пациентов, голосовая функция осталась удовлетворительной в 100 % случаев. Критических

осложнений, повлиявших на восстановительный период и качество жизни пациентов, не зарегистрировано.

Обсуждение

Особый интерес для нас представляли 11 (14,9 %) пациентов с положительным хирургическим краем резекции (R1). Согласно клиническим рекомендациям в таком случае необходимо проводить комбинированное лечение с послеоперационным курсом ЛТ или повторное хирургическое вмешательство. Дальнейшая тактика ведения больных обсуждалась на консилиуме с участием радиотерапевта и химиотерапевта. С учетом проведенной ранее комбинированной терапии (хирургическое вмешательство + ФДТ), а также отказа пациентов от дополнительного лечения принято решение оставить больных под тщательным динамическим наблюдением. Прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано лишь у 2 (2,7 %) пациентов: у 1 на 1-м году наблюдения (безрецидивная выживаемость — 90,9 %), у 1 — на 2-м году наблюдения (безрецидивная выживаемость — 81,8 %).

Таким образом, возникает вопрос, проводить агрессивное противоопухолевое лечение или оставлять пациентов под динамическим наблюдением. Исследование продолжается.

Заключение

Промежуточные результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность комбинированного подхода, включающего хирургическое вмешательство и интраоперационную ФДТ, у пациентов с РГ ранних стадий. Данная методика позволила добиться высоких онкологических результатов и повысить абластичность органосохраняющих операций на гортани. В некоторых случаях такой подход позволяет избежать адъювантной ЛТ, тем самым оставляя резерв в лечении на случай прогрессирования заболевания и повышая шанс на сохранение органа.

Безопасность ФДТ подтверждается отсутствием фототоксических реакций в связи с соблюдением светового режима. Кроме того, ФДТ минимизирует риск развития функциональных нарушений и сокращает период реабилитации пациентов. Это делает метод особенно перспективным в случаях, когда важно сохранить анатомическую и функциональную целостность гортани. Для активного внедрения интраоперационной ФДТ в практику необходимы дальнейшие исследования ее отдаленных результатов при комбинированном лечении РГ ранних стадий.

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

1. Раджабова З.А., Котов М.А., Эберт М.А. и др. Распространенный рак гортани: обзор литературы. Сибирский онкологический журнал 2019;18(5):97–107. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-97-107
2. Radzhabova Z.A., Kotov M.A., Ebert M.A. et al. Advanced laryngeal cancer (literature review). Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(5):97–107. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-97-107
3. 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
4. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. JCO 2011;29(32):4291–301. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4596
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
6. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. Malignant neoplasms in Russia in 2024 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. (In Russ.).
7. Guimarães A.V., Dedivitis R.A., Matos L.L. et al. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2018;8(1):11900. DOI: 10.1038/s41598-018-30218-x
8. Pontes P., Brasil Ode O., Amorim Filho Fde S. et al. Radiotherapy for early glottic cancer and salvage surgery after recurrence. Braz J Otorhinolaryngol 2011;77(3):299–302. DOI: 10.1590/s1808-86942011000300005
9. Кожанов А.Л., Кожанов Л.Г., Кравцов С.А. и др. Современные аспекты органосохраняющей хирургии рака гортани. Вестник оториноларингологии 2022;87(2):44–50. DOI: 10.17116/otorino20228702144
10. Kozhanov A.L., Kozhanov L.G., Kravtsov S.A. et al. Modern aspects of organ-preserving surgery for laryngeal cancer. Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology 2022; 87(2):44–50. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino20228702144
11. Graciano A.J., Sonagli M., da Silva A.G. et al. Partial laryngectomy in glottic cancer: complications and oncological results. Braz J Otorhinolaryngol 2016;82(3):275–80. DOI: 10.1016/j.bjorl.2015.05.011
12. Francis D.O., Weymuller E.A. Jr, Parvathaneni U. et al. Dysphagia, stricture, and pneumonia in head and neck cancer patients: does treatment modality matter? Ann Otol Rhinol Laryngol 2010;119(6):391–7. DOI: 10.1177/000348941011900605
13. Goor K.M., Peeters A.J., Mahieu H.F. et al. Corpectomy by CO₂ laser or radiotherapy for small T1a glottic carcinomas: costs, local control, survival, quality of life, and voice quality. Head Neck 2007;29(2):128–36. DOI: 10.1002/hed.20500
14. Campo F., Zocchi J., Ralli M. et al. Laser microsurgery versus radiotherapy versus open partial laryngectomy for T2 laryngeal carcinoma: a systematic review of oncological outcomes. Ear Nose Throat J 2021;100(Suppl 1):51S–58S. DOI: 10.1177/0145561320928198
15. Заманов М.У., Мирошниченко Н.А., Горбан Д.Г. и др. Оптимизация послеоперационного периода у пациентов после операции «срочная трахеостомия». Таврический медико-биологический вестник 2017;3:209–12.
16. Zamanov M.U., Miroshnichenko N.A., Gorban D.G. et al. Optimization of the postoperative period in patients after emergency tracheostomy surgery. Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik = Tavricheskiy Medico-Biological Bulletin 2017;3:209–12. (In Russ.).
17. Bacellar I.O., Tsubone T.M., Pavani C. et al. Photodynamic Efficiency: From molecular photochemistry to cell death. Int J Mol Sci 2015;16(9):20523–59. DOI: 10.3390/ijms160920523
18. Thirupathi J., Vijayan V., Park I.K. et al. Enhancing cancer immunotherapy with photodynamic therapy and nanoparticle: making tumor microenvironment hotter to make immunotherapeutic work better. Front Immunol 2024;15:1375767. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1375767
19. Schweitzer V.G. PHOTOFRI-mediated photodynamic therapy for treatment of early stage oral cavity and laryngeal malignancies. Lasers Surg Med 2001;29(4):305–13. DOI: 10.1002/lsm.1133
20. Biel M.A. Photodynamic therapy treatment of early oral and laryngeal cancers. Photochem Photobiol 2007;83(5):1063–8. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00153.x
21. Рожнов В.А., Андреев В.Г., Полькин В.В. и др. Вертикальные резекции при раке гортани с сохранением пластин щитовидного хряща. Вестник оториноларингологии 2022;87(4):45–50. DOI: 10.17116/otorino2022870414512
22. Rozhnov V.A., Andreev V.G., Polkin V.V. et al. Vertical resections for larynx cancer with preservation of the thyroid cartilage plates. Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology 2022;87(4):45–50. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino20228704145

Вклад авторов

П.И. Спирин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
К.А. Сайдалиева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Ф.Е. Севрюков: разработка дизайна исследования, сбор данных;
В.Н. Капинус, В.В. Полькин, А.Д. Каприн, С.А. Иванов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

P.I. Spirin: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;
K.A. Saidalieva: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing;
F.E. Sevryukov: research design development, data collection;
V.N. Kapinus, V.V. Polkin, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov: development of research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.И. Спирин / P.I. Spirin: <https://orcid.org/0000-0002-6919-9041>
К.А. Сайдалиева / K.A. Saidalieva: <https://orcid.org/0009-0004-7145-4517>
Ф.Е. Севрюков / F.E. Sevryukov: <https://orcid.org/0000-0002-9756-6275>

В.Н. Капинус / V.N. Kapinus: <https://orcid.org/0000-0002-8673-494X>
В.В. Полькин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0002-3071-3971>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 02.06.2025. **Принята к публикации:** 05.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 02.06.2025. **Accepted for publication:** 05.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-50-58>

Влияние выраженности противоопухолевого эффекта на отдаленные результаты лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух

Ц. Чжао¹, А.М. Мудунов^{1, 2}, А.М. Михайлова³

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., 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

Контакты: Цзяхуэй Чжао karychou@mail.ru

Введение. Плоскоклеточный рак полости носа и придаточных пазух является одним из редких злокачественных новообразований. Примерно в 80 % случаев данную патологию диагностируют на III–IV стадии, что обуславливает неблагоприятный прогноз заболевания.

Цель исследования – оценить эффективность комплексного подхода к лечению плоскоклеточного рака полости носа и околоносовых пазух III–IV стадии.

Материалы и методы. В исследование включены 126 пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и околоносовых пазух, получавших лечение и наблюдавшихся в 2000–2020 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. В зависимости от выбора тактики лечения на 1-м этапе больные разделены на 3 группы. В группу 1 ($n = 55$) вошли пациенты, которым проведено консервативное лечение – лучевая или химиолучевая терапия в самостоятельном варианте, в группу 2 ($n = 31$) – пациенты, которым выполнена операция с адъювантной лучевой терапией, в группу 3 ($n = 40$) – пациенты, которым проведена индукционная лучевая или химиолучевая терапия с последующим хирургическим вмешательством.

Результаты. Показатели общей 5-летней выживаемости в 3 группах не различались ($p > 0,05$). При этом 5-летняя выживаемость без прогрессирования в группе 2 (операция + адъювантная лучевая или химиолучевая терапия) была значительно выше (50,5 %) по сравнению с группами 1 (консервативное лечение) (17 %; $p = 0,021$) и 3 (индукционная лучевая или химиолучевая терапия + операция) (25,5 %; $p = 0,031$). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования пациентов с опухолью T3 в группе 2 составила 59,4 %, что оказалось существенно выше, чем в группах 1 (17,9 %; $p = 0,021$) и 3 (27,1 %; $p = 0,031$). Однако межгрупповых различий в выживаемости без прогрессирования у больных с опухолью T4 выявлено не было.

Заключение. Локальный рецидив является наиболее частой причиной прогрессирования заболевания. Хирургическое вмешательство с адъювантной лучевой терапией, особенно у пациентов с опухолью T3, улучшает прогноз заболевания. В то же время больным с опухолью T4 целесообразно проводить консервативное лечение.

Ключевые слова: рак полости носа и придаточных пазух, плоскоклеточный рак, местно-распространенный процесс, отдаленный результат

Для цитирования: Чжао Ц., Мудунов А.М., Михайлова А.М. Влияние выраженности противоопухолевого эффекта на отдаленные результаты лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком полости носа и придаточных пазух. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):50–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-50-58>

The impact of antitumor effect severity on the long-term results of treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses

J. Zhao¹, A.M. Mudunov^{1, 2}, A.M. Mikhailova³

¹Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

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

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

Contacts: Jiahui Zhao karychou@mail.ru

Introduction. Squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses is one of the rare malignancies. In about 80 % of cases, this pathology is diagnosed at stage III–IV, which causes an unfavorable prognosis of the disease.

Aim. To evaluate effectiveness of an integrated approach to treatment of stage III–IV squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses.

Materials and methods. The study included 126 patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses who were treated and observed during 2000–2020 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology. Depending on the choice of treatment tactics at the 1st stage, patients were divided into 3 groups. Group 1 ($n = 55$) included patients who underwent conservative treatment (radiation or chemoradiation) therapy in an independent version, group 2 ($n = 31$) – patients who underwent surgery with adjuvant radiation therapy, group 3 ($n = 40$) – patients who underwent induction radiation or chemoradiation therapy with subsequent surgery.

Results. Overall 5-year survival rates did not differ between the 3 groups ($p > 0.05$). At the same time, 5-year progression-free survival in group 2 (surgery + adjuvant radiation or chemoradiation therapy) was significantly higher (50.5 %) as compared with groups 1 (conservative treatment) (17 %; $p = 0.021$) and 3 (induction radiation or chemoradiation therapy + surgery) (25.5 %; $p = 0.031$). The five-year progression-free survival of patients with T3 tumor in group 2 was 59.4 %, which was significantly higher than in groups 1 (17.9 %; $p = 0.021$) and 3 (27.1 %; $p = 0.031$). However, there were no between-group differences in progression-free survival in patients with T4 tumor.

Conclusion. Local recurrence is the most common cause of disease progression. Surgery with adjuvant radiation therapy, especially in patients with T3 tumor, improves the prognosis of the disease. At the same time, it is advisable to conduct conservative treatment to patients with T4 tumor.

Keywords: cancer of nasal cavity and paranasal sinuses, squamous cell carcinoma, locally advanced process, long-term result

For citation: Zhao J., Mudunov A.M., Mikhailova A.M. The impact of antitumor effect severity on the long-term results of treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(3):50–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-50-58>

Введение

Рак слизистой оболочки полости носа (ПН) и придаточных пазух (ПП) — редкое злокачественное новообразование: на его долю приходится 3–6 % всех злокачественных опухолей органов головы и шеи. Заболеваемость данной патологией в мире составляет около 1 случая на 100 тыс. населения в год, при этом у мужчин она встречается в 2 раза чаще, чем у женщин [1, 2]. Преобладающим гистологическим типом является плоскоклеточный рак слизистой оболочки ПН и ПП (70 % случаев). Чаще всего опухоль локализуется в верхнечелюстной пазухе, реже — в полости носа и решетчатом лабиринте, крайне редко — в лобной или клиновидной пазухе [3, 4]. В связи с отсутствием специфических клинических признаков примерно в 80 % случаев диагноз устанавливают на III–IV стадии заболевания, что обуславливает неблагоприятный прогноз [5, 6]. В таких случаях решение о наиболее адекватной тактике лечения принимается на онкологическом консилиуме на основе мультидисциплинарного подхода с участием хирурга-онколога, радиолога и химиотерапевта [7, 8].

В настоящее время нет единого мнения о наиболее оптимальной тактике лечения рака слизистой оболочки ПН и ПП [2, 9, 10]. В данной работе представлены результаты наших исследований [11, 12].

Цель исследования — оценить эффективность комплексного подхода к лечению плоскоклеточного рака ПН и ПП III–IV стадии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 126 пациентов (92 (73 %) мужчин и 34 (27 %) женщин) от 25 до 79 лет с первичным местно-распространенным плоскоклеточным раком ПН и ПП (III–IV стадия, M0), получавших лечение и наблюдавшихся в 2000–2020 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина.

Стадирование опухолевого процесса проводилось по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го пересмотра. Опухоль категории T3 выявлена у 59 (46,8 %) пациентов, T4 — у 67 (53,2 %). Метастазы в регионарных лимфатических узлах на момент

установления первичного диагноза зарегистрированы у 19 (15,1 %) больных.

В зависимости от тактики лечения пациенты разделены на 3 группы. В группу 1 ($n = 55$) вошли пациенты, которым проведено консервативное лечение — лучевая (ЛТ) или химиолучевая (ХЛТ) терапия в самостоятельном варианте, в группу 2 ($n = 31$) — пациенты, которым выполнена операция с адъювантной ЛТ, в группу 3 ($n = 40$) — пациенты, которым проведена индукционная ЛТ или ХЛТ с последующим хирургическим вмешательством. В группе 1 число пациентов с опухолью Т4 и заболеванием IV стадии было значительно выше, чем в группе 2 ($p < 0,05$). Характеристика больных исследуемых групп представлена в табл. 1.

Системная индукционная химиотерапия (ИХТ) (не менее 2 курсов) проведена 79 (62,7 %) пациентам, ИХТ по схеме PF (цисплатин в дозе 75–100 мг/м²

в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут непрерывно в течение 96 ч) — 51 (67,1 %), по схеме DCF (доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день, цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут непрерывно в течение 96 ч) — 25 (32,9 %).

Дистанционная ЛТ выполнялась всем пациентам (по 2 Гр ежедневно, 5 дней в неделю). Медиана суммарной очаговой дозы на первичный очаг в группе 1 составила 68 Гр, в группе 2 — 60 Гр, в группе 3 — 50 Гр ($p < 0,001$).

Одновременную ХЛТ с цисплатином в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 нед получали 23 (18,2 %) пациента, ХЛТ с карбоплатином (AUC — 1,5) еженедельно — 3 (2,4 %) больных с почечной недостаточностью или наличием противопоказаний к цисплатину.

Плановые хирургические вмешательства разного объема выполнены 71 (56,3 %) пациенту, селективная

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Группа 1 ($n = 55$) Group 1 ($n = 55$)	Группа 2 ($n = 31$) Group 2 ($n = 31$)	Группа 3 ($n = 40$) Group 3 ($n = 40$)	Всего ($n = 126$) In total ($n = 126$)	p
Медиана возраста, лет Median age, years	52 (25–76)	55 (33–74)	53,5 (27–79)	54 (25–79)	—
Возраст, лет, n (%): Age, years, n (%):					0,226
<50	24 (43,6)	8 (25,8)	17 (42,5)	49 (38,9)	
≥50	31 (56,8)	23 (74,2)	23 (57,5)	77 (61,1)	
Пол, n (%): Gender, n (%):					0,113
мужской men	35 (63,6)	25 (80,6)	32 (80,0)	92 (73)	
женский women	20 (36,4)	6 (19,4)	8 (20,0)	34 (27)	
Локализация опухоли, n (%): Tumor localization, n (%):					0,230
полость носа nasal cavity	10 (18,2)	6 (19,4)	3 (7,5)	19 (15,1)	
придаточные пазухи paranasal sinuses	45 (81,8)	25 (80,6)	37 (92,5)	107 (84,9)	
Размеры первичного очага (сТ), n (%): Primary focus size (сТ), n (%):					0,004
Т3	17 (30,9)	21 (67,7)	20 (50,0)	59 (46,8)	
Т4	38 (69,1)	10 (32,3)	20 (50,0)	67 (53,2)	
Поражение регионарных лимфатических узлов, (сN), n (%): Regional lymph node involvement, (сN), n (%):					0,772
N0	45 (81,8)	27 (87,1)	35 (87,5)	107 (84,9)	
N1–2	10 (18,2)	4 (12,9)	5 (12,5)	19 (15,1)	
Стадия, n (%): Stage, n (%):					0,004
III	16 (29,1)	20 (64,5)	20 (50,0)	56 (44,4)	
IV	39 (70,9)	11 (35,5)	20 (50,0)	70 (55,6)	
Медиана суммарной очаговой дозы на зону первичного очага, Гр, n (%): Median total focal dose per primary focus zone, Gy, n (%)	68 (46–74)	60 (48–70)	50 (38–70)	60 (38–74)	<0,001

шейная лимфодиссекция — 9 (7,1 %) больным с метастазами в регионарных лимфатических узлах.

Объективный ответ пациентов в группах консервативного лечения (через 3 мес после окончания ЛТ) и предоперационной ЛТ/ХЛТ (через 1 мес после окончания ЛТ) оценивали по критериям ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1). Статистический анализ данных проводили с помощью программы SPSS 26.0. Значимость различий в средних показателях определяли с использованием *t*-критерия Стьюдента. Для качественной оценки параметров применялся χ^2 -критерий или точный критерий Фишера. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования рассчитывали с помощью метода Каплана–Майера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среднее время наблюдения за больными составило $77,9 \pm 6,8$ мес (медиана — 78,1 мес). За период наблюдения умерли 69 (54,8 %) пациентов. Рецидив заболевания зарегистрирован у 91 (72,2 %) больного: локальный — у 84 (66,7 %), регионарный — у 8 (6,3 %), отдаленные метастазы — у 5 (4 %) (табл. 2). Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) всех пациентов составила 44,6 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 27,5 %.

Пятилетняя ОВ в группах статистически значимо не различалась: в группе 1 она составила 46,2 %, в группе 2 — 59,7 %, в группе 3 — 33 % ($p > 0,05$). При этом

5-летняя ВБП в группе 2 оказалась значимо выше (50,5 %), чем в группах 1 (17 %; $p = 0,021$) и 3 (25,5 %; $p = 0,031$).

С учетом неоднородного распределения доли пациентов в группах по категориям Т и клинической стадии проведен сравнительный анализ отдаленных результатов разных методов лечения пациентов с опухолями Т3 и Т4. В подгруппе Т4 не выявлено значимых различий в ОВ и ВБП при разных методах лечения: 5-летняя ОВ в группах 1, 2 и 3 составила 37,2; 44,4 и 29 % соответственно ($p = 0,786$), 5-летняя ВБП — 16,7; 25 и 23,8 % соответственно ($p = 0,388$). У пациентов с опухолью Т3, которым проведено хирургическое вмешательство с адъювантной ЛТ/ХЛТ (группа 2), 5-летняя ВБП составила 59,4 %, что оказалось значительно выше, чем в группах консервативного лечения (группа 1) (17,9 %; $p = 0,021$) и предоперационной ЛТ/ХЛТ (группа 2) (27,1 %; $p = 0,031$) (рис. 1).

Мы проанализировали влияние выраженности противоопухолевого эффекта на онкологические результаты в группе консервативного лечения. Объективный ответ первичного опухолевого очага после окончания ЛТ зарегистрирован в 36 (66 %) случаях: полная регрессия — в 21 (38 %), частичная — в 15 (27 %), отсутствие эффекта (стабилизация или прогрессирование заболевания) — в 19 (35 %). У пациентов, достигших клинического объективного ответа, показатели 5-летней ОВ и ВБП были статистически значимо выше, чем у пациентов без ответа на лечение (74,6 % против 0 % ($p < 0,001$) и 26,2 % против 0 % ($p < 0,001$) соответственно).

Таблица 2. Частота прогрессирования заболевания в зависимости от метода лечения, *n* (%)

Table 2. Incidence of disease progression by treatment method, *n* (%)

Прогрессирование Progressing	Консервативное лечение (группа 1) (<i>n</i> = 55) Conservative treatment (group 1) (<i>n</i> = 55)	Операция + адъювантная ЛТ или ХЛТ (группа 2) (<i>n</i> = 31) Surgical treatment + adjuvant RT or CRT (group 2) (<i>n</i> = 31)	Индукционная ЛТ или ХЛТ + хирургиче- ское вмешательство (группа 3) (<i>n</i> = 40) Induction RT or CRT + surgery (group 3) (<i>n</i> = 40)	Всего <i>In total</i>	<i>p</i>
Изолированный локальный рецидив Isolated local recurrence	44 (56,4)	12 (15,4)	22 (28,2)	78 (61,9)	<0,001
Изолированный регионарный рецидив Isolated regional recurrence	1 (25)	0	3 (75)	4 (3,2)	0,21
Изолированные отдаленные метастазы Isolated distant metastases	1 (33,3)	0	2 (66,7)	3 (2,4)	0,467
Локорегионарный рецидив Locoregional recurrence	2 (50)	1 (25)	1 (25)	4 (3,2)	1,0
Локальный рецидив + отдаленные метастазы Local recurrence + distant metastases	1 (50)	1 (50)	0	2 (1,6)	0,608

Примечание. ЛТ — лучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия.

Note. RT — radiation therapy; CRT — chemoradiation therapy.

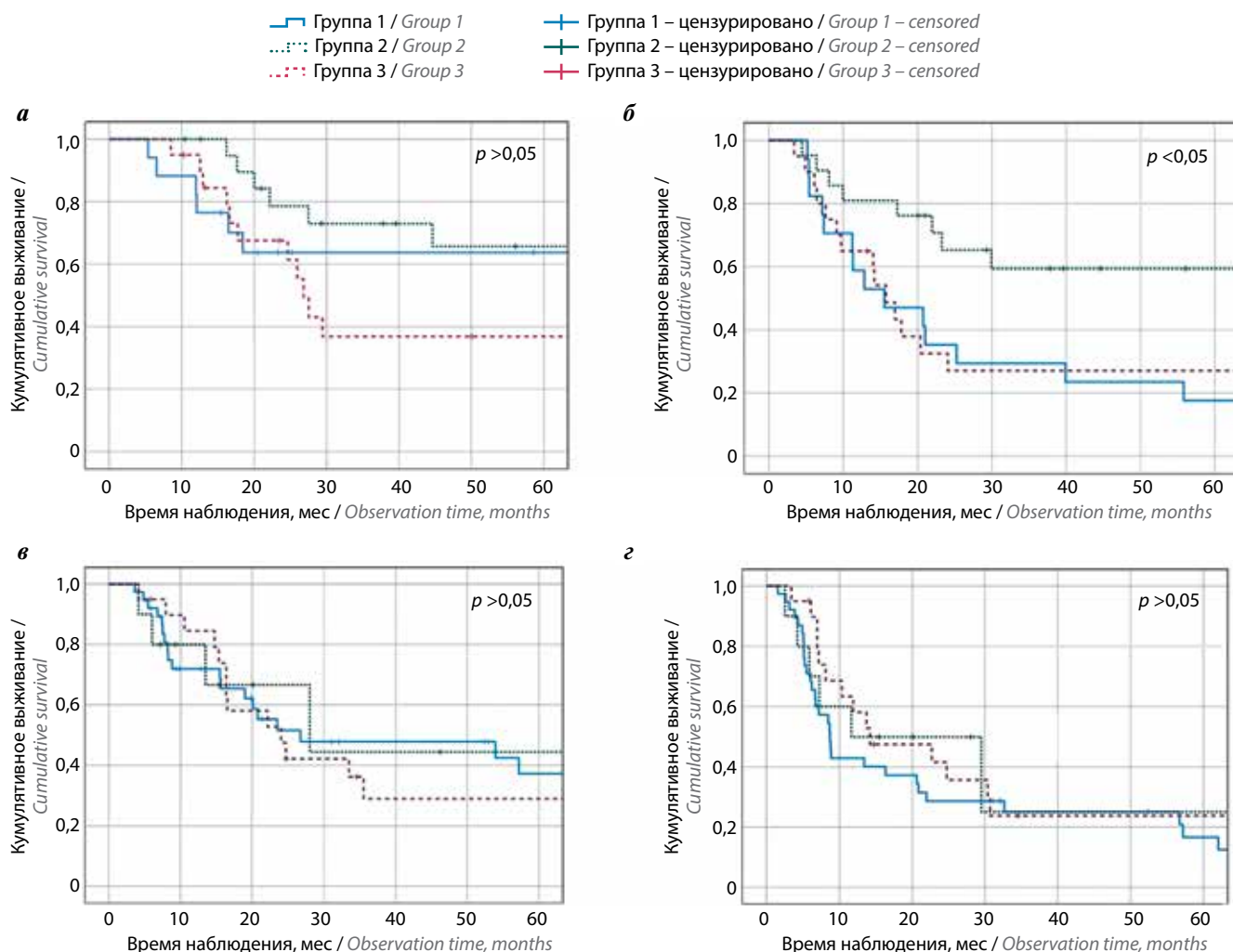


Рис. 1. Выживаемость больных с опухолями T3, T4 в зависимости от методов лечения: а – общая выживаемость пациентов с опухолью T3; б – выживаемость без прогрессирования пациентов с опухолью T3; в – общая выживаемость пациентов с опухолью T4; г – выживаемость без прогрессирования пациентов с опухолью T4

Fig. 1. Survival of patients with T3 and T4 tumors depending on the treatment methods: а – overall survival of patients with T3 tumor; б – progression-free survival of patients with T3 tumor; в – overall survival of patients with T4 tumor; г – progression-free survival of patients with T4 tumor

(рис. 2). При этом в группе предоперационной ЛТ/ХЛТ (группа 3) частичная регрессия отмечена у 16 (40 %) больных, отсутствие эффекта – у 24 (60 %), полная регрессия не была достигнута ни у одного пациента. У больных с выраженной регрессией после неoadъювантной ЛТ/ХЛТ показатели 5-летней ВБП оказались статистически значимо выше, чем у не ответивших на лечение (37,7 % против 18,2 %; $p = 0,038$). С учетом того, что лучшие онкологические результаты получены в группе хирургического лечения на 1-м этапе, она выбрана в качестве контрольной для оценки выраженности влияния противоопухолевого эффекта на отдаленные результаты лечения у пациентов, получивших консервативную терапию. Таким образом, сравнивались данные больных с выраженным противоопухолевым эффектом после консервативного лечения и после

операции на 1-м этапе. При сравнении показателей ОВ и ВБП между этими группами значимых различий выявлено не было ($p = 0,469$ и $p = 0,183$ соответственно) (рис. 3).

Также 24 (49 %) из 49 больных с остаточными или рецидивными опухолями выполнены спасительные операции в группе консервативного лечения. Пятилетняя ОВ у них составила 63,1 %, что сопоставимо с результатами больных в группе хирургического лечения с адъювантной ЛТ/ХЛТ (59,7 %; $p = 0,95$) (рис. 4).

Обсуждение

На сегодняшний день лечение местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки ПН и ПП остается актуальной клинической проблемой. Согласно данным литературы 5-летняя ОВ в этой

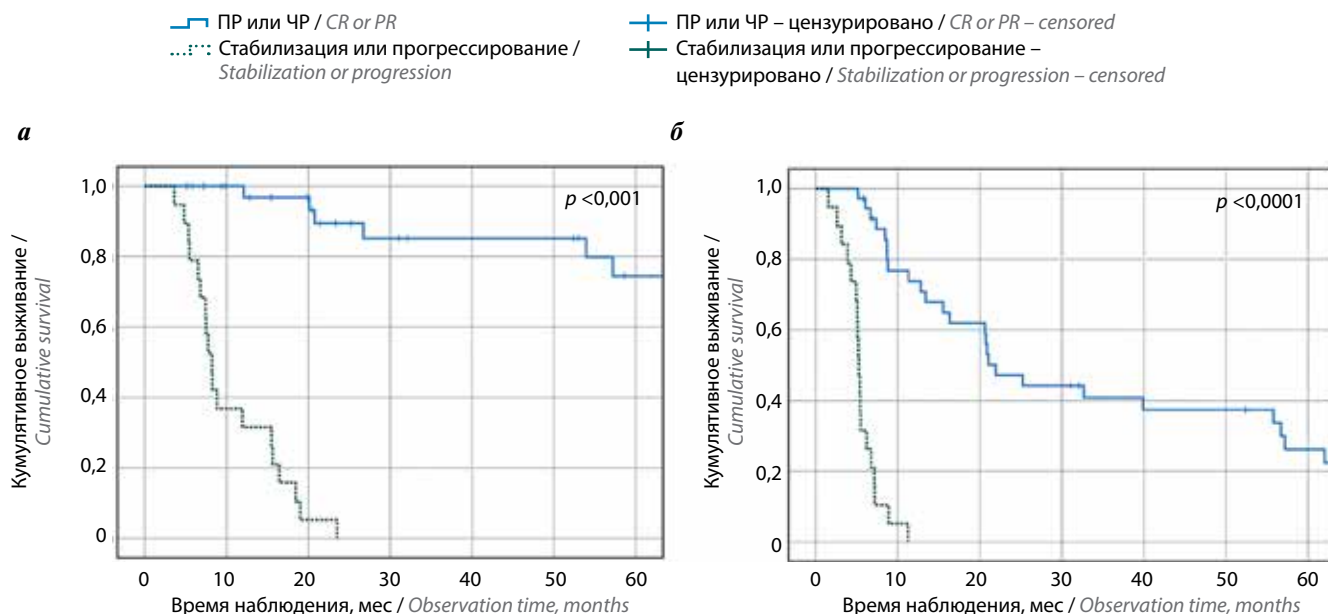


Рис. 2. Общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) пациентов в зависимости от клинического ответа опухоли на консервативное лечение. ПР – полная регрессия; ЧР – частичная регрессия

Fig. 2. Overall survival (a) and progression-free survival (б) of patients by clinical tumor response to conservative treatment. CR – complete regression; PR – partial regression

группе больных варьирует от 25 до 50 %, ВБП – от 16 до 64 % [13, 14]. По результатам нашего исследования 5-летняя ОВ и ВБП в общей популяции составили 44,6 и 27,5 % соответственно.

В ходе наблюдения прогрессирование заболевания отмечено у 91 (72,2 %) больного, при этом локальный рецидив – у 84 (92,3 %) из них. По данным литературы, основной причиной прогрессирования заболевания является локальный рецидив [14, 15]. В исследовании С. Riobello и соавт., включавшем 53 больных с плоскоклеточным раком ПН и ПП, локальные рецидивы зафиксированы у 44 (83 %) больных, отдаленные метастазы – лишь у 5 (9 %) [16]. Y. Wang и соавт. сообщили о результатах лечения 140 пациентов. Рецидив опухоли развился у 58 (41,4 %) пациентов (у 46 (79,3 %) из них – локальный рецидив), регионарные рецидивы – у 11 (19 %), отдаленные метастазы – у 19 (32,8 %) [17]. Таким образом, повышение эффективности локального контроля над опухолью имеет первостепенное значение для улучшения исходов лечения.

По результатам нашего исследования 5-летняя ВБП была статистически значимо выше в группе хирургического вмешательства с адъювантной ЛТ/ХЛТ по сравнению с группами консервативного лечения и предоперационной ЛТ/ХЛТ ($p = 0,012$ и $p = 0,031$ соответственно). Скорее всего, это объясняется большим числом пациентов с опухолью Т4 в группе консервативного лечения ($n = 38$; 69,1 %) по сравнению с группой хирургического вмешательства на 1-м этапе ($n = 10$; 32,3 %).

У больных с опухолью Т3, получивших послеоперационную ЛТ/ХЛТ, 5-летняя ВБП составила 59,4 %. Этот показатель был значительно выше, чем у пациентов, которым проведено консервативное лечение (17,9 %; $p = 0,021$) и неоадъювантная терапия (27,1 %; $p = 0,031$). В то же время у больных с опухолью Т4, получавших разное лечение, статистически значимых различий в ВБП выявлено не было. Эти данные свидетельствуют о том, что оптимальным вариантом лечения пациентов с опухолью Т3 для достижения лучшего контроля над заболеванием является хирургическое вмешательство с последующей ЛТ/ХЛТ. В случаях опухоли Т4 существует возможность улучшения исхода терапии при использовании персонализированной программы лечения.

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи имеет высокую чувствительность к лекарственной терапии и ЛТ. В первом проспективном исследовании С. Resteghini и соавт., включавшем 35 пациентов с раком слизистой оболочки ПН и ПП III–IV стадии, всем больным на 1-м этапе выполнена ИХТ. Радикальная ХЛТ проведена 12 пациентам, в результате после ИХТ удалось уменьшить объем первичного очага на ≥ 80 %. Операция с последующей ЛТ выполнена 23 больным, у которых после ИХТ наблюдалось снижение объема опухоли на ≤ 80 %. Показатели 3-летней ВБП у пациентов, получивших радикальную ЛТ, оказались значительно выше, чем у пациентов, которым проведено хирургическое вмешательство с ЛТ (82 % против 28 %; $p = 0,01$) [18]. Несмотря на малую выборку, результаты

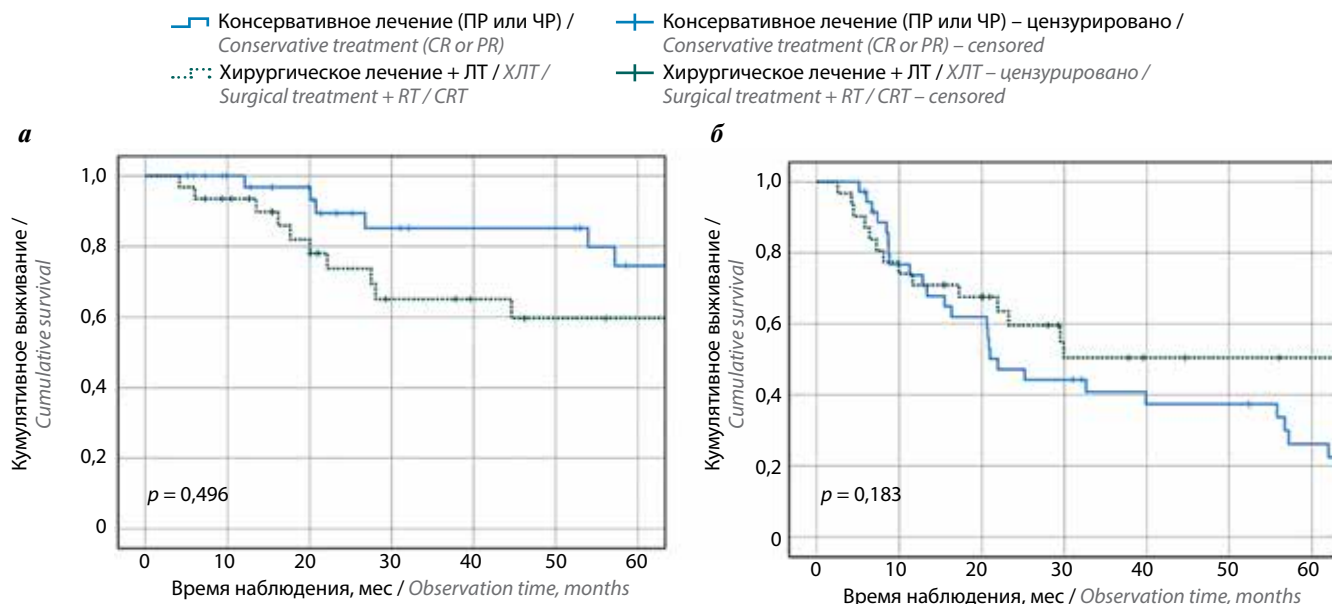


Рис. 3. Общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) пациентов, достигших объективного ответа (полной (ПР) или частичной (ЧР) регрессии) после консервативного лечения, и пациентов, получивших хирургическое лечение на 1-м этапе. ЛТ – лучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия

Fig. 3. Overall survival (a) and progression-free survival (б) of patients who achieved an objective response (complete (CR) or partial (PR) regression) after conservative treatment and patients who received surgical treatment at stage 1. RT – radiation therapy; CRT – chemoradiation therapy

этого исследования способствуют преодолению существующих ограничений в лечении. Как известно, противоопухолевый эффект является важным прогностическим фактором результативности лечения. В нашем исследовании мы оценили влияние этого фактора на отдаленные результаты терапии. У пациентов, у которых наблюдался объективный ответ на консервативное лечение и предоперационную ЛТ/ХЛТ, отмечались лучшие показатели ВБП по сравнению с пациентами без клинического ответа: 26,2 % против 0 % ($p < 0,001$) в группе консервативного лечения и 37,7 % против 18,2 % ($p = 0,038$) в группе предоперационной ЛТ/ХЛТ.

Многие исследователи признают, что у больных с резектабельными остаточными или рецидивными опухолями после завершения консервативного лечения проведение спасительных операций обеспечивает длительную ремиссию заболевания [19–21]. В нашем исследовании 24 таким больным выполнены спасительные хирургические вмешательства. Показатели 5-летней ОВ пациентов этой подгруппы и группы операции с адъювантной ЛТ/ХЛТ (группы 1) были сопоставимы: 63,1 % против 59,7 % ($p = 0,95$). Вместе с тем требуются дополнительные проспективные исследования для оценки влияния спасительных операций на долгосрочную выживаемость и качество жизни больных.

Заключение

Результаты нашего исследования показывают, что локальный рецидив остается ключевой проблемой

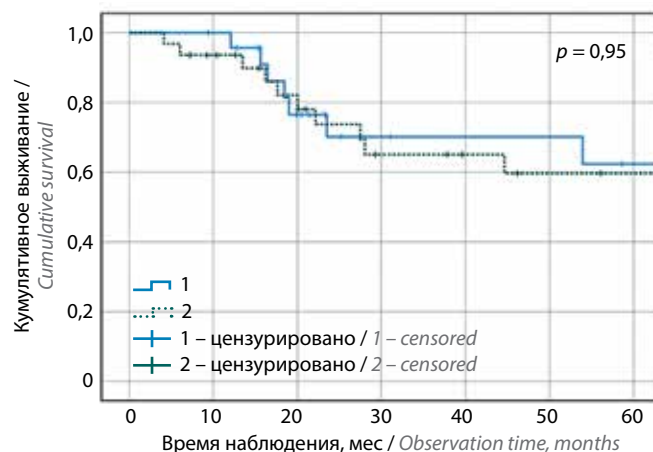


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов группы консервативного лечения, которым проведена спасительная операция (группа 1), и пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство с адъювантной лучевой или химиолучевой терапией (группа 2)

Fig. 4. Overall survival of patients in the conservative treatment group who underwent salvage surgery (group 1) and patients who underwent surgery with adjuvant radiation or chemoradiation therapy (group 2)

терапии местно-распространенного рака ПН и ПП. Оптимальным методом лечения данной патологии по-прежнему является хирургическое вмешательство с адъювантной ЛТ/ХЛТ, особенно у пациентов с опухолью Т3. В когорте больных с опухолью Т4 не выявлено явного преимущества операции на 1-м этапе. Онкологический прогноз пациентов, которые достигли клинического объективного ответа после

консервативного лечения, был таким же, как и у пациентов, которым проводили хирургическое вмешательство на 1-м этапе. Таким образом, при местно-распространенных и неоперабельных опухолях Т4 консервативный подход может рассматриваться в ка-

честве обоснованной альтернативы хирургическому лечению. У больных с остаточными или рецидивными новообразованиями после консервативной терапии спасительная операция позволяет достичь радикального контроля над заболеванием.

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

1. Youlden D.R., Cramb S.M., Peters S. et al. International comparisons of the incidence and mortality of sinonasal cancer. *Cancer Epidemiol* 2013;37(6):770–9. DOI: 10.1016/j.canep.2013.09.014
2. 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-cnrcr10131>3.0.co;2-e
3. Laskar S.G., Pai P., Sinha S. et al. Intensity-modulated radiation therapy for nasal cavity and paranasal sinus tumors: experience from a single institute. *Head Neck* 2021;43(7):2045–57. DOI: 10.1002/hed.26669
4. Ansa B., Goodman M., Ward K. et al. Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1973 to 2009. *Cancer* 2013;119(14):2602–10. DOI: 10.1002/cncr.28108
5. Dooley L., Shah J. Management of the neck in maxillary sinus carcinomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;23(2):107–14. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000138
6. Turner J.H., Reh D.D. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck* 2012;34(6):877–85. DOI: 10.1002/hed.21830
7. Mody M.D., Saba N.F. Multimodal therapy for sinonasal malignancies: updates and review of current treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(1):4. DOI: 10.1007/s11864-019-0696-4
8. Calzada G.G., Weber R.S. Malignant tumors of the nose and paranasal cavity. *Rhinology and facial plastic surgery*. Ed. by F.J. Stucker and Weber R.S. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009. P. 387–394. DOI: 10.1007/978-3-540-74380-4_34
9. Myers L.L., Nussenbaum B., Bradford C.R. et al. Paranasal sinus malignancies: an 18-year single institution experience. *Laryngoscope* 2002;112(11):1964–9. DOI: 10.1097/00005537-200211000-00010
10. 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
11. Чжао Ц., Мудунов А.М., Алиева С.Б. 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: 10.17650/2222-1468-2024-14-2-48-56 Zhao J., Mudunov A.M., Alieva 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. *Опухоли головы и шеи = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):48–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2024-14-2-48-56
12. Чжао Ц., Мудунов А.М., Алиева С.Б. Факторы, влияющие на эффективность консервативного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака полости носа и околоносовых пазух. *MD-Onco* 2024;4(3):61–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-3-00-00 Zhao J., Mudunov A.M., Alieva S.B. et al. Factors affecting the effectiveness of conservative treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *MD-Onco* 2024;4(3):61–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-3-00-00
13. Thawani R., Kim M.S., Arastu A. et al. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):72–112. DOI: 10.3322/caac.21752
14. Dubal P.M., Bhojwani A., Patel T.D. et al. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: A population-based analysis. *Laryngoscope* 2016;126(2):399–404. DOI: 10.1002/lary.25601
15. Crawford K.L., Jafari A., Qualliotine J.R. et al. Elective neck dissection for T3/T4 cN0 sinonasal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2020;42(12):3655–62. DOI: 10.1002/hed.26418
16. Riobello C., Vivanco B., Reda S. et al. Programmed death ligand-1 expression as immunotherapeutic target in sinonasal cancer. *Head Neck* 2018;40(4):818–27. DOI: 10.1002/hed.25067
17. 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
18. Resteghini C., Castelnovo P., Nicolai P. et al. The SINTART 1 study. A phase II non-randomised controlled trial of induction chemotherapy, surgery, photon-, proton- and carbon ion-based radiotherapy integration in patients with locally advanced resectable sinonasal tumours. *Eur J Cancer* 2023;187:185–94. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.03.033
19. Mandapathil M., Roessler M., Werner J.A. et al. Salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(7):1845–50. DOI: 10.1007/s00405-014-3043-1
20. Goodwin W.J. Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000;110(3 Pt 2 Suppl 93): 1–18. DOI: 10.1097/00005537-200003001-00001
21. Patil V.M., Noronha V., Thiagarajan S. et al. Salvage surgery in head and neck cancer: Does it improve outcomes? *Eur J Surg Oncol* 2020;46(6):1052–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.019

Вклад авторов

Ц. Чжао: наблюдение за пациентами, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, научное редактирование, научное консультирование;

А.М. Михайлова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

J. Zhao: patient monitoring, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, article writing;

A.M. Mudunov: research design development, scientific editing, scientific consulting;

A.M. Mikhailova: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained.

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>

А.М. Михайлова / A.M. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-0666-7311>

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 биомедицинской этике ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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: 25.06.2025. **Принята к публикации:** 29.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

Article submitted: 25.06.2025. **Accepted for publication:** 29.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-59-64>

Видео-ассистированная и микрохирургическая резекция с двойным контрастированием при раке ротоглотки

И.В. Решетов¹, Н.С. Сукорцева¹, И.В. Пономарев², М.И. Соколова³, В.И. Павлова⁴

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 143007 Московская область, Одинцово, Красногорское шоссе, 15;

³ГЛАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

⁴ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Игорь Владимирович Решетов reshetoviv@mail.ru

Введение. Заболеваемость раком ротоглотки неуклонно растет, в основном из-за увеличения числа случаев заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ). Это важная с клинической точки зрения тенденция, поскольку ВПЧ-позитивный рак ротоглотки ассоциируется с лучшими прогнозом и результатами лечения. Несмотря на визуально доступную локализацию, диагностика рака ротоглотки может быть затруднена ввиду сложности ее анатомической структуры. Активное развитие малоинвазивной трансоральной микрохирургии в совокупности с флуоресцентными технологиями демонстрирует эффективность ранней диагностики новообразований ротоглотки.

Цель исследования – совершенствование диагностики опухолей ротоглотки, внедрение в клиническую практику трансоральной видео-ассистированной и микрохирургической диагностики с двойным контрастированием.

Материалы и методы. В клинике пластической хирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова был разработан способ ранней диагностики рака ротоглотки. Метод заключался в интраоперационном последовательном двойном контрастировании слизистой оболочки ротоглотки индоцианином зеленым и метиленовым синим с последующей автофлуоресцентной видеофарингоскопией, трансоральной микрохирургической, видео-ассистированной резекцией на основе применения операционного микроскопа и ригидной торцевой оптики (эндоскопа). Успешно проведено 11 операций.

Результаты. Послеоперационный период у всех пациентов протекал гладко, без осложнений. Согласно представленным данным по разработанной нами методике у 18 % (2 из 11 пациентов) после специального лечения рака ротоглотки при патогистологическом исследовании был подтвержден локальный рецидив.

Заключение. Современное лечение онкологических пациентов требует не только излеченности, но и тщательного контроля над заболеванием. Применение трансоральной видео-ассистированной и микрохирургической резекции на основе двойного контрастирования является альтернативным методом ранней диагностики как первичного рака ротоглотки, так и его рецидива.

Ключевые слова: рак ротоглотки, двойное контрастирование, микрохирургическая резекция, видео-ассистированная резекция

Для цитирования: Решетов И.В., Сукорцева Н.С., Пономарев И.В. и др. Видео-ассистированная и микрохирургическая резекция с двойным контрастированием при раке ротоглотки. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):59–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-59-64>

Video-assisted and microsurgical resection with double contrast in oropharyngeal cancer

I.V. Reshetov¹, N.S. Sukortseva¹, I.V. Ponomarev², M.I. Sokolova³, V.I. Pavlova⁴

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

²Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine named after Academician Yu. M. Lopukhin, Federal Medical and Biological Agency; 15 Krasnogorskoe Shosse, Odintsovo, Moscow region 143007, Russia;

³Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

⁴Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Contacts: Igor Vladimirovich Reshetov reshetoviv@mail.ru

Introduction. The incidence of oropharyngeal cancer is steadily increasing, mainly due to an increase in the number of cases of HPV (human papillomavirus) infection. This is an important trend from a clinical point of view, since HPV-positive oropharyngeal cancer is associated with a better prognosis and treatment results. Despite its visually accessible location, the diagnosis of oropharyngeal cancer can be challenging due to the complexity of its anatomical structure. The active development of minimally invasive transoral microsurgery, combined with fluorescent technologies, demonstrates the effectiveness of early diagnosis of oropharyngeal tumors.

Aim. To improve the diagnosis of oropharyngeal tumors, introduction into clinical practice of transoral microsurgical resections with double contrasting.

Materials and methods. In the clinic of plastic surgery of the First Moscow Medical University named after I.M. Sechenov, a method for early diagnosis of oropharyngeal cancer was developed. The method consisted in intraoperative sequential double contrasting of the mucous of the oropharynx with indocyanine green and methylene blue, followed by autofluorescent videopharyngoscopy, transoral microsurgical, video-assisted resection based on the use of an operating microscope and rigid end-point optics (endoscope). Eleven surgeries were performed successfully.

Results. The postoperative period was smooth and uncomplicated in all patients. According to the data presented, local recurrence was confirmed in 18 % (2 patients out of 11) after special treatment for oropharyngeal cancer using our method.

Conclusion. Modern treatment of cancer patients requires not only cure, but also careful monitoring of the disease. The use of transoral video-assisted and microsurgical resection based on double contrasting is an alternative method for early diagnosis of both primary oropharyngeal cancer and its recurrence.

Keywords: oropharyngeal cancer, double contrasting, microsurgical resection, video-assisted resection

For citation: Reshetov I.V., Sukortseva N.S., Ponomarev I.V. et al. Video-assisted and microsurgical resection with double contrast in oropharyngeal cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):59–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-59-64>

Введение

В настоящее время распространенность онкологических заболеваний во всем мире остается на высоком уровне и демонстрирует тенденцию к росту в отношении некоторых видов злокачественных опухолей [1]. Рак ротоглотки является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей области головы и шеи [2, 3]. По данным на 2024 г., в России заболеваемость злокачественными новообразованиями ротоглотки составила 6,8 случая на 100 тыс. населения, при этом лишь в 6 % случаев рак ротоглотки выявлен на I стадии [4]. За последние десятилетия наблюдается стремительный рост заболеваемости раком ротоглотки, ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ), приобретающей эпидемические масштабы в развитых странах. Это важная с клинической точки зрения тенденция, поскольку ВПЧ-положительный рак ротоглотки ассоциируется с лучшими прогнозом и результатами лечения [5].

Несмотря на визуально доступную локализацию, диагностика рака ротоглотки на ранней стадии затруднена ввиду анатомической сложности строения ротоглотки, особенностей ее гистологической архитектуры. В ряде случаев заболевание может проявляться лишь метастатическим поражением лимфатических

узлов шеи, без структурных изменений слизистой оболочки ротоглотки. Биопсия небной миндалины и валлекл языка, проводимая по стандартной методике, является традиционным и широко используемым методом диагностики. Тем не менее применение данного метода при отсутствии макроскопических изменений слизистой оболочки характеризуется низкой результативностью и определенными ограничениями. Сложность данной диагностической процедуры обусловлена рядом факторов. Во-первых, стандартная биопсия чаще всего проводится с помощью конхотома под визуальным контролем в условиях местной анестезии. Во-вторых, она выполняется в анатомически сложной и высокорекфлекторной области, что в ряде случаев может вызывать значительные технические трудности.

С активным внедрением и применением современных методов трансоральной лазерной микрохирургии (TLM, transoral laser microsurgery), роботизированной хирургии (TORS, transoral robotic surgery), а также эндоскопических резекций увеличилась частота идентификации опухоли ротоглотки [6, 7]. Данные методы с большим успехом продемонстрировали свою эффективность не только в верификации злокачественных новообразований, но и в достижении отрицательных краев резекции, что влияет на объем последующей

терапии. Используемые методы визуализации обеспечивают многократное увеличение операционного поля, что гарантирует полный доступ к слизистой оболочке ротоглотки, включая основание языка. Данная характеристика является ключевым фактором при проведении микрохирургических резекций в условиях ограниченной видимости [8].

Методика двойного контрастирования ротоглотки с использованием индоцианина зеленого все чаще демонстрирует высокую эффективность в диагностике рака ротоглотки. Однако эффективность двойного контрастирования на основе применения индоцианина зеленого и метиленового синего и последовательного совмещения микрохирургической и видео-ассистированной резекции в медицинской практике еще не изучалась.

Цель исследования — совершенствование диагностики опухолей ротоглотки, внедрение в клиническую практику трансоральных микрохирургических и видео-ассистированных резекций с двойным контрастированием.

Для реализации данной цели мы предлагаем разработанный нами способ морфологической верификации рака ротоглотки. Данный способ предусматривает расширение арсенала средств, увеличивающих точность диагностики благодаря возможности более прецизионной дифференциальной диагностики микроскопических изменений ткани ротоглотки. Методика заключается в интраоперационной детекции зоны повышенного ороговения при аппликации метиленовым синим, а также сиреневого свечения с деформацией, усилением сосудистого рисунка ротоглотки на фоне аутофлуоресцентной видеофарингоскопии при внутривенном контрастировании раствором индоцианина зеленого.

Следует отметить, что разработанная методика позволяет не только идентифицировать морфологические изменения, но и определить дистальные границы резекции опухоли с захватом при необходимости области гортаноглотки, скрытой основанием языка. Это достигается путем последовательного использования двух оптических приборов — операционного микроскопа и ригидной торцевой оптики (эндоскопа).

Материалы и методы

В клинике пластической хирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с 2022 по 2025 г. выполнено 11 трансоральных видео-ассистированных и микрохирургических резекций ротоглотки на основе последовательного двойного контрастирования индоцианином зеленым и метиленовым синим. В исследование были включены 11 пациентов (5 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 30 до 50 лет, получивших специальное лечение рака ротоглотки в объеме до 3 курсов неоадьювантной полихимиотерапии, фотодинамической терапии.

Суть метода заключалась в том, что перед хирургическим вмешательством в операционной пациентам

проводили двойное контрастирование поверхности ротоглотки путем аппликации слизистой оболочки нёбной и язычной миндалин тампоном, смоченным метиленовым синим, затем внутривенно вводили 1 мл раствора индоцианина зеленого. Через 1 мин осуществляли прямую видеофарингоскопию в белом свете (рис. 1).

На фоне окрашивания слизистой оболочки раствором метиленового синего выявленная зона повышенного ороговения свидетельствовала о высокой вероятности наличия первичной злокачественной опухоли ротоглотки либо рецидива. После детального осмотра слизистой оболочки ротоглотки в белом свете проводили осмотр в режиме аутофлуоресценции (рис. 2).

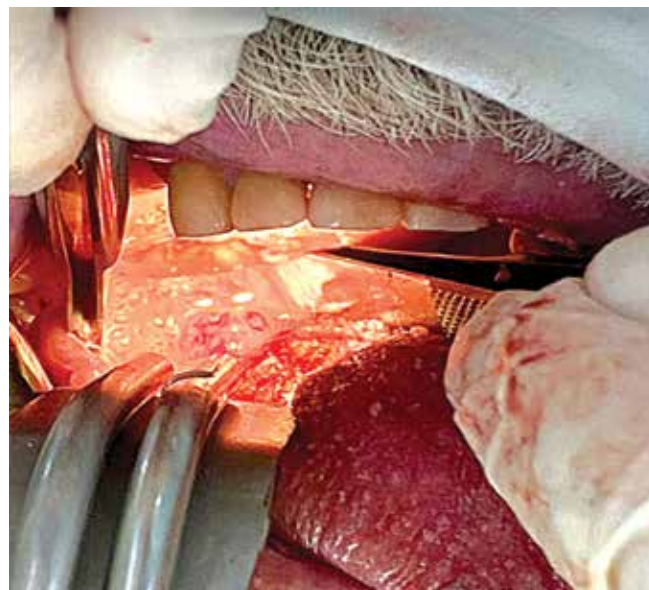


Рис. 1. Детальный осмотр слизистой оболочки ротоглотки в белом свете

Fig. 1. Detailed examination of the oropharyngeal mucosa in white light



Рис. 2. Положение операционного микроскопа и вид операционного поля при визуализации явления аутофлуоресценции

Fig. 2. Position of the operating microscope and view of the operating field during visualization of the autofluorescence phenomenon

При выявлении участков выраженного сиреневого свечения, регистрации усиления васкуляризации предполагалось наличие опухоли. Последовательно осуществляли осмотр ротоглотки с применением операционного микроскопа, а также эндоскопа для контроля дистальных границ — области основания языка и гортаноглотки.

Микрохирургическую нёбную тонзиллэктомию осуществляли путем рассечения слизистой оболочки от свободного края мягкого нёба по передней нёбной дужке вниз, расширяясь более латерально в верхней части, за счет чего обеспечивалось полное включение верхнего полюса нёбной миндалины в препарат. Затем нёбную миндалину с помощью зажима оттягивали медиально, проводили рассечение глубокого слоя с обнажением верхней мышцы-констриктора, с последующим разделением данной мышцы от парафарингеальной жировой клетчатки, разрез продолжали вниз до основания языка, что обеспечивало радикальность нижней границы резекции, нёбную миндалину полностью удаляли. Проводили контрольную видеофарингоскопию с использованием ригидной торцевой оптики (эндоскопа) в целях определения дистальных границ резекции опухоли с захватом при необходимости области гортаноглотки, скрытой основанием языка от прямого взгляда при осмотре в микроскоп, контроль гемостаза.

При детекции флуоресценции в области основания языка электрокоагулятором проводили плоскостную резекцию вниз по срединной линии до глоссоэпиглоттальной складки, кпереди от ямки надгортанника, далее перпендикулярно к мышечному слою корня языка. Потом при латеральном рассечении захватывали передне-медиальный край боковой поверхности язычной миндалины и рассекали в латерально-заднем направлении; препарат единым блоком удаляли.

Тем пациентам, у которых при интраоперационной визуализации отмечены сигнальные лимфатические узлы в клетчатке шеи справа, была выполнена биопсия сигнальных лимфатических узлов с дальнейшим морфологическим исследованием (рис. 3–5).

Результаты

Послеоперационный период у всех пациентов протекал гладко, без осложнений. Согласно представленным данным по разработанной нами методике у 18 % (2 из 11 пациентов) после специального лечения рака ротоглотки морфологически был подтвержден локальный рецидив. Полученные данные демонстрируют возможность проведения неoadьювантной полихимиотерапии, фотодинамической терапии рака ротоглотки в самостоятельном варианте, избегая высоких доз лучевой терапии, сопровождающейся риском развития лучевых повреждений, значительно снижающих качество жизни.

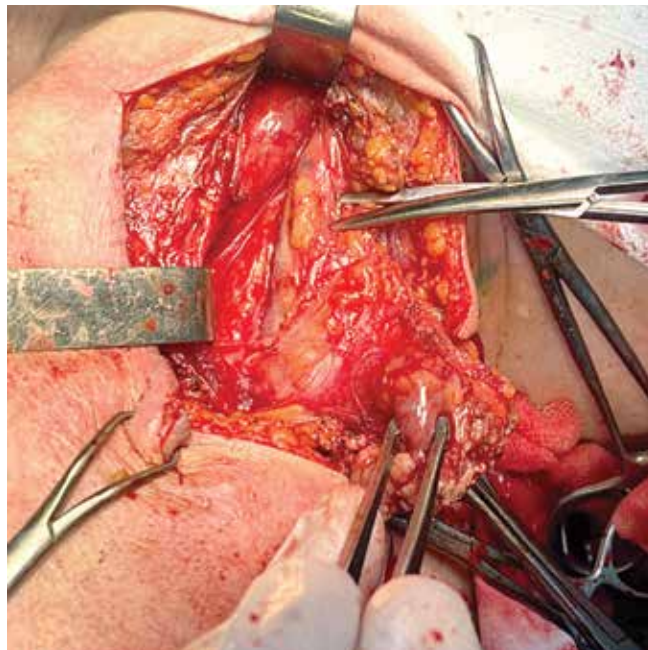


Рис. 3. Биопсия сигнальных лимфатических узлов

Fig. 3. Biopsy of the signal lymph nodes

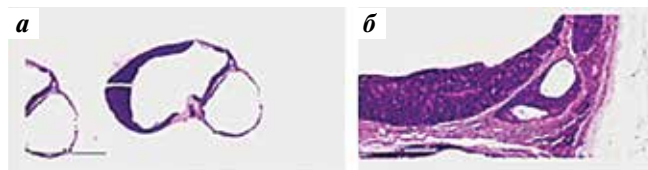


Рис. 4. Микрофотография: а — плоскоклеточная карцинома с кистозной дегенерацией; б — плоскоклеточная карцинома с инвазией в капсулу

Fig. 4. Micrograph: а — squamous cell carcinoma with cystic degeneration; б — squamous cell carcinoma with invasion into the capsule

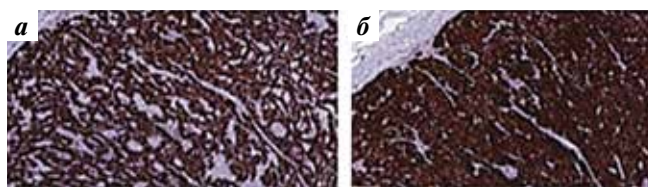


Рис. 5. Микрофотография: а — Ki67; б — p16

Fig. 5. Micrograph: а — Ki67; б — p16

Обсуждение

Пациенты с раком ротоглотки представляют группу повышенного интереса. Это обусловлено тем, что данная патология наблюдается с возрастающей частотой у молодых людей трудоспособного возраста и в значительной степени ассоциирована с ВПЧ. Поэтому своевременное и тщательное обследование ротоглотки с применением современных перспективных методов визуализации в клинической практике позволяет повысить результативность морфологической

верификации. В особенности у категории пациентов после курсов неoadъювантной полихимиотерапии, фотодинамической терапии существуют риски рецидива или неизлеченности заболевания, поэтому заблаговременный полный контроль зоны лечения путем использования малоинвазивных технологий является приоритетным.

Таким образом, представленный опыт — пример того, как развитие современных методик визуализации увеличивает точность диагностики, обеспечивает раннюю прецизионную дифференциальную диагностику микроскопических изменений ротоглотки. Последовательное использование 2 оптических приборов —

операционного микроскопа и ригидной торцевой оптики (эндоскопа) на основе двойного контрастирования — является новым подходом к диагностике рака ротоглотки.

Заключение

Современное лечение онкологических пациентов требует не только излеченности, но и тщательного контроля над заболеванием. Применение трансоральной видео-ассистированной и микрохирургической резекции на основе двойного контрастирования является альтернативным методом ранней диагностики как первичного рака ротоглотки, так и его рецидива.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с. State of oncological care in Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
2. Решетов И.В. Опухоли органов головы и шеи: технологии лечения и реабилитации пациентов: реконструкции тканей. М., 2016. 520 с. Reshetov I.V. Tumors of the head and neck organs: technologies of treatment and rehabilitation of patients: tissue reconstruction. Moscow, 2016. 520 p. (In Russ.).
3. Мудунов А.М., Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В. и др. Рак ротоглотки: Клинические рекомендации. М., 2020. Mudunov A.M., Choyzonov E.L., Reshetov I.V. et al. Oropharyngeal cancer: Clinical guidelines. Moscow, 2020. (In Russ.).
4. 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. State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.).
5. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 2023;41(17):3081–8. DOI: 10.1200/JCO.22.02625
6. Решетов И.В., Сукорцева Н.С., Святославов Д.С. и др. TORS операции в лечении рака полости рта и ротоглотки. Голова и шея 2018;6(2):6–13. DOI: 10.25792/HN.2018.6.2.6-13 Reshetov I.V., Sukortseva N.S., Svyatoslavov D.S. et al. TORS surgery in the treatment of oral cavity and oropharyngeal tumors. Golova i sheya = Head and Neck 2018;6(2):6–13. (In Russ.). DOI: 10.25792/HN.2018.6.2.6-13
7. 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
8. Fu T.S., Foreman A., Goldstein D.P. et al. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. J Otolaryngol Head Neck Surg 2016;4(45):28. DOI: 10.1186/s40463-016-0142-6

Вклад авторов

И.В. Решетов, В.И. Павлова: разработка дизайна исследования;
Н.С. Сукорцева, И.В. Пономарев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
М.И. Соколова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.V. Reshetov, V.I. Pavlova: research design development;
N.S. Sukortseva, I.V. Ponomarev: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;
M.I. Sokolova: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Решетов / I.V. Reshetov: <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>
Н.С. Сукорцева / N.S. Sukortseva: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>
И.В. Пономарев / I.V. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0002-1267-0402>
М.И. Соколова / M.I. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0002-9026-1153>
В.И. Павлова / V.I. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0002-0899-0809>

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 биомедицинской этике ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University).

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

Статья поступила: 02.09.2025. **Принята к публикации:** 29.09.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

Article submitted: 02.09.2025. **Accepted for publication:** 29.09.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-65-74>

Хирургическая коррекция нутритивного статуса как элемент комплексного подхода в лечении и реабилитации пациентов со злокачественными опухолями органов головы и шеи

Л.И. Москвичева¹, С.А. Кравцов^{1,2}, С.А. Парте¹, Э.Р. Сабитов¹, И.С. Кравцов²

¹Онкологический центр №1 — филиал ГБУЗ им. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7;

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

Контакты: Людмила Ивановна Москвичева ludamed16@mail.ru

Введение. У многих пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи имеется белково-энергетическая недостаточность, что связано с локализацией опухоли в непосредственной близости к проксимальному отделу пищеварительного тракта, ее агрессивным ростом, наличием осложнений опухолевого процесса, а также проведением лекарственного и/или лучевого лечения. При нарушении полноценного восполнения потребности в нутриентах естественным путем, необходимости в длительной нутритивной поддержке на этапах противоопухолевой терапии и сохранении функции желудочно-кишечного тракта методом выбора является формирование гастростомы. Помимо своего прямого действия гастростомия способствует социальной адаптации больных, а также исключает риски, связанные с установкой и длительным использованием назогастрального зонда. Она совместима с другими хирургическими манипуляциями на этапах противоопухолевого лечения, а также оказания симптоматической и паллиативной помощи.

Цель исследования — оценка клинической и социальной значимости хирургической коррекции нутритивного статуса путем выполнения гастростомии у пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи.

Материалы и методы. В исследование включены 150 пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи, которым в 2020–2025 гг. в отделении опухолей головы и шеи Онкологического центра №1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина выполнена гастростомия малоинвазивным доступом (133/150; 88,7 %), открытая (11/150; 7,3 %) или интервенционная под контролем компьютерной томографии (6/150; 4 %). У 88 (58,7 %) пациентов гастростомия сочеталась с другими медицинскими манипуляциями (биопсией опухоли, трахеостомией, селективной внутриартериальной эмболизацией). Для оценки результатов использованы методы описательной статистики и *t*-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при *p* < 0,05.

Результаты. Послеоперационные осложнения наблюдались у 12,7 % больных. Госпитальная летальность составила 2 %, среднее время нахождения пациентов в стационаре при неосложненном течении послеоперационного периода — $7,1 \pm 5,0$ койко-дней, при наличии осложнений — $18,2 \pm 18,5$. У пациентов, получавших противоопухолевое лечение после формирования гастростомы, медиана времени между его началом и гастростомией оказалась равной 20 дней, медиана общей выживаемости — 261,5 дня. У больных, находящихся на диспансерном наблюдении, медиана общей выживаемости достигла 621 день. Данный показатель у пациентов, не получающих противоопухолевое лечение после гастростомии, и больных, направленных в Центр паллиативной помощи, составил 52 и 61 день соответственно.

Заключение. Выполнение гастростомии малоинвазивным способом является важнейшим компонентом преабилитации ослабленных больных с осложненным течением плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Эта манипуляция позволяет начать или возобновить противоопухолевое лечение, а также увеличить показатели общей выживаемости.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, плоскоклеточная карцинома, дисфагия, белково-энергетическая недостаточность, нутритивная поддержка, эндоскопическая гастростомия, преабилитация

Для цитирования: Москвичева Л.И., Кравцов С.А., Парте С.А. и др. Хирургическая коррекция нутритивного статуса как элемент комплексного подхода в лечении и реабилитации пациентов со злокачественными опухолями органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):65–74.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-65-74>

Surgical correction of nutritional status as an element of an integrated approach in the treatment and rehabilitation of patients with malignant tumors of the head and neck organs

L.I. Moskvicheva¹, S.A. Kravtsov^{1,2}, S.A. Parts¹, E.R. Sabitov¹, I.S. Kravtsov²

¹Oncological Center No. 1 – branch of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; Bld. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

²RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Lyudmila Ivanovna Moskvicheva ludamed16@mail.ru

Introduction. A significant proportion of patients with malignant neoplasms of the head and neck have protein and energy deficiency, which is associated with the localization of the tumor in close proximity to the proximal digestive tract, its aggressive growth, the presence of complications of the tumor process, as well as drug and/or radiation treatment. If there is a violation of the full replenishment of the need for nutrients in a natural way, the need for long-term nutritional support at the stages of antitumor treatment and the preservation of the function of the gastrointestinal tract, the method of choice is the formation of a gastrostomy. In addition to the effects of its direct purpose, gastrostomy promotes social adaptation of patients, as well as eliminates the risks associated with the installation and prolonged use of a nasogastric tube, and is compatible with other surgical procedures at the stages of antitumor treatment, symptomatic and palliative care.

Aim. To evaluate the clinical and social significance of performing gastrostomy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.

Materials and methods. The present study included 150 patients with squamous cell carcinoma of the head and neck organs who underwent minimally invasive gastrostomy (133/150; 88.7 %), open-label (11/150; 7.3 %) or interventional under CT control (6/150; 4 %). In 88 (58.7 %) patients, gastrostomy was combined with other medical procedures (tumor biopsy, tracheostomy, selective intraarterial embolization). Descriptive statistics methods and the t-test were used to evaluate the results of the study. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Postoperative complications were observed in 12.7 % of patients, hospital mortality was 2 %. The average length of stay of patients in the hospital with uncomplicated course of the postoperative period was 7.1 ± 5.0 days, in the presence of complications – 18.2 ± 18.5 days. Among patients receiving antitumor treatment after gastrostomy drainage, the median time between gastrostomy and its onset was 20 days, and the median overall survival was 261.5 days. For patients under medical supervision, the median overall survival reached 621 days. This indicator in patients who did not receive antitumor treatment after gastrostomy and patients referred to the Palliative Care Center was 52 and 61 days, respectively.

Conclusion. Performing gastrostomy in a minimally invasive manner is an essential component of the prehabilitation of debilitated patients with complicated squamous cell carcinoma of the head and neck organs. This manipulation allows you to start or resume antitumor treatment, as well as increase overall survival.

Keywords: head and neck cancer, squamous cell carcinoma, dysphagia, protein and energy deficiency, nutritional support, endoscopic gastrostomy, prehabilitation

For citation: Moskvicheva L.I., Kravtsov S.A., Parts S.A. et al. Surgical correction of nutritional status as an element of an integrated approach in the treatment and rehabilitation of patients with malignant tumors of the head and neck organs. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):65–74. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-65-74>

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) головы и шеи представлены широким спектром опухолей, возникающих в органах полости рта, различных отделах глотки, гортани, стенках полости носа и его придаточных пазухах, больших и малых слюнных железах и др., при этом преобладающим морфологическим вариантом является плоскоклеточный рак [1]. Для опухолевого процесса данной локализации характерен агрессивный местно-деструктивный рост с быстрым метастазированием в лимфатические узлы шеи. В настоящее время мультимодальное лечение (комбинация хирургического вмешательства как основного компонента и лучевой, и лекарственной противоопухолевой терапии) являет-

ся наиболее эффективным подходом при раке головы и шеи, позволяющим достичь максимальных показателей выживаемости и локорегионарного контроля над заболеванием [2].

Сложная локализация опухоли, нежелательные явления, связанные с лекарственной и лучевой терапией, последствия масштабных хирургических вмешательств, а также агрессивное течение опухолевого процесса и его осложнения способствуют ограничению питания пациентов, вплоть до полной невозможности принятия пищи естественным путем, приводят к белково-энергетической недостаточности и стремительному ухудшению качества жизни больных, препятствуют завершению плана противоопухолевого лечения [3, 4].

По данным литературы, у 20–30 % пациентов со ЗНО органов головы и шеи наблюдается значительная потеря массы тела на момент установления диагноза или непосредственно перед началом противоопухолевого лечения [5]. Кроме того, до 49,8 % пациентов теряют более 5 % массы тела во время терапии, а к его завершению недостаточность питания развивается у 86 % больных [6–8]. В подавляющем большинстве случаев именно нутритивная недостаточность вынуждает прервать курс противоопухолевого лечения, что снижает его эффективность и показатели выживаемости [9–11]. Трофические расстройства во многом определяют высокий риск инфицирования и замедленное заживление ран, увеличение сроков пребывания пациентов в стационаре, а также высокую частоту повторных госпитализаций [12–14].

В целях восстановления и поддержания удовлетворительного нутритивного статуса и обеспечения необходимого потребления нутриентов пациентами Европейское общество энтерального и парентерального питания (European Society for Enteral and Parenteral Nutrition, ESPEN) рекомендует ввести в план лечения больных ЗНО органов головы и шеи индивидуальный режим питания с применением специализированных питательных смесей, получаемых пероральным путем или, при наличии показаний, посредством установки специализированных зондов, трубок и инфузионных систем [15–17].

По данным социологического опроса, проведенного F. Bozzetti и соавт., в котором приняли участие 220 специалистов из стран Европы (хирурги головы и шеи (25 %), нутрициологи (19 %), диетологи (17 %), лучевые терапевты (15 %), общие онкологи (5 %)), более 90 % респондентов сообщили о наличии в их учреждениях службы питания. В 65 % случаев опрошенные указали, что используют проверенные инструменты скрининга (например, Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Nutritional Risk Screening (NRS) 2002 и др.) для выявления риска недостаточности питания у пациентов со ЗНО органов головы и шеи, получающих консервативное противоопухолевое лечение. Подавляющее большинство специалистов (85 %) отметили, что они использовали бы профилактическую нутритивную поддержку у больных, страдающих тяжелой дисфагией, во время любого курса лечения, при этом формирование гастростомы в качестве первого метода коррекции нутритивной недостаточности предложили бы 46 % респондентов, применение назогастрального зонда — 36 %, парентерального доступа — 5 %. При планируемой продолжительности проведения нутритивной поддержки до 1 мес 62 % клиницистов рекомендовали установку назогастрального или назоюнального зонда, более 1 мес — 79 % респондентов отдали предпочтение установке гастростомической трубки. При этом основными факторами выбора спо-

соба кормления пациентов респонденты назвали безопасность и результативность процедуры. Стоит отметить, что 70 % специалистов назвали возраст пациентов важным параметром, указывающим на необходимость раннего начала нутритивной поддержки. Наиболее распространенным возрастным порогом (39 % ответов) был возраст 70 лет [18].

Стоит отдельно отметить роль гастростомии как элемента социальной адаптации пациентов с ЗНО органов головы и шеи. При этом, являясь альтернативой установке назогастрального зонда, формирование гастростомы позволяет осуществлять длительное энтеральное питание без риска развития пролежней слизистой оболочки носовых ходов, травматизации ЗНО органов головы и шеи и развития опухолевого кровотечения.

Цель исследования — оценка клинической и социальной значимости хирургической коррекции нутритивного статуса пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи путем выполнения гастростомии.

Материалы и методы

В исследование включены 150 пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи (41 женщина и 109 мужчин, средний возраст больных — $64,12 \pm 10,1$ года), которым в 2020–2025 гг. в отделении опухолей головы и шеи Онкологического центра № 1 — филиала Городской клинической больницы им. С.С. Юдина — выполнена гастростомия.

Большинство пациентов имели рак слизистой оболочки органов полости рта (C01–04, C06) (70 (46,7 %) случаев), ротоглотки (C05, C09, C10) (36 (24 %) случаев), гортаноглотки (C12, C13) (27 (18 %) случаев) и гортани (C32) (11 (7,3 %) случаев) (табл. 1).

У большинства пациентов (104/150; 69,3 %) распространенность заболевания соответствовала IV стадии, в 1 случае данные о распространенности первичного опухолевого очага отсутствовали, пациент получал лечение по поводу рецидивной опухоли (рис. 1).

Пациентам с заболеванием I стадии ($n = 4$) выполнено комбинированное (операция + лучевая терапия; $n = 1$) или комплексное (операция + лучевая терапия + лекарственная терапия; $n = 3$) лечение. На момент формирования гастростомы у 3 больных наблюдался рецидив заболевания, у 1 — его генерализация. Гастростомию выполняли по поводу патологического перелома нижней челюсти, образования свища в области дна полости рта, дисфагии II–III степени, тризма II степени, невозможности естественного питания при наличии оростомы у неоперабельных больных.

В исследование вошли 20 пациентов со II стадией опухолевого процесса. В 1 случаев противоопухолевое лечение начато еще не было, но наблюдалась дисфагия III степени, в 2 — выполнено только хирургическое лечение, в 2 — только лучевая терапия, в 11 — комбинированное (операция + лучевая терапия или лекарственное

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли

Table 1. Distribution of patients depending on the location of the primary tumor

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра Code according to the International Classification of Diseases of the 10 th revision	Локализация опухоли Tumor location	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
C10	Рак ротоглотки Oropharyngeal cancer	28 (18,7)
C04	Рак дна полости рта Cancer of the floor of the oral cavity	28 (18,7)
C13	Рак гортаноглотки Laryngopharyngeal cancer	26 (17,3)
C01,02	Рак языка Tongue cancer	24 (16,0)
C03	Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней/ нижней челюсти Upper/lower jaw cancer	14 (9,3)
C32	Рак гортани Laryngeal cancer	11 (7,3)
C05	Рак мягкого нёба Soft palate cancer	4 (2,7)
C06	Рак слизистой оболочки щеки Cheek mucosa cancer	4 (2,7)
C09	Рак нёбной миндалины Palatine tonsil Cancer	4 (2,7)
C31	Рак слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи Maxillary sinus mucosa cancer	2 (1,3)
C00	Рак нижней губы Lower lip cancer	1 (0,7)
C08	Рак подъязычной слюнной железы Sublingual salivary gland cancer	1 (0,7)
C12	Рак грушевидного синуса Piriform sinus cancer	1 (0,7)
C30	Рак слизистой полости носа Nasal mucosa cancer	1 (0,7)
C77	Метастазы в шейных лимфатических узлах справа из невыявленного первичного очага Cervical lymph nodes metastases on the right from an undetected primary focus	1 (0,7)

лечение + лучевая терапия), в 4 — комплексное (операция + лучевая терапия + лекарственная терапия) лечение. На момент формирования гастростомы 4 больным планировали проводить или проводили лечение по поводу первичной опухоли, у 10 был рецидив заболевания, у 6 — метастатический процесс. Гастростомию выполняли по поводу распада опухоли, состоявшегося кровотечения, дисфагии II—III степени, тризма II—III степени, наличия слюнного свища, некроза тканей дна полости рта, его послеоперационной дефор-

мации и функциональной несостоятельности ранее установленной гастростомы.

В исследование вошли 125 пациентов с заболеванием III—IV стадии. Не получали противоопухолевое лечение по поводу основного опухолевого заболевания 45 больных, ранее получали только лекарственную терапию — 7, только лучевую терапию — 7, только хирургическое лечение — 10, комбинированное лечение — 39, комплексное — 17. На момент формирования гастростомы в 77 случаях планировали проводить или проводили

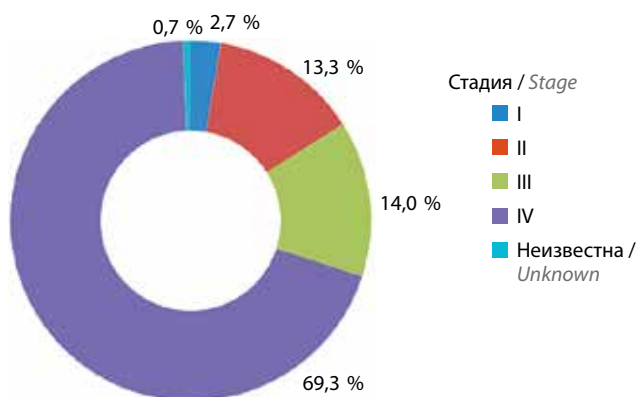


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от стадии опухолевого процесса

Fig. 1. Distribution of patients depending on the stage of the tumor process

лечение по поводу первичной опухоли, в 32 был рецидив заболевания, в 16 — его генерализация. Гастростомию выполняли по поводу распада опухоли, кровотечения, дисфагии II—III степени, тризма II—III степени, оростомы, постлучевого декомпенсированного стеноза проксимального отдела пищевода, постлучевых эпителиита, остеомиелита и некроза нижней челюсти, трахеопищеводного свища, послеоперационной деформации полости рта, тяжелого общего состояния пациента и невозможности питания через рот.

Большинство больных (102/150; 68 %) до гастростомии уже получали противоопухолевое лечение, 48 (32 %) пациентам данная процедура выполнена перед 1-м этапом терапии.

На момент выполнения гастростомии 81 (54 %) пациенту планировалось или осуществлялось лечение (реабилитация после терапии) по поводу первичной опухоли, 46 (30,7 %) — по поводу рецидива болезни, 23 (15,3 %) — по поводу метастатического процесса.

Функциональный статус по шкале Восточной кооперативной исследовательской группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ECOG 0—1 имели 114 (76 %) пациентов, ECOG 3—4 — 36 (24 %) (рис. 2).

Индекс массы тела (ИМТ, индекс Кетле) 20—25 кг/м² был у 58 (38,7 %) пациентов, <20 кг/м² (истощение) — у 79 (52,7 %) (табл. 2).

Сопутствующая патология наблюдалась у 141 (94 %) пациента, при этом у 94 (62,78 %) больных — сочетанная. Чаще всего встречались хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (97/150; 64,7 %), органов желудочно-кишечного тракта (72/150; 48 %), сосудов головного мозга (37/150; 24,7 %), эндокринной системы (30/150; 20 %), легких (17/150; 11,3 %), периферических вен (17/150; 11,3 %) и мочевыводящей системы (16/150; 10,7 %).

Основными причинами выполнения гастростомии являлись дисфагия II—IV степени, тризм II—III степени, наличие оростомы, послеоперационная деформа-

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от значения индекса массы тела

Table 2. Distribution of patients depending on body mass index value

Индекс массы тела, кг/м ² Mass index value, kg/m ²	Характеристика Characteristic	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
>25	Избыточная масса тела Excess body weight	13 (8,7)
20–25	Нормальная масса тела Normal body weight	58 (38,7)
17–19,9	Отчетливое истощение Distinct exhaustion	41 (27,3)
16–16,9	Значительное истощение Significant exhaustion	20 (13,3)
<16	Предельное истощение Extreme exhaustion	18 (12,0)

ция полости рта, распад опухоли с кровотечением у неоперабельных больных (табл. 3).

Большинству пациентов (133/150; 88,7 %) выполнена видеоэндоскопическая гастростомия (рис. 3).

Следует отметить, что открытый доступ (лапаротомия) применялся нами только в случаях значительной опухолевой обтурации проксимального отдела пищеварительного тракта (ротоглотки, глотки, шейного отдела пищевода). В подобных ситуациях проведение эндоскопа или зонда не представляется возможным без реканализации просвета путем травматичной фрагментации опухолевой ткани с высокой вероятностью развития фатальных осложнений — кровотечения, перфорации органов, медиастинита. Перенесенные ранее

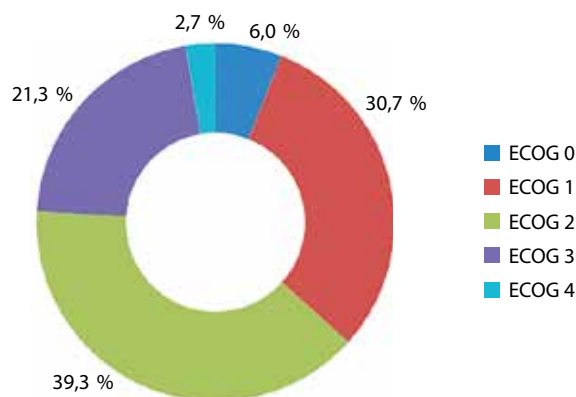


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от функционального статуса по шкале Восточной кооперативной исследовательской группы (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG))

Fig. 2. Distribution of patients depending on the functional status of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от причины выполнения гастростомии**Table 3.** Distribution of patients depending on the reason for performing gastrostomy

Причина Reason	Число пациен- тов, n (%) Number of patients, n (%)
Дисфагия II–IV степени Dysphagia of grade II–IV	116 (77,3)
Тризм II–III степени Trismus of grade II–III	18 (12,0)
Наличие оростомы The presence of orostoma	13 (8,7)
Послеоперационная деформация полости рта Postoperative deformity of the oral cavity	9 (6,0)
Распад опухоли с кровотечением Tumor disintegration with bleeding	8 (5,3)
Пищеводный свищ Esophageal fistula	3 (2,0)
Стеноз проксимального отдела пищевода Stenosis of the proximal esophagus	3 (2,0)
Постлучевой остеонекроз нижней челюсти Postradiative osteonecrosis of the mandible	3 (2,0)
Постлучевой мукозит, эзофагит Post-radiation mucositis, esophagitis	2 (1,3)
Функциональная несостоятельность ранее сформированной гастростомы Functional failure of a previously formed gastrostoma	2 (1,3)
Тяжелое общее состояние пациента, невозможность питания через рот Severe general condition of the patient, inability to eat through the mouth	1 (0,7)

**Рис. 3.** Распределение пациентов в зависимости от применяемой технологии доступа при выполнении гастростомии**Fig. 3.** Distribution of patients depending on the access technology used during gastrostomy

хирургические вмешательства на органах брюшной полости являлись основной причиной отказа от лапароскопической технологии наложения гастростомы в этой группе больных.

Среднее время выполнения видеоэндоскопической гастростомии составило $26,0 \pm 17,4$ мин. У 88 (58,7 %) пациентов гастростомия сочеталась с другими медицинскими манипуляциями (биопсией опухоли, трахеостомией, селективной внутриартериальной эмболизацией в бассейне кровоснабжения ЗНО).

Для оценки результатов исследования использованы методы описательной статистики и *t*-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Послеоперационные осложнения наблюдались у 19 (12,7 %) больных (табл. 4). Госпитальная летальность составила 2 % (3/150).

Пяти из 8 пациентов, у которых в послеоперационном периоде на фоне нарушения разграничительной функции или стеноза гортани развилась аспирационная пневмония, выполнена трахеостомия. Всем больным с несостоятельностью гастростомы операция проведена с использованием эндоскопического доступа. У 2 пациентов опухолевое кровотечение было анамнестически рецидивным и развилось после симультанной трансартериальной эмболизации сосудов опухоли.

На 2-е сутки после процедуры на энтеральное питание переведены 143 (95,3 %) пациента. Среднее время нахождения больных в стационаре при неосложненном течении послеоперационного периода составило $7,1 \pm 5,0$ койко-дней (диапазон 1–47 дней), при наличии осложнений – $18,2 \pm 18,5$ койко-дней (диапазон 7–66 дней).

Удалось отследить дальнейшую судьбу 126 (84 %) больных: 55 (43,7 %) из них начато или продолжено противоопухолевое лечение (химиотерапия, таргетная, лучевая/химиолучевая терапия, хирургическое лечение), 14 (11,1 %) находились на диспансерном наблюдении, 57 (45,2 %) не получали необходимое противоопухолевое лечение, 47 (37,3 %) признаны нуждающимися в паллиативной медицинской помощи и направлены в Центр паллиативной помощи.

У пациентов, получавших после формирования гастростомы противоопухолевое лечение, медиана времени между его началом и гастростомией составила 20 дней, медиана общей выживаемости – 261,5 дня. У больных, находящихся после гастростомии под диспансерным наблюдением, медиана общей выживаемости жизни достигла 621 дня. У пациентов, по какой-либо причине не получивших необходимое противоопухолевое лечение после гастростомии, и больных, направленных в Центр паллиативной помощи, данный показатель составил 52 и 61 день соответственно (табл. 5).

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от вида послеоперационных осложнений**Table 4.** Distribution of patients depending on the type of postoperative complications

Осложнение Complication	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пневмония Pneumonia	8 (5,3)
Несостоятельность сформированной гастростомы The inconsistency of the formed gastrostoma	4 (2,7)
Опухолевое кровотечение Tumor bleeding	2 (1,3)
Пневмоторакс Pneumothorax	1 (0,7)
Пневмоперитонеум Pneumoperitoneum	1 (0,7)
Дефект наружного фиксирующего кольца гастростомы Defect of the external fixing ring of the gastrostomy	1 (0,7)
Отек головного мозга Cerebral edema	1 (0,7)
Острый инфаркт миокарда Acute myocardial infarction	1 (0,7)

Отдаленные результаты лечения пациентов различных подгрупп, выделенных в зависимости от наличия или отсутствия осложнений гастростомии, стадии заболевания, функционального статуса по шкале ECOG и ИМТ представлены в табл. 6–9.

Таблица 6. Отдаленные результаты лечения пациентов в зависимости от наличия или отсутствия осложнений гастростомии в ранний послеоперационный период**Table 6.** Long-term results of treatment of patients depending on the presence or absence of complications of gastrostomy in early postoperative period

Осложнения Complications	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Медиана общей выживаемости, дни Median overall survival, days	p
Есть Present	13 (10,3)	121	0,420
Нет No	113 (89,7)	136	

Обсуждение

Таким образом, в последние годы в клинической практике лечения ЗНО органов головы и шеи наблюдается увеличение числа гастростомий, выполненных малоинвазивным доступом.

Согласно полученным данным можно выделить 2 основных группы показаний к выполнению гастростомии

Таблица 5. Отдаленные результаты лечения пациентов в зависимости от этапа, на котором была выполнена гастростомия**Table 5.** Long-term results of treatment of patients depending on the stage at which the gastrostomy was performed

Номер подгруппы пациентов Patient subgroup number	Подгруппа пациентов Subgroup of patients	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Медиана общей выживаемости, дни Median overall survival, days	p
1	Пациенты, получившие после формирования гастростомы противоопухолевое лечение Patients receiving antitumor treatment after the formation of gastrostoma	55 (43,7)	261,5	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,818$
2	Пациенты, находящиеся после гастростомии на диспансерном наблюдении Patients undergoing follow-up after gastrostomy	14 (11,1)	621	
3	Пациенты, по какой-либо причине не получившие необходимое противоопухолевое лечение после гастростомии Patients who for some reason do not receive the necessary antitumor treatment after gastrostomy	57 (45,2)	52	
4	Пациенты, направленные после гастростомии в Центр паллиативной помощи Patients referred to the Palliative Care Center after gastrostomy	47 (37,3)	61	

Таблица 7. Отдаленные результаты лечения пациентов в зависимости от стадии злокачественного новообразования органов головы и шеи**Table 7.** Long-term results of treatment of patients depending on the stage of malignant neoplasm of the head and neck organs

Стадия злокачественного новообразования органов головы и шеи Head and neck malignancies stage	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Медиана общей выживаемости, дни Median overall survival, days	p
I–II	21 (16,7)	155,5	0,133
III–IV	105 (83,3)	128	

Таблица 8. Отдаленные результаты лечения пациентов в зависимости от функционального статуса по шкале Восточной кооперативной исследовательской группы (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG))**Table 8.** Long-term treatment outcomes of patients depending on the functional status of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale

Функциональный статус Functional status	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Медиана общей выживаемости, дни Median overall survival, days	p
ECOG 0–2	99 (78,6)	177	0,009
ECOG 3–4	27 (21,4)	49	

Таблица 9. Отдаленные результаты лечения пациентов в зависимости от индекса массы тела**Table 9.** Long-term treatment outcomes of patients depending on body mass index

Индекс массы тела, кг/м² Body mass index, kg/m²	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Медиана общей выживаемости, дни Median overall survival, days	p
≥20	65 (51,6)	163	0,053
<20	61 (48,4)	115,5	

у больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи:

- 1) наличие осложнений течения опухолевого процесса (дисфагия, тризм, распад опухоли, опухолевое кровотечение, стеноз проксимального отдела пищевода),
- 2) наличие осложнений противоопухолевого лечения (образование оростомы, пищеводного свища, послеоперационная деформация полости рта, пост-

лучевые дисфагия, некроз нижней челюсти, мукозит, эзофагит).

Несмотря на то что большинство процедур (88,7 %) выполнено эндоскопическим доступом, частота развития послеоперационных осложнений превысила 10 %, а госпитальная летальность составила 2 %. Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований, согласно которым незначительные (требующие только консервативного лечения) осложнения гастростомии (например, смещение или закупорка дренажа, раневая инфекция, подтекание содержимого желудка, гипергрануляции) выявляют у 10,7 % пациентов, серьезные (требующие дополнительного эндоскопического лечения, лапаротомии или удлиняющие сроки стационарного лечения) осложнения (например, перфорация полого органа, перитонит, аспирация, кровотечение, развитие имплантационных метастазов) — у 4,3 % [19, 20]. По данным С.Б. Бондаренко и соавт., послеоперационная летальность после эндоскопической гастростомии варьирует от 0 до 2 %, 30-дневная смертность — от 6,7 до 26 %, что связывают с тяжелой сопутствующей патологией [21].

Полученные нами данные демонстрируют необходимость рассмотрения эндоскопической гастростомии как полноценного хирургического вмешательства и тщательного взвешивания целесообразности ее выполнения с профилактической целью. Согласно результатам исследования Т. Dragan и соавт., по мнению 83 % специалистов бельгийских медицинских центров, занимающихся лучевой терапией, показания к формированию гастростомы должны обсуждаться на междисциплинарном консилиуме [22].

Некоторые авторы отмечают преимущества использования малоинвазивных техник формирования гастростомы за счет их низкой травматичности и возможности начать или продолжить противоопухолевое лечение в короткие временные сроки [23–25]. В настоящем исследовании медиана времени между гастростомией и началом специализированной терапии составила 20 дней, среднее время нахождения пациентов в стационаре при неосложненном течении послеоперационного периода — $7,1 \pm 5$ койко-дней, при наличии осложнений — $18,2 \pm 18,5$ койко-дня. С. Din-Lovinescu и соавт. получили аналогичные данные: средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила 17,1 дня [26].

Отдельного внимания заслуживают пациенты, находящиеся на диспансерном наблюдении по поводу основного опухолевого заболевания, которым выполнена гастростомия из-за развития осложнений предшествующего хирургического вмешательства или лучевой терапии. У этих больных показатели ОВ низкие, поэтому необходимо обеспечить высокое качество лечения. Минимальные значения медианы ОВ выявлены у больных, не получавших после формирования

гастростомы необходимой противоопухолевой терапии (в том числе направленных в Центр паллиативной помощи).

Результаты анализа отдаленных показателей у пациентов подгрупп, выделенных в зависимости от стадии заболевания, функционального статуса по шкале ECOG, ИМТ, показали, что наименьшие значения медианы ОВ наблюдались у больных с функциональным статусом ECOG 3–4.

Заключение

Выполнение гастростомии малоинвазивным способом является важнейшим компонентом преабилитации и комплексного лечения больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи, позволяющим

начать или возобновить противоопухолевую терапию, а также увеличить показатели ОВ. Гастростомия улучшает качество жизни пациентов со злокачественными опухолями органов головы и шеи, не подлежащих хирургическому лечению, а также тех, кто был излечен.

Гастростомия, выполненная по показаниям, снижает риск развития осложнений на этапах лечения местно-распространенных ЗНО головы и шеи, а также осложнений течения опухолевого процесса в зоне проксимального отдела пищеварительного тракта. Своевременно сформированная гастростома у ослабленных больных с ЗНО органов головы и шеи способствует повышению показателя завершенности противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Krzywon A., Kotylak A., Cortez A.J. et al. Influence of nutritional counseling on treatment results in patients with head and neck cancers. *Nutrition* 2023;116:112187. DOI: 10.1016/j.nut.2023.112187
2. Nilsen M.L., Mady L.J., Hodges J. et al. Burden of treatment: reported outcomes in a head and neck cancer survivorship clinic. *Laryngoscope* 2019;129(12):E437–44. DOI: 10.1002/lary.27801
3. Kubrak C., Martin L., Gramlich L. et al. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in patients with cancers of the head and neck. *Clin Nutr* 2020;39(3):901–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.03.030
4. Pezdirec M., Strojjan P., Boltezar I.H. Swallowing disorders after treatment for head and neck cancer. *Radiol Oncol* 2019;53(2): 225–30. DOI: 10.2478/raon-2019-0028
5. Mäkitie A.A., Alabi R.O., Orell H. et al. Managing cachexia in head and neck cancer: a systematic scoping review. *Adv Ther* 2022;39(4):1502–23. DOI: 10.1007/s12325-022-02074-9
6. De Oliveira Faria S., Howell D., Vamondes Kulcsar M.A., Eluf-Neto J. Nutritional outcomes in head and neck cancer patients: is intensive nutritional care worth it? *Cancer Treat Res Commun* 2020;25:100233. DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100233
7. Lee S.C., Wang T.J., Chu P.Y. Predictors of weight loss during and after radiotherapy in patients with head and neck cancer: a longitudinal study. *Eur J Oncol Nurs* 2019;39:98–104. DOI: 10.1016/j.ejon.2019.02.004
8. Orell H., Schwab U., Saarilahti K. et al. Nutritional counseling for head and neck cancer patients undergoing (chemo) radiotherapy – a prospective randomized trial. *Front Nutr* 2019;6:22. DOI: 10.3389/fnut.2019.00022
9. Cook F., Rodriguez J.M., McCaul L.K. Malnutrition, nutrition support and dietary intervention: the role of the dietitian supporting patients with head and neck cancer. *Br Dent J* 2022;233(9):757–64. DOI: 10.1038/s41415-022-5107-8
10. Pimvichai S., Matchim Y., Sinthusake T., Wongkalasin K. Quality of life and its correlates in pretreatment patients with locally advanced head and neck cancer: A cross-sectional study in Thailand. *Belitung Nurs J* 2023;9(3):244–52. DOI: 10.33546/bnj.2621
11. Findlay M., White K., Brown C., Bauer J.D. Nutritional status and skeletal muscle status in patients with head and neck cancer: Impact on outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;12(6):2187–98. DOI: 10.1002/jcsm.12829
12. Zhang Z., Zhu Y., Zhang L. et al. Nutritional education and counseling program for adult cancer patients during radiotherapy: a cluster-randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2022;30(4):3279–89. DOI: 10.1007/s00520-021-06704-w
13. Nesemeier R., Dunlap N., McClave S.A., Tennant P. Evidence-based support for nutrition therapy in head and neck cancer. *Curr Surg Rep* 2017;5(8):18. DOI: 10.1007/s40137-017-0179-0
14. Fahy E., Brooker R.C., Fleming J.C., Patterson J.M. A review of unplanned admissions in head and neck cancer patients undergoing oncological treatment. *Support Care Cancer* 2023;31(6):328. DOI: 10.1007/s00520-023-07770-y
15. Buscemi P., Randazzo C., Buscemi C. et al. Nutritional factors and survival in a cohort of patients with oral cancer. *Front Nutr* 2025;12:1530460. DOI: 10.3389/fnut.2025.1530460
16. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021 May;40(5):2898–913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
17. Ho Y.W., Yeh K.Y., Hsueh S.W. et al. Impact of early nutrition counseling in head and neck cancer patients with normal nutritional status. *Support Care Cancer* 2021;29(5):2777–85. DOI: 10.1007/s00520-020-05804-3
18. Bozzetti F., Gurizzan C., Lal S. et al. A European survey on the practice of nutritional interventions in head-neck cancer patients undergoing curative treatment with radio(chemo)therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;279(3):1499–508. DOI: 10.1007/s00405-021-06920-4
19. Lang K., ElShafie R.A., Akbaba S. et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *Cancer Manag Res* 2020;12:127–36. DOI: 10.2147/CMAR.S218432
20. Retes F.A., Kawaguti F.S., de Lima M.S. et al. Comparison of the pull and introducer percutaneous endoscopic gastrostomy techniques in patients with head and neck cancer. *United European Gastroenterol J* 2017;5(3):365–73. DOI: 10.1177/2050640616662160
21. Бондаренко С.Б., Котловский А.М., Шароев Т.А., Иванова Н.М. Применение пункционной гастростомии у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2015;5(1):93–7.

- Bondarenko S.B., Kotlovskiy A.M., Sharoev T.A., Ivanova N.M. The use of puncture gastrostomy in children. Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Intensive Care = Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2015;5(1):93–7. (In Russ.).
22. Dragan T., Duprez F., Van Gossum A. et al. Prophylactic gastrostomy in locally advanced head and neck cancer: results of a national survey among radiation oncologists. BMC Cancer 2021;21(1):656. DOI: 10.1186/s12885-021-08348-9
23. Martinovic D., Tokic D., PuizinaMladinic E. et al. Nutritional management of patients with head and neck cancer – a comprehensive review. Nutrients 2023;15(8):1864. DOI: 10.3390/nu15081864
24. Bossi P., Delrio P., Mascheroni A., Zanetti M. The spectrum of malnutrition/cachexia/sarcopenia in oncology according to different cancer types and settings: a narrative review. Nutrients 2021;13(6):1980. DOI: 10.3390/nu13061980
25. Spurlock A.Y., Johnson T.W., Pritchett A. et al. Blenderized food tube feeding in patients with head and neck cancer. Nutr Clin Pract 2022;37(3):615–24. DOI: 10.1002/ncp.10760
26. Din-Lovinescu C., Barinsky G.L., Povolotskiy R. et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube timing in head and neck cancer surgery. Laryngoscope 2023;133(1):109–15. DOI: 10.1002/lary.30127

Вклад авторов

Л.И. Москвичева, Э.Р. Сабитов, И.С. Кравцов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;

С.А. Кравцов: сбор клинического материала, анализ полученных данных, редактирование;

С.А. Парте: сбор клинического материала, анализ полученных данных.

Authors' contributions

L.I. Moskvicheva, E.R. Sabitov, I.S. Kravtsov: review of publications on the topic of the article, article writing, preparation of illustrative material;

S.A. Kravtsov: collection of clinical material, analysis of the data obtained, editing;

S.A. Parts: collection of clinical material, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.И. Москвичева / L.I. Moskvicheva: <https://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

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

С.А. Парте / S.A. Parts: <https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>

Э.Р. Сабитов / E.R. Sabitov: <https://orcid.org/0009-0009-5110-2457>

И.С. Кравцов / I.S. Kravtsov: <https://orcid.org/0009-0000-0209-1012>

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 биомедицинской этике Онкологического центра № 1 – филиала ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы».

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 Oncological Center No. 1 – branch of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department.

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

Статья поступила: 15.09.2025. **Принята к публикации:** 30.09.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

Article submitted: 15.09.2025. **Accepted for publication:** 30.09.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-75-82>

Роль маркера p16 вируса папилломы человека в выявлении первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага

К.А. Золотарев¹⁻³, А.М. Мудунов^{2, 4}, Ю.В. Алымов¹, О.А. Саприна¹, Д.А. Пешко^{1, 2, 5}

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

²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2;

³Онкологический центр №1 — филиал ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁵ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28

Контакты: Константин Александрович Золотарев zolotarev31@mail.ru

Введение. Плоскоклеточный рак ротоглотки, ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ), идентифицирован как отдельная нозологическая единица в рамках плоскоклеточного рака головы и шеи. Это связано с особенностями заболевания и локализации (опухоль преимущественно возникает в небных или язычной миндалинах). Первичный плоскоклеточный рак ротоглотки зачастую дебютирует в виде метастазов рака из невыявленного первичного очага.

Цель исследования – показать взаимосвязь наличия маркера ВПЧ p16 у пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага с первичным плоскоклеточным раком ротоглотки.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 151 пациент с метастазами в шейных лимфатических узлах из невыявленного первичного очага, с 2014 по 2024 г. получавший лечение в онкологическом отделении хирургических методов лечения №10 Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, у 83 из которых обнаружен p16 – суррогатный маркер ВПЧ.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи наличия ВПЧ в метастатическом очаге и плоскоклеточного рака ротоглотки. Сложность выявления первичного очага, скорее всего, обусловлена небольшим размером этого очага и его подслизистым расположением, а также ранним метастазированием в лимфатические узлы.

Заключение. Чтобы не пропустить клинически скрытый плоскоклеточный рак ротоглотки, необходимы междисциплинарное сотрудничество и проведение тщательного иммуногистологического исследования, особенно тест на суррогатный маркер ВПЧ p16.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак без выявленного первичного очага, плоскоклеточный рак, рак ротоглотки, выживаемость

Для цитирования: Золотарев К.А., Мудунов А.М., Алымов Ю.В. и др. Роль маркера p16 вируса папилломы человека в выявлении первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака без выявленного первичного очага. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):75–82.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-75-82>

The role of human papillomavirus marker p16 in identifying the primary focus in patients with metastases of squamous cell carcinoma from an undiagnosed primary focus

K.A. Zolotarev¹⁻³, A.M. Mudunov^{2, 4}, Yu. V. Alymov¹, O.A. Saprina¹, D.A. Peshko^{1, 2, 5}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
²N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld.2, 11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia;
³Oncological Center No. 1 – a branch of the S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoye Shosse, Moscow 117152, Russia;
⁴Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia;
⁵Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovy Boul’var, Moscow 115682, Russia

Contacts: Konstantin Aleksandrovich Zolotarev zolotarev31@mail.ru

Introduction. Squamous cell carcinoma of the oropharynx associated with Human papilloma virus (HPV) has been identified as a distinct nosological unit among squamous cell carcinoma of the head and neck. This is due to the peculiarities of the disease and localization (the tumor mainly occurs in the palatine or lingual tonsils). Primary squamous cell carcinoma of the oropharynx often debuts in the form of cancer metastases from an undiagnosed primary focus.

Aim. To show relationship between presence of the HPV marker p16 in patients with metastases from an undiagnosed primary focus with primary squamous cell carcinoma of the oropharynx.

Materials and methods. The retrospective study included 151 patients with cervical lymph node metastases from an undiagnosed primary focus, treated from 2014 to 2024 in the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 10 of the N.N. Blokhin National Medical Center of Oncology, 83 of whom were found to have p16 – a surrogate marker of HPV.

Results. The findings suggest a strong relationship between the presence of HPV in the metastatic focus and oropharyngeal squamous cell carcinoma. The difficulty of identifying the primary focus is most likely due to the small size of this focus and its submucosal location, as well as with early metastasis to the lymph nodes.

Conclusion. In order not to miss clinically latent squamous cell carcinoma of the oropharynx, interdisciplinary collaboration and conduct of thorough immunohistological study, especially a surrogate marker test for HPV p16, are needed.

Keywords: human papillomavirus, cancer without identified primary focus, squamous cell carcinoma, oropharyngeal cancer, survival

For citation: Zolotarev K.A., Mudunov A.M., Alymov Yu.V. et al. The role of human papillomavirus marker p16 in identifying the primary focus in patients with metastases of squamous cell carcinoma from an undiagnosed primary focus. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(3):75–82. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-75-82>

Введение

Плоскоклеточный рак ротоглотки (ПРР) является отдельной нозологической единицей из-за ассоциации с вирусом папилломы человека (ВПЧ). На основе данных ретроспективных и проспективных исследований плоскоклеточный рак, ассоциированный с ВПЧ, признан уникальным типом опухоли, имеющим определенные демографические особенности, характерный молекулярный профиль и значительно лучший прогноз [1–4]. Результаты эпидемиологических исследований показали, что ВПЧ-положительный ПРР чаще наблюдается у молодых пациентов, которые имеют высокий социально-экономический статус, большое количество половых партнеров, практикуют оральный секс, в незначительных количествах употребляют алкоголь и практически не курят [5–7].

Еще в 1983 г. микробиологи-иммунологи впервые предположили, что ВПЧ оказывает влияние на канцерогенез полости рта и ротоглотки. Позже был проведен метаанализ для сравнения частоты выявления ВПЧ в ходе биопсии при плоскоклеточном раке полости рта и плоскоклеточном раке головы и шеи, результаты которого показали, что вирусные онкогены играют боль-

шую роль в патогенезе этого заболевания [8]. На молекулярном уровне при ВПЧ-положительном ПРР реже выявляют мутации в гене *p53*, чем при ВПЧ-отрицательном ПРР [9]. Также доказано, что при ВПЧ-ассоциированном раке почти всегда имеется гиперэкспрессия белка p16 в опухоли, что редко встречается при ВПЧ-отрицательном ПРР [10]. Наконец, эти опухоли связаны с лучшими показателями выживаемости, несмотря на тенденцию к появлению метастазов в лимфатических узлах [1, 2, 11, 12].

Относительно высокая распространенность транскрипционно активного ВПЧ при метастазах из невыявленного первичного очага (НПО) обусловлена многими факторами. Одним из них является рост числа случаев плоскоклеточного рака, связанного с ВПЧ. В подавляющем большинстве случаев плоскоклеточный рак головы и шеи, ассоциированный с этим вирусом, возникает в ротоглотке. Результаты исследования, проведенного в Швеции, продемонстрировали 7-кратное увеличение ВПЧ-ассоциированного рака миндалин с 1970 по 2006 г. [13]. Также за последние десятилетия отмечается резкий рост частоты возникновения случаев ВПЧ-положительного рака ротоглотки (на 225 %),

в то время как число случаев ВПЧ-отрицательного рака ротоглотки снижается [14]. С учетом роста заболеваемости ВПЧ-положительного рака ротоглотки некоторые исследователи рассматривают данную ситуацию как эпидемию, принимая во внимание ее ассоциацию с инфекционным агентом [15]. В связи с этим, а также с учетом уникальности биологии ВПЧ-положительного ПРР в настоящее время проводятся исследования, посвященные методам лечения данных опухолей. Таким образом, выявление ВПЧ-статуса при ПРР приобретает все большее значение в клинической практике.

Вопрос о том, какой метод выявления ВПЧ является наилучшим, остается спорным [16], однако в основном исследователи рекомендуют использовать иммуногистохимический анализ для определения экспрессии p16, чтобы обнаружить ВПЧ высокого риска [1, 17]. p16 представляет собой белок-супрессор опухоли, который ингибирует циклинзависимую киназу 4A. Также важнейший молекулярный путь канцерогенеза клеток плоскоклеточного эпителия происходит через вирусные онкопротеины E6 и E7 [18]. E7 связывается с белком ретинобластомы, что приводит к высвобождению фактора транскрипции E2F, который вызывает повышенную регуляцию p16 в инфицированных эпителиальных клетках [1, 19, 20]. Иммуногистологическая сверхэкспрессия p16 предложена в качестве диагностически ценного суррогатного биомаркера онкогенной инфекции ВПЧ [21, 22].

Однако за пределами ротоглотки сверхэкспрессия p16 теряет специфичность в отношении транскрипционно активного ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака головы и шеи [23]. Кроме того, примерно в 20 % случаев агрессивный плоскоклеточный рак кожи головы и шеи может проявлять диффузную положительную реакцию на p16, которая не связана с ВПЧ высокого риска, включая метастазы в лимфатических узлах шеи. Также p16 не обладает специфичностью при низкой распространенности, например, когда высока вероятность рака легкого или кожи, поскольку во многих случаях плоскоклеточный рак данной локализации также является p16-положительным, но не связан с ВПЧ [24–26]. Особенности таких опухолей и их клиническое поведение малоизвестны.

Наиболее частой локализацией метастазов плоскоклеточного рака из НПО является ротоглотка (эпителий складок небных миндалин или язычной миндалины); в 90 % случаев здесь обнаруживается первичный очаг [27]. Метастазы из НПО в носоглотке и гортаноглотке (грушевидном синусе) встречаются реже.

Плоскоклеточный рак, ассоциированный с ВПЧ, чаще всего развивается в небных и язычной миндалинах. Эти опухоли в основном дебютируют в виде метастазов в лимфатических узлах шеи из НПО. Данных, подтверждающих ассоциацию ВПЧ с такими мета-

стазами, мало. Чтобы исследовать эту взаимосвязь, мы решили изучить клинические, гистологические и молекулярные данные 151 пациента с метастазами из НПО, у которых заподозрен первичный очаг в небных или язычной миндалинах.

Цель исследования — показать взаимосвязь наличия маркера ВПЧ p16 у пациентов с метастазами из НПО с первичным ПРР.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включен 151 пациент с метастазами в шейных лимфатических узлах из НПО, с 2014 по 2024 г. получавший лечение в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 10 Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Больным проведены диагностические исследования: компьютерная томография (КТ) головы и шеи, грудной клетки и брюшной полости, позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ, а также эндоскопическое исследование глотки, гортани, трахеи, бронхов и пищевода. Также выполнен тест на определение суррогатного маркера ВПЧ p16 и ДНК вируса Эпштейна–Барр в сыворотке крови. Для подтверждения злокачественности опухоли проведены цитологическое исследование лимфатических узлов шеи, диагностическая биопсия узлов шеи и мультифокальная биопсия основания языка и носоглотки. У пациентов, которым выполняли биопсию предполагаемого первичного очага, первичный очаг не подтвердился. По данным морфологического исследования у всех больных выявлен плоскоклеточный рак.

Также проанализированы клинические данные из медицинских карт пациентов (возраст, пол больных, факторы риска — табакокурение и употребление алкоголя). Клиническое наблюдение не входило в задачи исследования.

Из патоморфологического архива Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина взяты гистологические препараты, содержащие опухолевый материал (парафиновые блоки, биопсийный материал), который изучили с помощью иммуногистологического и молекулярного методов исследования. Полученные гистологические препараты использованы для определения суррогатного маркера p16.

Патолого-анатомическое обследование включало оценку гистологического типа и степени дифференцировки опухолей.

Выполнено иммуногистохимическое исследование с целью определения p16. Окрашивание иммунопероксидазой проводили на фиксированных формах, пропитанных парафином срезах ткани толщиной 4 мкм с использованием системы пероксидазы DAKO LSAB2 (DAKO Corp, Карпентария, США) в соответствии с инструкциями производителя. Антиген извлечен путем микроволнового нагрева в течение 10 мин в 10 ммоль/л

цитратного буфера (рН 6). Использовали моноклональное антитело p16 (разведение 1:40; Novocastra Laboratories Ltd., Великобритания).

Положительное иммуноокрашивание на p16 расценено как сильные ядерная и цитоплазматическая реакции (в большинстве опухолевых клеток), а отрицательное — как отсутствие реакции или незначительная реакция (в некоторых рассеянных опухолевых клетках).

Результаты

У большинства пациентов с положительным p16-статусом (54,2 % случаев) было заболевание N2b—3a стадии, у меньшинства (14,5 % случаев) — N1 стадии. Чаще всего поражались лимфатические узлы верхней трети шеи (65,1 % случаев) и наблюдалась низкая

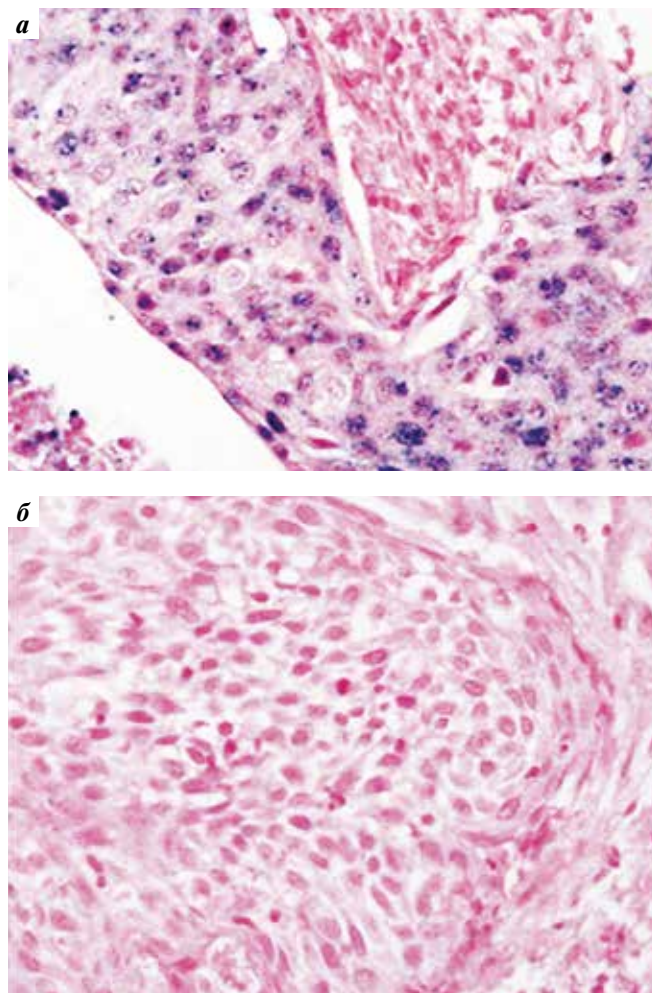


Рис. 1. Гистологическое исследование лимфатического узла шеи: а — опухоль, ассоциированная с вирусом папилломы человека (ВПЧ); б — ВПЧ-отрицательная опухоль. $\times 600$. В ВПЧ-положительной опухоли белок p16 окрашивается синим цветом, отмечается его диффузная экспрессия
Fig. 1. Histological examination of the neck lymph node: a — tumor associated with human papillomavirus (HPV); б — HPV-negative tumor. $\times 600$. In HPV-positive tumors, the p16 protein is stained blue, its diffuse expression is noted

Таблица 1. Характеристика пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага с p16-положительным статусом (по степени поражения регионарных лимфатических узлов N, локализации метастазов, полу, степени дифференцировки опухоли, статусу курения и возрасту)

Table 1. Characteristics of patients with squamous cell carcinoma metastases from an undiagnosed primary focus with p16-positive status (by degree of injury of regional lymph node N, metastases location, sex, degree of tumor differentiation, smoking status and age)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет Age, years	54,9 $\pm$ 9,1
Степень поражения регионарных лимфатических узлов, n (%): Extent of regional lymph node injury, n (%):	
N1	12 (14,5)
N2b—3a	45 (54,2)
N3b	26 (31,3)
Локализация опухоли, n (%): Tumor localization, n (%):	
верхняя треть шеи upper third of the neck	54 (65,1)
средняя треть шеи middle third of the neck	8 (9,6)
нижняя треть шеи lower third of the neck	6 (7,2)
верхний, средний, нижний уровни лимфатических узлов шеи upper, middle, lower levels of neck lymph nodes	15 (18,1)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской men	51 (61,5)
женский women	32 (38,5)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Degree of tumor differentiation, n (%):	
G ₁	22 (26,5)
G ₂	21 (25,3)
G ₃	40 (48,2)
Курение, n (%) Smoking, n (%)	26 (31,3)

степень дифференцировки (G₃) (48,2 % случаев). В группе положительного p16-статуса мужчин (61,5 %) было больше, чем женщин (38,5 %) (табл. 1).

Пятилетняя общая выживаемость пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из НПО составила 79,9 $\pm$ 4,8 %, 10-летняя — 79,9 $\pm$ 4,8 %; медиана достигнута не была (табл. 2, рис. 2). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования оказалась равной 63,1 $\pm$ 5,3 %, 10-летняя — 63,1 $\pm$ 5,3 %; медиана не достигнута.

Хороший прогноз отмечен у пациентов с положительным p16-статусом. Умерли 15 (18,1 %) больных (табл. 3).

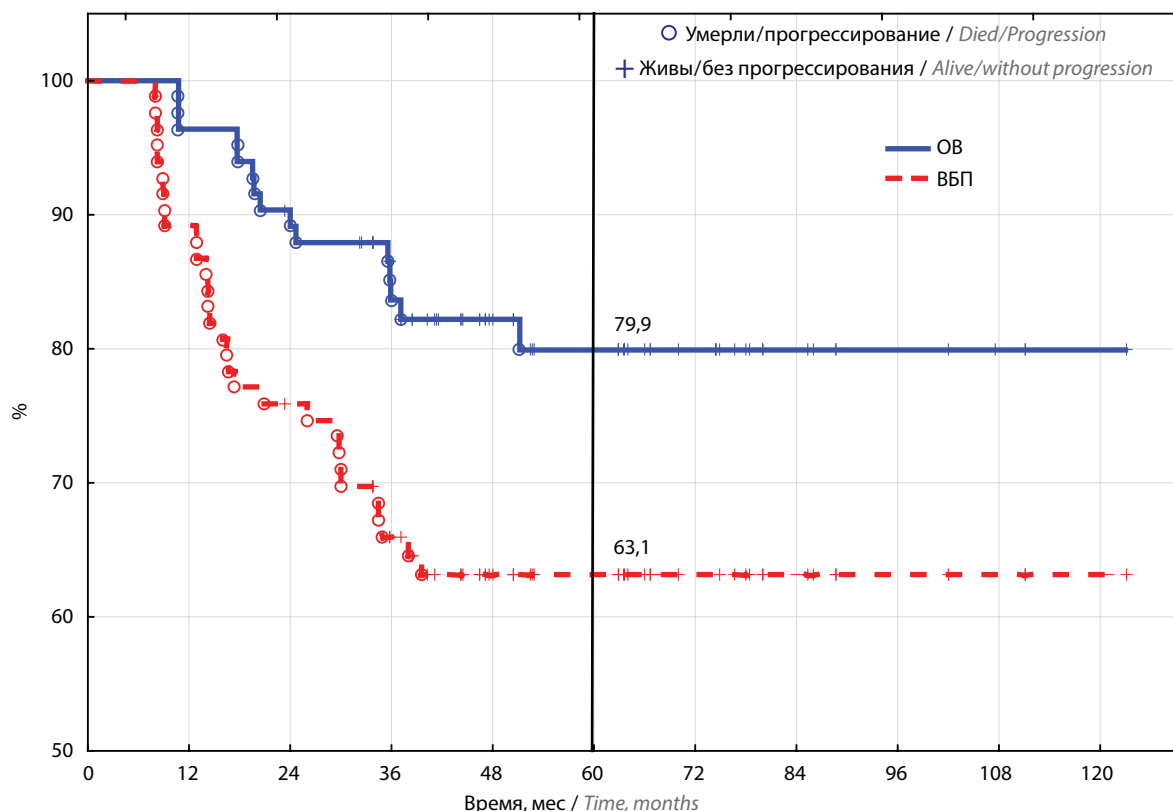


Рис. 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага в зависимости от p16-статуса (по методу Каплана–Майера)

Fig. 2. Overall survival and progression-free survival of patients with squamous cell carcinoma metastases from an undiagnosed primary site depending on p16 status (Kaplan–Mayer method)

Таблица 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага с p16-положительным статусом, %

Table 2. Overall survival and progression-free survival of patients with squamous cell carcinoma metastases from an undiagnosed p16-positive primary focus with p16-positive status, %

Период наблюдения, лет Follow-up period, years	Общая выживаемость Overall survival	Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival
1	96,4 ± 2,0	89,2 ± 3,4
3	83,6 ± 4,2	65,9 ± 5,2
5	79,9 ± 4,8	63,1 ± 5,3
10	79,9 ± 4,8	63,1 ± 5,3

Обсуждение

В последнее десятилетие выявлена связь между ВПЧ-ассоциированным ПРР и метастазами плоскоклеточного рака из НПО. По нашим данным, в подавляющем большинстве случаев такие метастазы развиваются

Таблица 3. Исход у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага с p16-положительным статусом

Table 3. Outcome in patients with squamous cell carcinoma metastases from an undetected primary focus with a p16-positive status

Исход Outcome	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Живы без рецидива и метастазов Alive without recurrence and metastases	53 (63,9)
Живы с рецидивом (в регионарных лимфатических узлах) Alive with relapse (in regional lymph nodes)	15 (18,1)
Живы с рецидивом (в регионарных лимфатических узлах) Death from cancer	13 (15,7)
Живы с рецидивом (в регионарных лимфатических узлах) Death during treatment	2 (2,4)
Прогрессирование заболевания Disease progression	30 (36,1)

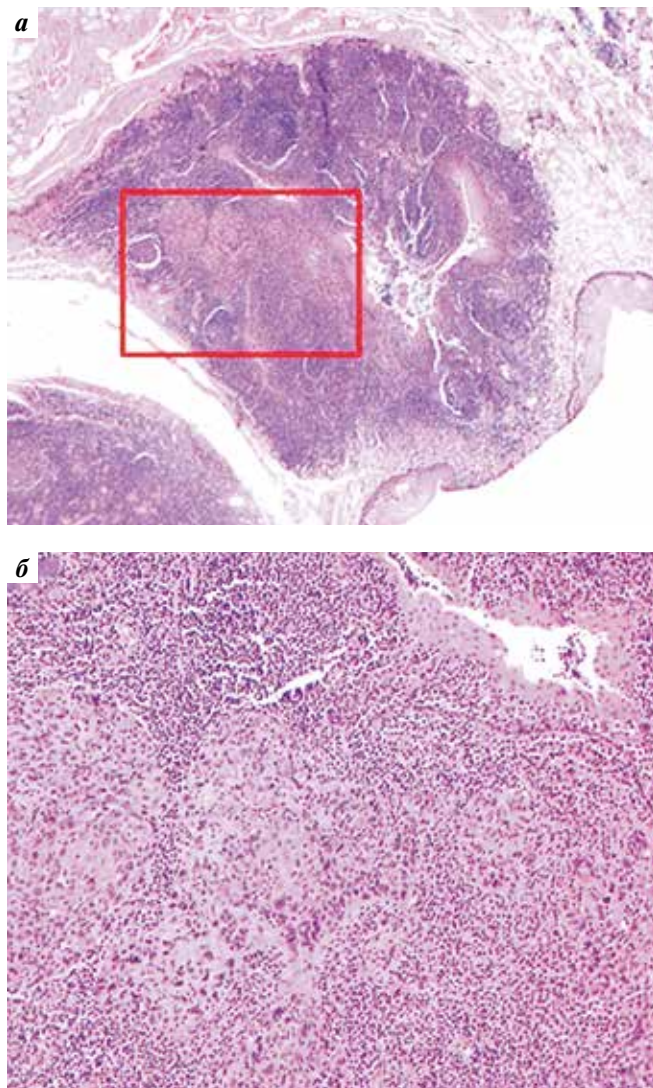


Рис. 3. Гистологическое исследование плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага в тонзиллярной складке, ассоциированного с вирусом папилломы человека: а — $\times 100$; б — $\times 200$. Небольшой первичный очаг. При низкой мощности микроскопа опухоль трудно оценить (обведена прямоугольником), она не вовлекает поверхностный эпителий. Опухолевые клетки без стромальной десмоплазии, выходят из миндалевидной складки и сливаются с окружающей лимфоидной тканью

Fig. 3. Histological examination of squamous carcinoma from an undiagnosed primary focus in the tonsillar fold associated with human papilloma virus: а — $\times 100$; б — $\times 200$. A small primary focus. With low microscope power, the tumor is difficult to assess (surrounded by rectangle), it does not involve the surface epithelium. Tumor cells are without stromal desmoplasia, they emerge from the Plica fimbriata and are fused with the surrounding lymphoid tissue

при опухолях с биологически активным ВПЧ, локализующихся в нёбных миндалинах и на основании языка. В этих областях ВПЧ поражает сетчатый эпителий складок миндалин, поскольку он имеет прерывистую базальную мембрану и содержит небольшие внутриэпителиальные кровеносные сосуды. Злокачественные опухоли, возникающие из этого эпителия, способны к раннему метастазированию и фактически не имеют генетических изменений, необходимых для проникновения в подслизистую оболочку (рис. 3) [28, 29].

Проведение иммуногистохимического исследования для выявления p16 может помочь обнаружить небольшие опухоли лимфоэпителиальной дифференцировки, которые напоминают физиологический эпителий крипты миндалины (рис. 3). Для определения первичного опухолевого очага также необходимо сотрудничество клиницистов и патологоанатомов, поскольку не всегда пациентам с метастазами из НПО без апроса лечащего врача выполняют иммуногистохимическое исследование с целью обнаружения p16.

Таким образом, p16-положительный плоскоклеточный рак с метастазами из НПО имеет благоприятный прогноз, независимо от ВПЧ-статуса опухоли. Это доказывает, что тесты, специфичные для ВПЧ, не сильно дополняют клиническую информацию, полученную в ходе исследования на p16, помогающего заподозрить первичный очаг в ротоглотке. Поскольку сейчас существуют различные схемы лечения ПРР с хорошим прогнозом, p16 может быть лучшим биомаркером для определения плоскоклеточного рака без выявленного первичного очага в связи с его нахождением в ротоглотке. Это также подтверждается данными других исследований. Так, результаты клинического исследования III фазы показали, что исследование на p16 позволяет выявить пациентов с хорошим прогнозом более точно, чем тесты на ВПЧ или p16 и ВПЧ [30].

Заключение

Таким образом, у пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком без выявленного первичного очага для нахождения первичного опухолевого очага в нёбных или язычной миндалинах необходимо определять специфический и/или суррогатный маркер ВПЧ p16.

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

1. Adelstein D.J., Ridge J.A. et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9–10, 2008, Washington, D.C. *Head Neck* 2009;31(11):1393–422. DOI: 10.1002/hed.21269
2. Fakhry C., Westra W.H., Li S. et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):261–9. DOI: 10.1093/jnci/djn01
3. Ragin C.C., Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121(8):1813–20. DOI: 10.1002/ijc.22851
4. Shiboski C.H., Schmidt B.L., Jordan R.C. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20–44 years. *Cancer* 2005;103(9):1843–9. DOI: 10.1002/cncr.20998
5. D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944–56. DOI: 10.1056/NEJMoa065497
6. D'Souza G., Agrawal Y., Halpern J. et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199(9):1263–9. DOI: 10.1086/597755
7. Schwartz S.M., Daling J.R., Doody D.R. et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(21):1626–36. DOI: 10.1093/jnci/90.21.1626
8. Termine N., Panzarella V., Falaschini S. et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). *Ann Oncol* 2008;19(10):1681–90. DOI: 10.1093/annonc/mdn37
9. Kumar B., Cordell K.G., Lee J.S. et al. EGFR, p16, HPV titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3128–37. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7662
10. Hafkamp H.C., Manni J.J., Haesevoets A. et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008;122(12):2656–64. DOI: 10.1002/ijc.23458
11. Chernock R.D., El-Mofty S.K., Thorstad W.L. et al. HPV-related nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx: utility of microscopic features in predicting patient outcome. *Head Neck Pathol* 2009;3(3):186–94. DOI: 10.1007/s12105-009-0126-1
12. Adelstein D.J. Concurrent chemoradiotherapy in the management of squamous cell cancer of the oropharynx: current standards and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(Suppl 2):S37–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.086
13. Nasman A., Attner P., Hammarstedt L. et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125(2):362–6. DOI: 10.1002/ijc.24339
14. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294–301. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4596
15. Fischer C.A., Zlobec I., Green E. et al. Is the improved prognosis of p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality? *Int J Cancer* 2010;126(5):1256–62. DOI: 10.1002/ijc.24842
16. Guo M., Gong Y., Deavers M. et al. Evaluation of a commercialized *in situ* hybridization assay for detecting human papillomavirus DNA in tissue specimens from patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):274–80. DOI: 10.1128/JCM.01299-07
17. Westra W. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head Neck Pathol* 2009;3:78–81. DOI: 10.1007/s12105-009-0100-y
18. Zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111(6):581–7. DOI: 10.1046/j.1525-1381.1999.99723.x
19. Andl T., Kahn T., Pfuhl A. et al. Etiological involvement of oncogenic human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas lacking retinoblastoma cell cycle control. *Cancer Res* 1998;58(1):5–13.
20. Munger K., Basile J.R., Duensing S. et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene* 2001;20(54):7888–98. DOI: 10.1038/sj.onc.1204860
21. Vent J., Haidle B., Wedemeyer I. et al. p16 expression in carcinoma of unknown primary: diagnostic indicator and prognostic marker. *Head Neck* 2013;35(11):1521–6. DOI: 10.1002/hed.23190
22. Lewis J.S. p16 immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2012;6(Suppl 1):S75–82. DOI: 10.1007/s12105-012-0369-0
23. Chernock R.D., Wang X., Gao G. et al. Detection and significance of human papillomavirus, CDKN2A(p16) and CDKN1A(p21) expression in squamous cell carcinoma of the larynx. *Mod Pathol* 2013;26(2):223–31. DOI: 10.1038/modpathol.2012.159
24. Beadle B.M., William W.N. Jr, McLemore M.S. et al. p16 expression in cutaneous squamous carcinomas with neck metastases: a potential pitfall in identifying unknown primaries of the head and neck. *Head Neck* 2013;35(11):1527–33. DOI: 10.1002/hed.23188
25. Chang S.Y., Keeney M., Law M. et al. (2015). Detection of human papillomavirus in non-small cell carcinoma of the lung. *Human Pathol* 2015;46(11):1592–7. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.07.012
26. Bishop J.A., Ogawa T., Chang X. et al. HPV analysis in distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36(1):142–8. DOI: 10.1097/pas.0b013e3182395c7b
27. Cianchetti M., Mancuso A., Amdur R. et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* 2009;119(12):2348–54. DOI: 10.1002/lary.20638
28. Perry M.E. The specialised structure of crypt epithelium in the human palatine tonsil and its functional significance. *J Anat* 1994;185(Pt 1):111–27.
29. Begum S., Cao D., Gillison M. et al. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5694–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0587
30. Rischin D., Young R., Fisher R. et al. Prognostic significance of HPV and p16 status in patients with oropharyngeal cancer treated on a large international phase III trial. *J Clin Oncol* 2009;28(27):4142–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.2904

Вклад авторов

К.А. Золотарев: подбор и обзор литературы по теме статьи, обработка данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;

А.М. Мудунов: проведение операций, обзор литературы по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;

Ю.В. Алымов: обзор литературы по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, научное редактирование;

О.А. Саприна: проведение операций, обзор литературы по теме статьи;

Д.А. Пешко: подбор литературы по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

K.A. Zolotarev: selection and review of literature on the topic of the article, data processing, article writing, preparation of illustrative material;

A.M. Mudunov: conducting operations, review of the literature on the topic of the article, analyzing the data obtained, article writing, editing;

Yu.V. Alymov: review of the literature on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, scientific editing;

O.A. Saprina: conducting operations, a review of the literature on the topic of the article;

D.A. Peshko: selection of literature on the topic of the article, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Золотарев / K.A. Zolotarev: <https://orcid.org/0000-0002-9015-7030>

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

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен этическим комитетом 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 research protocol was approved by the ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 01.08.2025. **Принята к публикации:** 20.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

Article submitted: 01.08.2025. **Accepted for publication:** 20.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-83-96>

Прогнозирование исходов у пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях

А.В. Березников^{1,2}, У.Л. Джулакян³, С.О. Шкитин^{1,2}, М.Д. Ефимов^{1,2}¹ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;²ООО «АльфаСтрахование — ОМС»; Россия, 115280 Москва, пр-кт Лихачева, 15, помещ. 2/6;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4**Контакты:** Максим Дмитриевич Ефимов Dr.efimow@gmail.com

Введение. Анемия является распространенным осложнением злокачественных новообразований и противоопухолевого лечения. В связи с этим большую важность имеет прогнозирование наиболее вероятных исходов у онкологических пациентов с данной патологией в отдаленном и среднеотдаленном периодах.

Цель исследования – проанализировать факторы, определяющие прогноз у пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях и разработать методический подход к прогнозированию неблагоприятных, в том числе летальных, исходов у таких больных в 3- и 5-летние периоды наблюдения.

Материалы и методы. Проведено когортное ретроспективное исследование. Выделена группа пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях, которым оказана медицинская помощь. Для оценки факторов, определяющих исход при этой патологии, больные разделены по бинарному принципу. Минимальный объем выборки определяли с помощью номограмм Альтмана. Для статистической обработки данных использовали методы непараметрической статистики (χ^2 -критерий). Оценка факторов, обуславливающих неблагоприятный прогноз у пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях, проведена путем расчета диагностического коэффициента по А. Вальду и коэффициента информативности по С. Кульбаку.

Результаты. Установлено, что наибольшую роль в формировании неблагоприятного исхода онкологических заболеваний играют сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и цирроз печени. Среди лечебных мероприятий наибольшее влияние на благоприятный исход оказывает патогенетическое лечение анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз, начатое в период проведения противоопухолевой терапии, что обуславливает увеличение частоты благоприятных исходов до 5,5 и 4,8 % в течение 3- и 5 лет соответственно.

Заключение. Разработанный нами методический подход к оценке вероятностей формирования неблагоприятных исходов у пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях можно применять для решения экспертных и клинических задач, определения риска неблагоприятного исхода и обоснования показаний для своевременного начала терапии.

Ключевые слова: анемия, злокачественное новообразование, прогноз, исход, эритропоэзстимулирующие препараты

Для цитирования: Березников А.В., Джулакян У.Л., Шкитин С.О., Ефимов М.Д. Прогнозирование исходов у пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):83–96.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-83-96>

Predicting outcomes in patients with anemia and malignant neoplasms

A.V. Bereznikov^{1,2}, H.L. Julhakyan³, S.O. Shkitin^{1,2}, M.D. Efimov^{1,2}¹Russian Biotechnological University, 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;²LLC "AlfaStrakhovanie — OMS"; room 2/6, 15 Likhacheva prospekt, Moscow 115280, Russia;³National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novy Zhykovsky Proezd, Moscow 125167, Russia**Contacts:** Maksim Dmitrievich Efimov Dr.efimow@gmail.com

Introduction. Anemia is a common complication of malignancies and anticancer treatment. In this regard, it is of great importance to predict the most likely outcomes in cancer patients with this pathology in the distant and medium periods.

Aim. To analyze the factors that determine the prognosis in patients with anemia in malignant neoplasms and develop a methodological approach to predicting adverse, including fatal, outcomes in such patients in 3- and 5-year follow-up periods.

Materials and methods. A cohort retrospective study was conducted. A group of patients with anemia in malignant neoplasms who received medical care was identified. To assess the factors that determine the outcome of this pathology, patients are divided according to the binary principle. The minimum sample size was determined using Altman nomograms. Methods of non-parametric statistics (χ^2 -criterion) were used for statistical processing of data. The assessment of factors that cause an unfavorable prognosis in patients with anemia in malignant neoplasms was carried out by calculating the diagnostic coefficient according to A. Wald and the informative coefficient according to S. Kulbak.

Results. It was found that the greatest role in formation of an unfavorable outcome of cancer is played by cardiovascular diseases, diabetes mellitus and cirrhosis of the liver. Among the therapeutic measures, the pathogenetic treatment of anemia with drugs that stimulate erythropoiesis, started during the period of antitumor therapy, has the greatest effect on the favorable outcome, which causes an increase in frequency of favorable outcomes to 5.5 and 4.8 % over 3 and 5 years, respectively.

Conclusion. The methodological approach developed by us to assess probabilities of formation of adverse outcomes in patients with anemia in malignant neoplasms can be used to solve expert and clinical problems, determination the risk of an unfavorable outcome and justification the indications for the timely start of therapy.

Keywords: anemia, malignant neoplasm, prognosis, outcome, erythropoiesis-stimulating drugs

For citation: Bereznikov A.V., Julhakyann H.L., Shkitin S.O., Efimov M.D. Predicting outcomes in patients with anemia and malignant neoplasms. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):83–96. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-83-96>

Введение

Анемия — распространенное осложнение злокачественных новообразований (ЗНО), которое негативно влияет на продолжительность и качество жизни онкологических пациентов и снижает эффективность противоопухолевого лечения [1]. В патогенетическом аспекте анемия является следствием угнетения эритроцитарного роста в костном мозге опухолью, дефицита железа при кровопотере и нарушении феррокинетики, а также ятрогении — миелотоксического воздействия противоопухолевых лекарственных препаратов [2]. С одной стороны, прогностически неблагоприятные исходы анемии при ЗНО определяются степенью ее выраженности, т.е. гипоксемией, а также гипоксией и ишемией органов и тканей, снижением устойчивости организма к инфекционным агентам [3]. С другой стороны, изначальное состояние онкологического больного и нежелательные явления, возникающие на фоне противоопухолевой терапии, еще в большей степени ослабляют защитные функции организма [4]. Таким образом, мультикаузальность анемии вызывает трудности в теоретическом прогнозировании наиболее вероятного исхода заболевания и обуславливает актуальность изучения эффективности различных способов лечения с точки зрения их влияния на выживаемость и затраты системы здравоохранения.

Особенностью статистического учета неблагоприятных, в том числе летальных, исходов у пациентов с анемией, развившейся на фоне ЗНО, является их соотносимость с опухолями как причинным фактором. Это обуславливает негативное влияние данной патологии на целевые значения национального проекта «Про-

должительная и активная жизнь» (федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями»).

Согласно данным Росстата ЗНО продолжают оставаться одной из ведущих причин преждевременной смертности населения нашей страны [5]. Истинные причины смерти онкологических больных с сопутствующими заболеваниями при современном состоянии медицинской помощи далеко не всегда связаны непосредственно с распадом опухоли, метастазами в жизненно важных органах и кахексией. Чаще всего причинами смерти пациентов групп риска являются осложнения, в том числе обусловленные кардио-, гастро-, гепато-, нефротоксичностью противоопухолевого лечения, а также анемия при ЗНО.

Цель исследования — проанализировать факторы, определяющие прогноз у пациентов с анемией при ЗНО и разработать методический подход к прогнозированию неблагоприятных, в том числе летальных, исходов у таких больных в 3- и 5-летние периоды наблюдения.

Для достижения этой цели поставлены следующие задачи:

- установить факторы (предикторы), определяющие неблагоприятный прогноз для жизни пациентов с анемией при ЗНО;
- оценить степень влияния выявленных факторов на формирование неблагоприятного, в том числе летального, исхода;
- оценить степень влияния совокупности предикторов на формирование неблагоприятного, в том числе летального, исхода;
- разработать методический подход к прогнозированию исходов у пациентов с анемией при ЗНО.

Материалы и методы

Проанализированы документация по оказанию медицинской помощи пациентам с анемией при ЗНО и реестр счетов на оплату услуг медицинских работников по обязательному медицинскому страхованию (ОМС). Предметом исследования явились факторы, определяющие неблагоприятный исход у пациентов с данной патологией.

Проведено когортное ретроспективное исследование. Из генеральной совокупности выделена группа пациентов с анемией при ЗНО, которым оказана медицинская помощь (из базы страховых случаев страховой медицинской организации ООО «АльфаСтрахование — ОМС»). Период наблюдения составил 5 лет: с 2019 по 2024 г.

В исследовании оценивали среднеотдаленные и отдаленные исходы в сроки 3 и 5 лет после установления диагноза «анемия при ЗНО» соответственно. Начальная точка исследования — с января 2019 г. по декабрь 2019 г., промежуточная и конечная точки — через 36 и 60 мес после начальной точки исследования соответственно.

Для формирования группы пациентов использованы критерии включения и исключения. К критериям включения отнесены:

- возраст пациентов от 18 до 60 лет;
- наличие впервые установленного диагноза ЗНО (код заболевания по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) C00–C81);
- наличие установленного диагноза «анемия при ЗНО» (код заболевания по МКБ-10 D63.0);
- назначение в I квартале 2020 г. лекарственной противоопухолевой терапии по поводу ЗНО;
- непрерывность страхования в одной страховой медицинской организации, осуществляющей деятельность в сфере ОМС;
- проведение экспертизы качества медицинской помощи по случаям оказания онкологической и гематологической помощи в течение периода наблюдения.

Критерии исключения из исследования:

- нарушения при установлении диагнозов ЗНО и «анемия при ЗНО», ненадлежащее качество противоопухолевой терапии, выявленные в ходе экспертизы качества медицинской помощи;
- наличие анемии любой этиологии в анамнезе в период ранее 1 года до момента установления диагноза ЗНО;
- наличие хотя бы одного эпизода коронавирусной инфекции в периоде наблюдения.

Генеральная совокупность пациентов с анемией при ЗНО, застрахованных в ООО «АльфаСтрахование — ОМС» в 2019 г., составила 2054 человека (с учетом величины страхового поля можно экстраполировать данные на Российскую Федерацию: ~20,5 тыс. человек).

Критериям включения и исключения удовлетворял 1551 пациент из генеральной совокупности.

Для оценки факторов, определяющих исход у пациентов с анемией при ЗНО, больные разделены по бинарному принципу (подгруппы с благоприятным и неблагоприятным исходами). При этом под неблагоприятным исходом понималось недостижение запланированного результата лечения: смерть пациента, прогрессирование имеющегося заболевания, возникновение нового заболевания вследствие осложнений анемии при ЗНО, рецидив ЗНО, возникновение осложнений противоопухолевой терапии, обусловленных кардио-, нефро-, гастро-, гепатотоксичностью). Всего в исследование включены 14 336 случаев оказания медицинской помощи 1551 пациенту:

- при 3-летнем периоде наблюдения — 525 (33,8 %) пациентов с благоприятным и 1026 (66,2 %) пациентов с неблагоприятным исходами;
- при 5-летнем периоде наблюдения — 302 (19,5 %) пациента с благоприятным и 1249 (80,5 %) пациентов с неблагоприятным исходами.

Подгруппы благоприятного и неблагоприятного исходов сопоставимы по критериям включения и исключения. В исследование вошли 1360 (87,7 %) пациентов с анемией легкой степени, 138 (8,9 %) — с анемией среднетяжелой (умеренной) степени, 53 (3,4 %) — с анемией тяжелой степени.

Минимальный объем выборки определяли с помощью номограмм Альтмана. Для статистической обработки данных использовали методы непараметрической статистики (χ^2 -критерий). Оценка факторов, определяющих неблагоприятный прогноз для жизни пациентов с анемией при ЗНО, проведена путем расчета диагностического коэффициента по А. Вальду и коэффициента информативности по С. Кульбаку (J) [6].

Для анализа сочетанного влияния нескольких факторов на исход рассчитывали показатель накопленной информативности (J_n) путем сложения показателей информативности каждого из наличествующих факторов.

Результаты

Исследование проведено в 4 этапа в соответствии с очередностью решения поставленных задач.

На 1-м этапе установлены факторы, определяющие исход анемии при ЗНО по данным проведенного обзора литературы. Оценивали:

- стадию ЗНО;
- степень тяжести анемии при ЗНО;
- изначальное состояние организма пациента (наличие и тяжесть течения сопутствующих и конкурирующих заболеваний);
- лечение анемии при ЗНО по схемам, описанным в клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях» [7].

Поскольку из исследования исключены все случаи ненадлежащего оказания онкологической помощи (эксперты качества медицинской помощи во всех исследуемых случаях признали противоопухолевую терапию надлежащей), то качество противоопухолевого лечения не оценивалось.

На 2-м этапе исследования проведен расчет встречаемости отобранных факторов (предикторов благоприятного и неблагоприятного исходов), а также диагностического коэффициента по А. Вальду и коэффициента информативности по С. Кульбаку в сроки 3 и 5 лет (табл. 1) по каждому из них. Чем выше уровень информативности, тем выше влияние оцениваемого фактора на исход. Различия в значениях этих показателей по всем факторам были статистически значимыми ($p < 0,05$).

На 3-м этапе исследования мы оценили силу совокупного влияния нескольких предикторов на исход. Это важно для установления причинно-следственных связей, выбора дальнейшей тактики ведения пациентов, а также необходимо для проведения экспертиз качества медицинской помощи для определения ведущего фактора, обуславливающего неблагоприятный, в том числе летальный, исход [8].

При анализе степени совокупного влияния на исход сразу нескольких факторов необходимо учитывать, что в таком случае показатели информативности (J) необходимо складывать. Получается показатель $J_{\text{н}}$. Он вычисляется по формуле:

$$J_{\text{н}} = (J_1 + \dots + J_n).$$

Таким образом, для каждого случая оказания медицинской помощи мы определили 2 ключевых показателя — $J_{\text{н}}$ предикторов и исход анемии при ЗНО — за периоды наблюдения.

Если пациенту с ЗНО назначалось лечение анемии несколькими лекарственными препаратами, то для расчета $J_{\text{н}}$ использовали значение J одного из них — с наименьшим показателем информативности.

Мы разделили больных с различными показателями вероятности формирования неблагоприятных исходов за 3- и 5-летние периоды на группы наблюдения в зависимости от $J_{\text{н}}$. Для этого использовали метод бинарной логистической регрессии.

В табл. 2 представлены диапазоны значений $J_{\text{н}}$ предикторов, которые определяют различную вероятность формирования неблагоприятного исхода (т. е. определяют прогноз заболевания). Для определения границ неблагоприятных исходов расчет границ показателей $J_{\text{н}}$ проведен методом бинарной логистической регрессии (для статистической значимости 95 %).

Приведем пример расчета вероятности формирования неблагоприятного исхода. Пациенту с ЗНО II стадии (для 3-летнего периода наблюдения $J_1 = 0,287$)

и анемией средней степени тяжести ($J_2 = 1,765$) в период госпитализации с проведением противоопухолевой терапии назначена схема лечения анемии с использованием препаратов железа ($J_3 = 1,960$). Согласно данным, представленным в табл. 1, $J_{\text{н}}$ предикторов рассчитывался следующим образом:

$$J_{\text{н}} = 0,287 + 1,765 + 1,960 = 4,012.$$

Согласно данным, приведенным в табл. 2, вероятность формирования неблагоприятного исхода в течение 3 лет составляет 61–80 % (4,012 входит в интервал 2,199–6,866).

Вероятность неблагоприятного исхода в 5-летнем периоде наблюдения рассчитывалась, исходя из значений информативности тех же предикторов в соответствии с данными, представленными в табл. 1:

$$J_{\text{н}} = 1,793 + 4,465 + 4,136 = 10,394.$$

Согласно данным, приведенным в табл. 2, вероятность формирования неблагоприятного исхода в течение 5 лет определяется более чем в 80 % случаев (10,394 > 9,750).

Назначение эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) в 3-летней перспективе (на примере схем лечения с использованием эпоэтина альфа — $J = (-)0,168$) вместо препаратов железа ($J = 1,960$) приведет к снижению $J_{\text{н}}$:

$$J_{\text{н}} = 4,012 - 1,960 \pm 0,168 = 1,884.$$

В этом случае пациент перейдет из группы выше среднего риска вероятности формирования неблагоприятного исхода (риск от 61 до 80 %) в группу среднего риска (риск от 41 до 60 %) (1,884 входит в интервал 0,818–2,198).

В соответствии с аналогичными расчетами для 5-летней перспективы ($J_{\text{н}} = 7,928$) можно спрогнозировать снижение вероятности неблагоприятного исхода до 61–80 %.

Для проверки прогностической значимости расчета $J_{\text{н}}$ мы использовали рандомизированную выборку из 200 пациентов с анемией при ЗНО, у которых заранее был известен исход в 3- и 5-летних периодах наблюдения (табл. 3).

Для условных интервалов вероятности формирования неблагоприятного исхода фактические значения показателей $J_{\text{н}}$ укладывались в 25 % средних величин (37,5 %; 62,5 %).

Таким образом, данная методика с высокой вероятностью позволяет прогнозировать исход заболевания в зависимости от различных вариантов сочетания предикторов. В этом случае применение математического моделирования становится возможным для предсказания наиболее вероятных вариантов исходов анемии

Таблица 1. Основные предикторы формирования благоприятного/неблагоприятного исхода анемии при злокачественных новообразованиях
Table 1. The main predictors of the formation of favorable/unfavorable anemia and malignant neoplasms outcome

Предиктор благоприятного/неблагоприятного исхода Estimated predictor of favorable/unfavorable outcome	3-летний период наблюдения 3-year follow-up period				5-летний период наблюдения 5-year follow-up period			
	Благоприятный исход, число пациентов, n (%) Favorable outcome, number of patients, n (%)	Неблагоприятный исход, число пациентов, n (%) Unfavorable outcome, number of patients, n (%)	Значение диагностического коэффициента по А. Вальду Value of the diagnostic coefficient according to A. Wald	Значение коэффициента информативности по С. Кульбаку Value of the coefficient of informativeness according to S. Kulbak (J)	Благоприятный исход, число пациентов, n (%) Favorable outcome, number of patients, n (%)	Неблагоприятный исход, число пациентов, n (%) Unfavorable outcome, number of patients, n (%)	Значение диагностического коэффициента по А. Вальду Value of the diagnostic coefficient according to A. Wald	Значение коэффициента информативности по С. Кульбаку (J) Value of the coefficient of informativeness according to S. Kulbak (J)
Лечение анемии в период госпитализации пациента с проведением противоопухолевой терапии: Anemia treatment was initiated during the patient's hospitalization with antitumor therapy: схема лечения с препаратами железа treatment regimen with iron preparations was applied дарбэпоэтин альфа в дозе 2,25 мкг/кг в 1-й день (1 раз в неделю), в дозе 500 мкг в 1-й день (1 раз в 3 нед) darbepoetin alfa at a dose of 2.25 mcg/kg on day 1 (1 time per week), at a dose of 500 mcg on day 1 (1 time per 3 weeks) эпоэтин бета в дозе 30 000 МЕ в 1-й день epoetin beta at 30,000 IU on day 1 эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ в 1-й день, или в дозе 150 МЕ/кг в 1–3-й дни, или в дозе 12 000 МЕ в 1–3-й дни epoetin alfa at 40,000 IU on day 1, or 150 IU/kg on days 1–3, or 12,000 IU on days 1–3 заместительные трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови transfusions of erythrocyte-containing blood components were performed	36 (18,9)	154 (81,1)	6,312	1,960	17 (8,9)	173 (91,1)	10,076	4,136
	93 (53,4)	81 (46,6)	–0,600	–0,021	56 (32,2)	118 (67,8)	3,237	0,577
	82 (55,8)	65 (44,2)	–1,009	–0,058	50 (34,0)	97 (66,0)	2,878	0,460
	101 (59,8)	68 (40,2)	–1,718	–0,168	64 (37,9)	105 (62,1)	2,150	0,261
	8 (20,0)	32 (80,0)	6,021	1,806	4 (10,0)	36 (90,0)	9,542	3,817

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

	3-летний период наблюдения 3-year follow-up period				5-летний период наблюдения 5-year follow-up period			
	Благоприят- ный исход, число паци- ентов, n (%) Favorable outcome, number of patients, n (%)	Неблагопри- ятный исход, число паци- ентов, n (%) Unfavorable outcome, number of patients, n (%)	Значение диагностиче- ского коэффи- циента по А. Вальду Value of the diagnostic coefficient according to A. Wald	Значение коэффициента информативно- сти по С. Кульба- ку (J) Value of the coefficient of informativeness according to S. Kulbak (J)	Благоприят- ный исход, число паци- ентов, n (%) Favorable outcome, number of patients, n (%)	Неблагопри- ятный исход, число паци- ентов, n (%) Unfavorable outcome, number of patients, n (%)	Значение диагностиче- ского коэффи- циента по А. Вальду Value of the diagnostic coefficient according to A. Wald	Значение коэффициента информативно- сти по С. Куль- баку (J) Value of the coefficient of informativeness according to S. Kulbak (J)
Предиктор благоприятного/неблаго- приятного исхода Estimated predictor of favorable/unfavorable outcome								
Лечение анемии после завершения госпитализации пациента с проведе- нием противоопухолевой терапии: Treatment of anemia after the completion of the patient's hospitalization with antitumor therapy: схема лечения с препаратами железа was applied дарбэпоэтин альфа в дозе 2,25 мкг/кг в 1-й день (1 раз в неделю), в дозе 500 мкг в 1-й день (1 раз в 3 нед) darbepoetin alfa at a dose of 2.25 mcg/kg on day 1 (1 time per week), at a dose of 500 mcg on day 1 (1 time per 3 weeks) эпоэтин бета в дозе 30 000 МЕ в 1-й день epoetin beta at 30,000 IU on day 1 эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ в 1-й день, или в дозе 150 МЕ/кг в 1–3-й дни, или в дозе 12 000 МЕ в 1–3-й дни epoetin alfa at 40,000 IU on day 1, or 150 IU/kg on days 1–3, or 12,000 IU on days 1–3 заместительные трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови transfusions of erythrocyte-containing blood components were performed	53 (18,8)	229 (81,2)	6,356	1,983	26 (9,2)	256 (90,8)	9,933	4,051
	58 (29,3)	140 (70,7)	3,827	0,792	29 (14,6)	169 (85,4)	7,655	2,706
	37 (26,4)	103 (73,6)	4,446	1,048	17 (12,1)	123 (87,9)	8,595	3,254
	52 (32,1)	110 (67,9)	3,254	0,582	34 (21,0)	128 (79,0)	5,757	1,670
	3 (14,3)	18 (85,7)	7,782	2,779	2 (9,5)	19 (90,5)	9,777	3,957
Отсутствие лечения анемии Lack of treatment for anemia	2 (6,9)	27 (93,1)	11,303	4,872	3 (8,8)	31 (91,2)	10,142	4,176

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

	3-летний период наблюдения 3-year follow-up period				5-летний период наблюдения 5-year follow-up period			
	Благоприятный исход, число пациентов, n (%) Favorable outcome, number of patients, n (%)	Неблагоприятный исход, число пациентов, n (%) Unfavorable outcome, number of patients, n (%)	Значение диагностического коэффициента по А. Вальду Value of the diagnostic coefficient according to A. Wald	Значение коэффициента информативности по С. Кулбаку Value of the coefficient of informativeness according to S. Kulbak (J)	Благоприятный исход, число пациентов, n (%) Favorable outcome, number of patients, n (%)	Неблагоприятный исход, число пациентов, n (%) Unfavorable outcome, number of patients, n (%)	Значение диагностического коэффициента по А. Вальду Value of the diagnostic coefficient according to A. Wald	Значение коэффициента информативности по С. Кулбаку Value of the coefficient of informativeness according to S. Kulbak (J)
Предиктор благоприятного/неблагоприятного исхода Estimated predictor of favorable/unfavorable outcome								
Стадия заболевания на момент начала противоопухолевой терапии: Stage of malignant neoplasm at the time of initiation of antitumor therapy:	I	231 (49,0)	240 (51,0)	0,166	0,002	157 (33,3)	314 (66,7)	0,502
	II	245 (37,3)	412 (62,7)	2,257	0,287	132 (20,1)	525 (79,9)	1,793
	III	43 (18,6)	188 (81,4)	6,407	2,011	11 (4,8)	220 (95,2)	5,886
	IV	6 (3,1)	186 (96,9)	14,914	6,991	2 (1,0)	190 (99,0)	9,683
Степень тяжести анемии: Severity of anemia:	легкая mild	493 (36,3)	867 (63,8)	2,452	0,337	290 (21,3)	1070 (78,7)	1,626
	среднетяжелая moderate	28 (20,3)	110 (79,7)	5,942	1,765	11 (8,0)	127 (92,0)	4,465
	тяжелая severe	4 (7,5)	49 (92,5)	10,881	4,619	1 (1,9)	52 (98,1)	8,256
Конкурирующие и сопутствующие заболевания и состояния, потребовавшие оказания специализированной медицинской помощи: Competing and concomitant diseases and conditions that required specialized medical care:	ишемическая болезнь сердца coronary heart disease	268 (26,3)	752 (73,7)	4,481	1,063	155 (14,7)	903 (85,3)	2,706
	артериальная гипертензия arterial hypertension	321 (30,2)	742 (69,8)	3,639	0,721	175 (16,1)	915 (83,9)	2,439
	хроническая сердечная недостаточность chronic heart failure	165 (23,7)	531 (76,3)	5,076	1,335	95 (13,1)	630 (86,9)	3,031
	цереброваскулярные заболевания cerebrovascular diseases	145 (24,0)	460 (76,0)	5,014	1,305	72 (11,3)	568 (88,8)	3,476

Окончание табл. 1
The end of table 1

Предиктор благоприятного/неблагоприятного исхода Estimated predictor of favorable/unfavorable outcome	3-летний период наблюдения 3-year follow-up period				5-летний период наблюдения 5-year follow-up period			
	Благоприятный исход, число пациентов, n (%) Favorable outcome, number of patients, n (%)	Неблагоприятный исход, число пациентов, n (%) Unfavorable outcome, number of patients, n (%)	Значение диагностического коэффициента по А. Вальду Value of the diagnostic coefficient according to A. Wald	Значение коэффициента информативности по С. Кульбаку Value of the coefficient of informativeness according to S. Kulbak (J)	Благоприятный исход, число пациентов, n (%) Favorable outcome, number of patients, n (%)	Неблагоприятный исход, число пациентов, n (%) Unfavorable outcome, number of patients, n (%)	Значение диагностического коэффициента по А. Вальду Value of the diagnostic coefficient according to A. Wald	Значение коэффициента информативности по С. Кульбаку Value of the coefficient of informativeness according to S. Kulbak (J)
хроническая обструктивная болезнь легких chronic obstructive pulmonary disease бронхиальная астма bronchial asthma сахарный диабет diabetes mellitus хроническая болезнь почек с хронической почечной недостаточностью chronic kidney disease with chronic renal failure язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки peptic ulcer of the stomach and/or duodenum цирроз печени cirrhosis of the liver тромбоцитопения thrombocytopenia	61 (35,1)	113 (64,9)	2,677	0,400	33 (18,1)	149 (81,9)	6,547	2,086
	34 (47,2)	38 (52,8)	0,483	0,013	26 (36,1)	46 (63,9)	2,478	0,344
	67 (25,6)	195 (74,4)	4,640	1,133	31 (11,5)	239 (88,5)	8,870	3,417
	13 (18,6)	57 (81,4)	6,419	2,017	6 (7,7)	72 (92,3)	10,792	4,566
	38 (23,2)	126 (76,8)	5,206	1,397	24 (13,4)	155 (86,6)	8,101	2,964
Другие предикторы: Other predictors: наличие менструаций в периоде наблюдения presence of menstruation during the observation period регулярное применение варфарина regular use of warfarin острая кровопотеря в периоде наблюдения acute blood loss during the observation period	6 (8,7)	63 (91,3)	10,212	4,218	2 (2,8)	69 (97,2)	15,378	7,256
	6 (6,6)	85 (93,4)	11,513	4,997	4 (4,2)	91 (95,8)	13,570	6,214
	333 (47,7)	365 (52,3)	0,398	0,009	205 (34,4)	391 (65,6)	2,804	0,438
	7 (20,0)	28 (80,0)	6,021	1,806	3 (8,6)	32 (91,4)	10,280	4,259
	3 (15,0)	17 (85,0)	7,533	2,637	2 (7,4)	25 (92,6)	10,969	4,672

Таблица 2. Числовые границы показателей вероятности формирования неблагоприятного исхода при различных значениях показателя накопленной информативности (J_n) совокупности предикторов**Table 2.** Numerical boundaries of indicators of the probability of an unfavorable outcome for different values of the indicator of the accumulated informativeness (J_n) of the predictor set

Вероятность формирования неблагоприятного исхода, % Probability interval for the formation of an unfavorable outcome, %	J_n	
	3-летний период наблюдения 3-year follow-up period	5-летний период наблюдения 5-year follow-up period
≤40 (риск ниже среднего) ≤40 (lower-than-average risk)	<0,818	<0,982
41–60 (средний риск) 41–60 (average risk)	0,818–2,198	0,982–4,105
61–80 (риске выше среднего) 61–80 (higher than average risk)	2,199–6,866	4,106–9,749
>80 (высокий риск) >80 (high risk)	≤6,867	≤9,750

Таблица 3. Результаты оценки совпадения фактического исхода анемии с прогнозируемым при злокачественных новообразованиях**Table 3.** Evaluation results of the coincidence of the actual with the predicted outcome of anemia in case of hypertension

Вероятность формирования неблагоприятного исхода, % Probability interval for the formation of an unfavorable outcome, %	3-летний период наблюдения 3-year follow-up period		5-летний период наблюдения 5-year follow-up period	
	Расчетное значение показателя J_n Calculated value of the J_n indicator	Фактическое значение показателя J_n Actual value of the J_n indicator	Расчетное значение показателя J_n Calculated value of the J_n indicator	Фактическое значение показателя J_n Actual value of the J_n indicator
≤40	<0,818	0,603	<2,982	2,434
41–60	0,818–1,915	1,552	2,982–5,605	4,487
61–80	1,916–6,866	5,004	5,606–10,749	8,199
>80	≤6,867	9,270	≤10,750	16,095

Примечание. J_n — накопленная информативность.Note. J_n — accumulated informativeness.

при ЗНО с точностью до 95,5 и 95 % для 3- и 5-летних периодов наблюдения соответственно.

На 4-м этапе исследования стало возможным сформировать методический подход к прогнозированию исходов у пациентов с анемией при ЗНО. Он включает следующую последовательность действий лечащего врача (онколога, гематолога, терапевта, врача общей практики):

- 1) оценка наличия предикторов благоприятного/неблагоприятного исхода (см. табл. 1);
- 2) расчет J_n имеющихся предикторов (суммирование показателей информативности предикторов с учетом знаков вещественных чисел);

3) соотнесение полученного значения J_n предикторов с числовыми границами показателей вероятности формирования неблагоприятного исхода (см. табл. 2);

4) внесение предложений по изменению тактики ведения пациента на мультидисциплинарный консилиум врачей-специалистов по профилю хронических заболеваний для улучшения прогноза — путем коррекции факторов неблагоприятного исхода.

Обсуждение

Формирование неблагоприятных, в том числе летальных, исходов у пациентов с анемией при ЗНО

может осуществляться по патогенетическим векторам, связанным с прогрессированием как ЗНО, так и гипоксии и ишемии жизненно важных органов, т. е. через формирование органной недостаточности.

Наличие сопутствующих хронических заболеваний у пациентов определяет патогенетический сценарий развития жизнеугрожающих осложнений, что дает возможность применять сценарный подход к прогнозированию неблагоприятных исходов [9]. Это важно для оценки необходимости интенсификации лечения: определения сроков начала лечения анемии, в том числе совместно с проведением противоопухолевой терапии, а также для установления оптимальной периодичности диспансерного наблюдения, необходимости консультаций и консилиумов врачей-специалистов.

В системе менеджмента качества представляется важным снизить вероятность формирования неблагоприятного, в том числе летального, исхода не менее чем на 20 % в 3-летней и не менее чем на 10 % — в 5-летней перспективах [10].

Среди предпринимаемых мер по управлению качеством медицинской помощи — изменение тактики лечения анемии. Например, прогностически более благоприятно:

- назначение ЭСП, чем препаратов железа или переливание компонентов крови;
- лечение анемии в период госпитализации пациента с проведением противоопухолевой терапии, чем после ее завершения;
- применение схемы лечения с эпоэтином альфа, чем схем с дарбэпоэтином альфа и эпоэтином бета.

Улучшению прогноза может способствовать назначение схемы лечения с ЭСП уже в период госпитализации пациента параллельно с проведением противоопухолевой терапии. В таком случае вероятность неблагоприятного исхода снизится. Так, для схемы лечения с эпоэтином альфа:

- если лечение анемии при ЗНО начато в период госпитализации пациента с проведением противоопухолевой терапии, то информативность $J_1 = (-)0,168$;
- если лечение анемии начато после завершения госпитализации пациента с проведением противоопухолевой терапии, то информативность $J_2 = 0,582$ ($J_2 - J_1 = 0,582 - (-)0,168 = 0,750$).

Для улучшения прогноза консилиум может принять решение об интенсификации лечения заболеваний — предикторов неблагоприятного исхода. Указанные мероприятия по управлению качеством медицинской помощи снизят значение $J_{\text{н}}$ предикторов, что позволит повысить шансы на благоприятный исход.

У пациентов с тяжелой анемией своевременность начала лечения имеет прогностически большее значение ($J_{\text{н}} = 0,750 + 5,102$), чем у пациентов с анемией средней ($J_{\text{н}} = 0,750 + 1,507$) и легкой ($J_{\text{н}} = 0,750 + 0,213$) тяжести (табл. 4). В табл. 5 представлены усредненные

значения $J_{\text{н}}$ (с учетом показателей информативности всех оцениваемых параметров) в зависимости от степени тяжести анемии и примененных методов лечения, а в табл. 4 — фактические значения частоты реализации неблагоприятного исхода.

Согласно данным, приведенным в табл. 4, частота неблагоприятных исходов при анемии средней степени тяжести уменьшается в зависимости от момента начала лечения: если оно начато в период проведения противоопухолевой терапии, то это повышает шансы на благоприятный исход на 4,1–5,5 % при 3-летнем периоде наблюдения и на 3,5–4,8 % при 5-летнем периоде наблюдения при использовании схем лечения с ЭСП по сравнению с терапией анемии после завершения противоопухолевого лечения.

В наибольшей степени риск неблагоприятного исхода снижается при применении схемы лечения анемии с эпоэтином альфа: если оно начато в период госпитализации пациента с проведением противоопухолевой терапии, то неблагоприятный исход в 3- и 5-летних периодах наблюдения возникает в 66,1 и 79,5 % случаев соответственно. При таком лечении риск неблагоприятных, в том числе летальных, исходов в сроки 3 и 5 лет ниже на 15,3 и 12,8 % соответственно, чем при использовании схемы лечения с препаратами железа, и на 13,8 и 12,5 % соответственно, чем при назначении заместительных трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови.

Значительные различия в прогностических показателях между группами ЭСП и препаратов железа и заместительных трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови связаны с фармакодинамическими особенностями назначаемых в каждом случае препаратов. Так, у пациентов с анемией при ЗНО с угнетенным эритропоэзом применение ЭСП обусловлено патогенетически и способствует прерыванию вектора патологического процесса. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание гемоглобина без переливания донорских эритроцитов [11].

Гемотрансфузии в большинстве случаев показаны при острых кровопотерях при обширных хирургических вмешательствах, т. е. при острых постгеморрагических анемиях, и не должны входить в рутинную практику медицинских организаций. Переливание донорских эритроцитов при анемии непостгеморрагического генеза является неэффективным, кратковременным и симптоматическим лечением, что обуславливает возникновение дополнительных рисков для здоровья пациентов, связанных с самой процедурой переливания компонентов крови, а это не отвечает требованиям безопасности медицинской деятельности [12].

Назначать препараты железа целесообразно в дополнение к ЭСП и только при анемии смешанной этиологии — в таком случае дефицит железа у пациента

Таблица 4. Фактические значения частоты реализации неблагоприятного исхода, %
Table 4. Actual values of the frequency of realization of an unfavorable outcome, %

Лечение Treatment	3-летний период наблюдения 3-year follow-up period			5-летний период наблюдения 5-year follow-up period		
	Легкая анемия Mild anemia	Среднетяжелая анемия Moderate anemia	Тяжелая анемия Severe anemia	Легкая анемия Mild anemia	Среднетяжелая анемия Moderate anemia	Тяжелая анемия Severe anemia
Лечение начато в период госпитализации пациента с проведением противоопухолевой терапии: Anemia treatment was initiated during the patient's hospitalization with antitumor therapy: схема лечения с препаратами железа treatment regimen with iron preparations was applied дарбэпоэтин альфа в дозе 2,25 мкг/кг в 1-й день (1 раз в неделю), в дозе 500 мкг в 1-й день (1 раз в 3 нед) darbepoetin alfa at a dose of 2.25 mcg/kg on day 1 (1 time per week), at a dose of 500 mcg on day 1 (1 time per 3 weeks) эпоэтин бета в дозе 30 000 МЕ в 1-й день epoetin beta at 30,000 IU on day 1 эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ в 1-й день, или в дозе 150 МЕ/кг в 1–3-й дни, или в дозе 12 000 МЕ в 1–3-й дни epoetin alfa at 40,000 IU on day 1, or 150 IU/kg on days 1–3, or 12,000 IU on days 1–3 заместительные трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови replacement transfusions of erythrocyte-containing blood components were performed	68,2	76,2	94,1	77,3	89,7	100,0
	61,5	67,0	88,1	64,8	80,9	93,9
	61,2	66,8	87,8	64,6	80,7	93,6
	60,5	66,1	87,2	64,1	79,5	92,9
	67,9	75,2	93,5	75,9	89,4	100,0
Лечение начато после завершения госпитализации пациента с проведением противоопухолевой терапии: Anemia treatment is started after the completion of the patient's hospitalization with antitumor therapy: схема лечения с препаратами железа treatment regimen with iron preparations was applied дарбэпоэтин альфа в дозе 2,25 мкг/кг в 1-й день (1 раз в неделю), в дозе 500 мкг в 1-й день (1 раз в 3 нед) darbepoetin alfa at a dose of 2.25 mcg/kg on day 1 (1 time per week), at a dose of 500 mcg on day 1 (1 time per 3 weeks) эпоэтин бета в дозе 30 000 МЕ в 1-й день epoetin beta at 30,000 IU on day 1 эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ в 1-й день, или в дозе 150 МЕ/кг в 1–3-й дни, или в дозе 12 000 МЕ в 1–3-й дни epoetin alfa at 40,000 IU on day 1, or 150 IU/kg on days 1–3, or 12,000 IU on days 1–3 заместительные трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови replacement transfusions of erythrocyte-containing blood components were performed	68,4	76,4	94,3	77,3	91,2	100,0
	64,2	70,2	91,1	71,2	83,8	100,0
	64,8	70,5	91,3	75,0	84,6	100,0
	62,9	68,8	89,8	69,0	82,8	99,4
	71,0	80,6	95,6	77,3	91,1	100,0
Отсутствие лечения анемии Lack of treatment for anemia	82,3	88,1	100,0	79,8	100,0	100,0

Таблица 5. Усредненные значения вероятности формирования неблагоприятного исхода у пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях в зависимости от степени тяжести анемии и методов ее лечения анемии, %

Table 5. Average values of the probability of an unfavorable outcome in patients with anemia in case of hypertension, depending on the severity and treatment methods used for anemia, %

Лечение Treatment	3-летний период наблюдения 3-year follow-up period			5-летний период наблюдения 5-year follow-up period		
	Легкая анемия Mild anemia	Среднетяжелая анемия Moderate anemia	Тяжелая анемия Severe anemia	Легкая анемия Mild anemia	Среднетяжелая анемия Moderate anemia	Тяжелая анемия Severe anemia
Лечение начато в период госпитализации пациента с проведением противоопухолевой терапии: Anemia treatment was initiated during the patient's hospitalization with antitumor therapy: схема лечения с препаратами железа treatment regimen with iron preparations was applied дарбэпоэтин альфа в дозе 2,25 мкг/кг в 1-й день (1 раз в неделю), в дозе 500 мкг в 1-й день (1 раз в 3 нед) darbepoetin alfa at a dose of 2.25 mcg/kg on day 1 (1 time per week), at a dose of 500 mcg on day 1 (1 time per 3 weeks) эпоэтин бета в дозе 30 000 МЕ в 1-й день epoetin beta at 30,000 IU on day 1 эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ в 1-й день, или в дозе 150 МЕ/кг в 1-3-й дни, или в дозе 12 000 МЕ в 1-3-й дни epoetin alfa at 40,000 IU on day 1, or 150 IU/kg on days 1-3, or 12,000 IU on days 1-3 заместительные трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови replacement transfusions of erythrocyte-containing blood components were performed	4,273	5,967	10,962	8,759	13,233	17,413
	2,292	3,986	8,981	5,200	9,674	13,854
	2,255	3,949	8,944	5,083	9,557	13,737
	2,145	3,839	8,834	4,884	9,358	13,538
	4,119	5,813	10,808	8,440	12,914	17,094
Лечение начато после завершения госпитализации пациента с проведением противоопухолевой терапии: Anemia treatment is started after the completion of the patient's hospitalization with antitumor therapy: схема лечения с препаратами железа treatment regimen with iron preparations was applied дарбэпоэтин альфа в дозе 2,25 мкг/кг в 1-й день (1 раз в неделю), в дозе 500 мкг в 1-й день (1 раз в 3 нед) darbepoetin alfa at a dose of 2.25 mcg/kg on day 1 (1 time per week), at a dose of 500 mcg on day 1 (1 time per 3 weeks) эпоэтин бета в дозе 30 000 МЕ в 1-й день epoetin beta at 30,000 IU on day 1 эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ в 1-й день, или в дозе 150 МЕ/кг в 1-3-й дни, или в дозе 12 000 МЕ в 1-3-й дни epoetin alfa at 40,000 IU on day 1, or 150 IU/kg on days 1-3, or 12,000 IU on days 1-3 заместительные трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови replacement transfusions of erythrocyte-containing blood components were performed	4,346	6,040	11,045	8,754	13,238	17,388
	3,155	4,849	9,854	7,409	11,493	16,043
	3,411	5,105	10,110	7,957	12,041	16,591
	2,945	4,639	9,644	6,373	10,457	15,007
	5,142	6,836	11,841	8,660	13,144	17,294
Отсутствие лечения анемии Lack of treatment for anemia	7,235	8,929	13,934	8,879	13,363	17,513

может быть сформирован еще до дебюта онкологического заболевания. Ошибки в выборе препаратов для лечения анемии при ЗНО связаны с неправильной дифференциальной диагностикой (диагноз «железодефицитная анемия» может ошибочно устанавливаться без исследования сывороточного железа или при его известных нормальных значениях).

Предложенный способ оценки степени влияния предикторов на формирование неблагоприятного исхода может быть использован в клинической и экспертной практике в качестве инструмента прогнозирования, а также для обоснования плана лечения и необходимости его изменения. Целесообразно учитывать методику индивидуальной стратификации рисков при составлении порядков оказания медицинской помощи и клинических рекомендаций. Это позволит обосновать тактику ведения больных с анемией при ЗНО, повысить качество и продолжительности их жизни, что соответствует целям национального проекта «Продолжительная и активная жизнь» (федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями»).

Заключение

Установлены факторы, определяющие неблагоприятный прогноз для жизни пациентов с анемией при ЗНО. Среди них наибольшее значение в 3- и 5-летней перспективах имеют стадия опухолевого процесса, степень тяжести анемии, а также наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек и сердца (наибольшие показатели информативности).

Благоприятный исход чаще наблюдался при назначении ЭСП (наименьшие показатели информативности). Их применение в период проведения противоопухолевой терапии обуславливает увеличение частоты благоприятных исходов до 5,5 и 4,8 % в сроки 3 и 5 лет соответственно.

Оценка степени совокупного влияния предикторов на исход у конкретного больного анемией при ЗНО может проводиться путем расчета показателя J_{Π} (сложения значения показателей информативности предикторов) для 3- и 5-летних периодов наблюдения соответственно. Последующее соотнесение полученного значения с вероятностным интервалом позволит рассчитать вероятность неблагоприятного, в том числе летального, исхода в 3- и 5-летней перспективах.

Результаты использования методического подхода к прогнозированию исходов у пациентов с анемией при ЗНО с расчетом J_{Π} показали совпадение фактического и прогнозируемого исходов при анемии при ЗНО для 3- и 5-летних периодов наблюдения с точностью до 95,5 и 95 % соответственно.

Применение такого подхода позволяет обосновать необходимость своевременности назначения, а также изменения схемы лечения данной патологии, в том числе в рамках мероприятий системы менеджмента качества медицинской помощи. При формировании очередности задач по изменению терапии анемии при ЗНО необходимо учитывать, в первую очередь, пациентов с более высокими значениями стратификации риска неблагоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Алборов А.Э. и др. Аспекты патогенеза анемии у пациентов онкологического профиля. Казанский медицинский журнал 2019;100(6):950–7. Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Alborov A.E. et al. Aspects of the pathogenesis of anemia in oncological patients. Kazanskiy medicinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2019;100(6):950–7. (In Russ.).
2. Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И. и др. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли 2022;12(3s2–2):19–25. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-19-25 Orlova R.V., Gladkov O.A., Kutukova S.I. et al. Practical recommendations for the treatment of anemia in malignant neoplasms. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2022;12(3s2–2):19–25. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-19-25
3. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови. Руководство для врачей. М.: СИМК, 2017. 228 с. Bessmeltsev S.S., Romanenko N.A. Anemia in tumor diseases of the blood system. A guide for doctors. Moscow: SIMK, 2017. 228 p. (In Russ.).
4. Печерских А.А., Парфенова Т.В., Пинчук Т.В. и др. Современные подходы к лечению анемии злокачественных новообразований. Медицинский алфавит 2024;13:21–6. Pecherskikh A.A., Parfenova T.V., Pinchuk T.V. et al. Modern approaches to the treatment of anemia of malignant neoplasms. Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet 2024;13:21–6. (In Russ.).
5. Российский статистический ежегодник. 2024. Стат. сб./Росстат. М., 2024. 630 с. Russian Statistical Yearbook. 2024. Stat. sat./Rosstat. Moscow, 2024. 630 p. (In Russ.).
6. Харисов А.М., Ефимов М.Д., Лебедева А.М. и др. Инсулинзависимый сахарный диабет: экспертная оценка типовых нарушений в оказании медицинской помощи. Уральский медицинский журнал 2020;7(190):90–6. Kharisov A.M., Efimov M.D., Lebedeva A.M. and others. Insulin-dependent diabetes mellitus: an expert assessment of typical disorders in medical care. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2020;7(190):90–6. (In Russ.).
7. Анемия при злокачественных новообразованиях. Клинические рекомендации. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/anemiya-pri-zlokachestvennyh-novoobrazovaniyah.pdf>

- Anemia in malignant neoplasms. Clinical recommendations. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/anemiya-pri-zlokachestvennyh-novobrazovaniyah.pdf>
8. Шкитин С.О., Берсенева Е.А., Березников А.В. и др. Оптимизация лекарственной терапии в отделениях терапевтического профиля многопрофильного стационара на основе выполнения порядков и стандартов медицинской помощи. Вестник современной клинической медицины 2018;11(2):65–70. Shkitin S.O., Berseneva E.A., Bereznikov A.V. et al. Optimization of drug therapy in the departments of the therapeutic profile of a multidisciplinary hospital based on the implementation of procedures and standards of medical care. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Modern Clinical Medicine 2018;11(2):65–70. (In Russ.).
9. Березников А.В., Шкитин С.О., Ефимов М.Д. и др. Прогнозирование неблагоприятного исхода у пациентов с язвенным колитом. Медицинский вестник МВД 2024;4:36–40. DOI: 10.52341/20738080_2024_130_3_369
Bereznikov A.V., Shkitin S.O., Efimov M.D. and others. Predicting an unfavorable outcome in patients with ulcerative colitis. Medicinskij vestnik MVD = Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs 2024;4:36–40. (In Russ.). DOI: 10.52341/20738080_2024_130_3_36
10. Берсенева Е.А., Березников А.В., Шкитин С.О. и др. Использование управления очередью задач в системе менеджмента качества медицинской помощи при бронхиальной астме: Сб. науч. тр. по итогам VII международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом», 2020. Berseneva E.A., Bereznikov A.V., Shkitin S.O. et al. The use of task queue management in the quality management system of medical care for bronchial asthma: Collection of scientific papers on the results of the VII International Scientific and practical conference "Actual problems of Medicine in Russia and abroad", 2020. (In Russ.).
11. Чекини Д.А. Алгоритм коррекции анемии у онкологических больных. MD-Onco 2023;3(1):68–72. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-68-72
Chekini D.A. Algorithm of anemia correction in oncological patients. MD-Onco 2023;3(1):68–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-68-72
12. Харисов А.М., Берсенева Е.А., Березников А.В. и др. Оценка рисков медицинской организации, связанных с оказанием медицинской помощи пациентам в отделениях терапевтического профиля. Вестник современной клинической медицины 2019;12(3):61–6. Kharisov A.M., Berseneva E.A., Bereznikov A.V. et al. Assessment of the risks of a medical organization associated with providing medical care to patients in therapeutic departments. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Modern Clinical Medicine 2019;12(3):61–6. (In Russ.).

Вклад авторов

А.В. Березников: идея, редактирование;
У.Л. Джулакян: идея, сбор материала, редактирование;
С.О. Шкитин: написание текста статьи, обработка данных;
М.Д. Ефимов: сбор материала.

Authors' contributions

A.V. Bereznikov: idea, editing;
U.L. Julhakyan: idea, collection of material, editing;
S.O. Shkitin: article writing, data processing;
M.D. Efimov: collecting the material.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Березников / A.V. Bereznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1432-9467>
У.Л. Джулакян / U.L. Julhakyan: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>
С.О. Шкитин / S.O. Shkitin: <https://orcid.org/0000-0001-8291-521X>
М.Д. Ефимов / M.D. Efimov: <https://orcid.org/0000-0001-7000-9420>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен этическим комитетом МИНО ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The research protocol was approved by the ethics committee of the Russian Biotechnological University.

Статья поступила: 01.08.2025. Принята к публикации: 20.08.2025. Опубликовано онлайн: 31.10.2025.

Article submitted: 01.08.2025. Accepted for publication: 20.08.2025. Published online: 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-97-106>

Послеоперационное обезболивание у пациентов с нутритивной недостаточностью в абдоминальной онкохирургии: возможности инновационного российского анальгетика Тафалгин®

Е.В. Недуруев¹, К.С. Краснов¹, Е.Н. Ефремова¹, Д.А. Харин¹, А.С. Маклаков¹, А.С. Сорокин²

¹ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова»; Россия, 305524 Курская обл., х. Кислино, ул. Елисеева, 1;

²ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова»; Россия, 115054 Москва, Стремянный пер., 36

Контакты: Евгений Владимирович Недуруев Neduruev.Evgen@yandex.ru

Введение. Довольно большое число онкологических пациентов с хирургической патологией попадают в стационар с нутритивной недостаточностью разной степени. Согласно данным международного скринингового исследования Nutrition Day потеря массы тела связана с более высоким риском смерти в стационаре в течение 30 дней у больных, перенесших операцию, по сравнению с больными, которым не проводили хирургическое лечение. Болевой синдром в послеоперационном периоде оказывает негативное влияние на все жизненно важные системы организма, увеличивает период заживления раны и создает риск возникновения неблагоприятных гемодинамических событий, тромбоэмболических осложнений и хронического болевого синдрома. Усиленная симпатическая стимуляция тормозит перистальтику и усиливает тонус гладкой мускулатуры кишечника, что чревато развитием послеоперационного пареза кишечника. Опиоид-ассоциированные нежелательные явления, такие как депрессия дыхания, нарушения работы органов желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, запоры), сна, эндокринопатии, когнитивные нарушения, высокий риск формирования привыкания и наркотической зависимости ухудшают качество оказания медицинской помощи.

Цель исследования – сравнение эффективности и безопасности инновационного российского анальгетика Тафалгин® и морфина у онкологических пациентов с нутритивной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В открытое рандомизированное контролируемое исследование включены 80 больных, перенесших абдоминальные операции. Пациенты получали мультимодальную анальгезию с применением либо тафалгина, либо морфина.

Результаты. По данным, полученным в ходе исследования, тафалгин обеспечивает сопоставимое с морфином обезболивание, при этом он способствует более ранней мобилизации, сокращению продолжительности пребывания в стационаре, снижению частоты развития послеоперационных осложнений, гипоксемии, тошноты и рвоты. Также этот препарат ассоциируется с меньшей выраженностью седации и дневной сонливости.

Заключение. Тафалгин продемонстрировал высокий анальгетический потенциал и лучший профиль безопасности по сравнению с морфином, что дает возможность использовать его в мультимодальной анальгезии у онкологических пациентов с нутритивной недостаточностью после абдоминальных операций.

Ключевые слова: послеоперационное обезболивание, селективный опиоидный анальгетик, анальгезия, тафалгин

Для цитирования: Недуруев Е.В., Краснов К.С., Ефремова Е.Н. и др. Послеоперационное обезболивание у пациентов с нутритивной недостаточностью в абдоминальной онкохирургии: возможности инновационного российского анальгетика Тафалгин®. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):97–106.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-97-106>

Postoperative pain relief in patients with nutritional deficiency in abdominal oncosurgery: the potential of the innovative Russian analgesic Tafalgin®

E.V. Neduruev¹, K.S. Krasnov¹, E.N. Efremova¹, D.A. Kharin¹, A.S. Maklakov¹, A.S. Sorokin²

¹Kursk Oncological Research and Clinical Center named after G.E. Ostroverkhov; 1 Eliseeva St., Kislinov village, Kursk Region 305524, Russia;

²Plekhanov Russian University of Economics; 36 Stremyanny Pereulok, Moscow 115054, Russia

Contacts: Evgeny Vladimirovich Neduruev Neduruev.Evgen@yandex.ru

Introduction. A fairly large number of cancer patients with surgical pathology enter a hospital with nutritional insufficiency of varying degrees. According to the international screening study Nutrition Day, weight loss is associated with a higher risk of inpatient death within 30 days in patients undergoing surgery as compared with patients who were not treated surgically. Pain syndrome in the postoperative period has a negative effect on all vital systems of the body, increases the wound healing period and creates a risk of adverse hemodynamic events, thromboembolic complications and chronic pain syndrome. Enhanced sympathetic stimulation inhibits peristalsis and enhances the smooth muscles tone of the intestine, which is fraught with the development of postoperative intestinal paresis. Opioid-associated adverse events such as respiratory depression, gastrointestinal disorders (nausea, vomiting, constipation), sleep, endocrinopathies, cognitive impairment, high risk of addiction and drug dependence impair the quality of care provided.

Aim. To compare the effectiveness and safety of the innovative Russian analgesic Tafalgin® and morphine in cancer patients with nutritional insufficiency in the early postoperative period.

Materials and methods. The open-label randomized controlled trial included 80 patients who underwent abdominal surgery. Patients received multimodal analgesia with either tafalgina or morphine.

Results. According to the data obtained during the study, tafalgin provides analgesia comparable to morphine, while contributing to earlier mobilization, reducing the length of hospital stay, reducing the incidence of postoperative complications, hypoxemia, nausea and vomiting. The drug was also associated with lower severity of sedation and daytime sleepiness.

Conclusion. Tafalgin has demonstrated high analgesic potential and a better safety profile as compared to morphine allowing its use in multimodal analgesia in cancer patients with nutritional insufficiency after abdominal surgery.

Keywords: postoperative anesthesia, selective opioid analgesic, analgesia, tafalgin

For citation: Neduruev E.V., Krasnov K.S., Efremova E.N. et al. Postoperative pain relief in patients with nutritional deficiency in abdominal oncosurgery: the potential of the innovative Russian analgesic Tafalgin®. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(3):97–106. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-97-106>

Введение

Послеоперационная боль представляет серьезную проблему для онкологических пациентов, перенесших абдоминальные операции, особенно на фоне нутритивной недостаточности. Ограниченное обезболивание может привести к замедлению восстановления, увеличению риска развития послеоперационных осложнений, а также к ухудшению качества жизни [1].

У пациентов с онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) нутритивная недостаточность широко распространена: частота ее встречаемости составляет от 65 до 85 % [2]. При этом недоедание тормозит заживление тканей, снижает функциональные резервы организма [3].

Абдоминальные операции, включая резекции кишечника, гастрэктомии и панкреатодуоденальные резекции, составляют значительную долю хирургических вмешательств в онкологии. Послеоперационная боль препятствует ранней мобилизации, которая является ключевым фактором профилактики послеоперационных осложнений, а также снижает аппетит и способность пациентов к энтеральному питанию, усугубляя нутритивную недостаточность [3, 4]. Эффективное обезболивание в раннем послеоперационном периоде очень важно для таких пациентов: оно способствует ранней мобилизации, улучшению нутритивного статуса и сокращению времени госпитализации [3–6].

Мультимодальная аналгезия включает комбинированное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), парацетамола, регионар-

ных методов, таких как эпидуральная аналгезия или трансверсальная блокада брюшной стенки (ТАР-блок) и опиоидов (например, морфина, фентанила) [7, 8].

Для онкологических пациентов с абдоминальными операциями предпочтение отдается методам, минимизирующим системные побочные эффекты, такие как угнетение дыхания, тошнота и нарушения моторики ЖКТ, которые особенно опасны для пациентов с нутритивной недостаточностью [8]. Опиоиды, такие как морфин, остаются основой терапии сильной боли, однако их использование сопряжено с риском развития побочных эффектов, включая сонливость, запоры, угнетение дыхания и делирий, что требует поиска более безопасных альтернатив [9].

С учетом высокой распространенности нутритивной недостаточности и сложности послеоперационного восстановления у онкологических пациентов с абдоминальными операциями существует потребность в аналгетиках, которые обеспечивают эффективное обезболивание при минимальных побочных эффектах. Тафалгин® — новый российский тетрапептидный опиоид, разработанный для селективного воздействия на $\mu 1$ -опиоидные рецепторы. Высокая специфичность к этим рецепторам и наличие антиноцицептивного действия через торможение кальциевых каналов обеспечивает высокую обезболивающую активность, а также минимальное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, отсутствие эйфорического действия, физического и психологического привыкания, низкий наркотенный потенциал при многократном введении.

Результаты клинических исследований показали, что тафалгин обеспечивает эффективное обезболивание с меньшей частотой побочных эффектов, таких как сонливость и нарушения функции ЖКТ, по сравнению с традиционными опиоидами, что делает его перспективным для применения в онкологии [10].

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности инновационного российского анальгетика тафалгина и морфина у онкологических пациентов с нутритивной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое испытание проводилось с июня по октябрь 2024 г. в Курском онкологическом научно-клиническом центре им. Г.Е. Островерхова. Пациенты рандомизированы на 2 группы на основе последней цифры номера их медицинской карты: нечетные номера вошли в группу 1 (тафалгина), четные — в группу 2 (морфина).

Пациенты

В исследование включены 80 пациентов, перенесших абдоминальные операции по поводу онкологических заболеваний и имевших нутритивную недостаточность, рандомизированных на 2 группы. В группу 1 вошли 40 больных, получавших мультимодальную анальгезию с тафалгином® (группа 1), в группу 2 — 40 больных, получавших мультимодальную анальгезию с морфином. Пациенты получали лечение в 3 абдоминальных отделениях — торакоабдоминальном, онкопроктологии и тазовой хирургии, гепатопанкреатобилиарной хирургии и рентгенохирургических методов лечения. Всем пациентам проведено хирургическое вмешательство на отделах ЖКТ (резекции тонкой и толстой кишок, желудка, печени и т.д.) в условиях общей, регионарной или сочетанной анестезии. Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1).

Средний возраст пациентов составил $65,0 \pm 11,1$ года в группе тафалгина® и $64,1 \pm 10,2$ года в группе морфина. Мужчины преобладали в обеих группах (62,5 % в группе 1 и 52,5 % в группе 2). Индекс массы тела (ИМТ) пациентов группы тафалгина® составил $25,0 \pm 5,7$ кг/м², группы морфина — и $25,3 \pm 5,0$ кг/м². Нутритивная недостаточность легкой степени наблюдалась у 85 % больных группы 1 и 87,5 % больных группы 2. Сопутствующие заболевания у пациентов обеих групп (сердечно-сосудистые, респираторные, диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта) были аналогичными. На момент включения в исследование 90 % больных обеих групп имели статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ECOG 1, 10 % —

ECOG 2, что указывает на ограниченную физическую активность, но способность к самообслуживанию.

Критерии включения и исключения

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании;
- умеренно выраженный или сильный болевой синдром — 4–6 или 7–10 баллов по числовой рейтинговой шкале (NRS) соответственно в ранний послеоперационный период;
- хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (резекции тонкой и толстой кишок, желудка, печени и т.д.);
- нутритивная недостаточность (от легкой до тяжелой степени), диагностированная на основе рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) (2008) и лабораторных показателей.

Критерии исключения из исследования:

- гиперчувствительность к активному веществу или любым вспомогательным компонентам тафалгина® и морфина, другим опиоидам;
- острая интоксикация препаратами центрального действия (анальгетики, психотропные или снотворные средства) или алкогольная интоксикация;
- беременность или период лактации;
- паралитическая кишечная непроходимость (илеус);
- угнетение дыхания;
- выраженное угнетение центральной нервной системы;
- острая алкогольная интоксикация, алкогольный психоз;
- хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма в фазе обострения;
- острая абдоминальная боль до установления диагноза;
- применение ингибиторов моноаминоксидазы или их использование в течение 14 дней до начала исследования;
- нарушения свертываемости крови или инфекционные поражения в месте эпидурального введения.

Демографические и клинические характеристики сбалансированы между группами.

Интервенция

Пациенты обеих групп получали мультимодальную анальгезию, включающую опиоидные и неопиоидные компоненты, в соответствии с клиническими рекомендациями:

- группа 1: основной анальгетик — тафалгин® (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамид), вводимый подкожно в концентрации 4 мг/мл; дополнительные компоненты — неопиоидные

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients enrolled in the study

Показатель Parameter	Тафалгин® (n = 40) Tafalgin® (n = 40)	Морфин (n = 40) Morphine (n = 40)	p-значение p-value
Пол, n (%): Gender, n (%):			
женский women	15 (37,5)	19 (47,5)	0,366
мужской men	25 (62,5)	21 (52,5)	
Возраст, лет, M ± SD Age, years, M ± SD	65,0 ± 11,1	64,1 ± 10,2	0,691
Индекс массы тела, кг/м², M ± SD Body mass index, kg/m², M ± SD	25,0 ± 5,7	25,3 ± 5,0	0,842
Сопутствующие заболевания, n (%): Comorbidities, n (%):			
сердечно-сосудистые заболевания cardiovascular diseases	31 (77,5)	30 (75,0)	0,793
сахарный диабет diabetes mellitus	10 (25,0)	9 (22,5)	0,793
язвенная болезнь peptic ulcer disease	12 (30,0)	13 (32,5)	0,809
респираторные заболевания respiratory diseases	2 (5,0)	5 (12,5)	0,235
цереброваскулярные заболевания cerebrovascular diseases	5 (12,5)	5 (12,5)	1,000
Степень нутритивной недостаточности, n (%): Degree of nutritional insufficiency, n (%):			
легкая mild	34 (85,0)	35 (87,5)	0,745
средняя medium	6 (15,0)	5 (12,5)	
Симптомы нутритивной недостаточности, n (%): Symptoms of nutritional insufficiency, n (%):			
снижение массы тела loss of body weight	40 (100,0)	37 (92,5)	0,077
снижение аппетита decreased in appetite	18 (45,0)	17 (42,5)	0,822
общая слабость и вялость general weakness and apathy	36 (90,0)	31 (77,5)	0,130
нарушения ночного сна nocturnal sleep disorders	1 (2,5)	6 (15,0)	0,048
диарея или запоры diarrhea or constipation	25 (62,5)	23 (57,5)	0,648
бледность кожных покровов pale skin	26 (65,0)	24 (60,0)	0,644

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Note. Here and in tables 2, 4: M — mean; SD — standard deviation.

анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты и местные анестетики, применяемые в соответствии с клиническими протоколами;

- группа 2: основной анальгетик — морфина гидрохлорид, вводимый в виде раствора для инъекций в концентрации 10 мг/мл; дополнительные компоненты — неопиоидные анальгетики, нестероид-

ные противовоспалительные препараты и местные анестетики.

Мониторинг и оценку проводили в 4 визита: до операции (визит 1), в раннем послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии (визит 2), при переводе в хирургическое отделение (визит 3) и при выписке (визит 4). Оценивались интенсивность боли, физическая активность, гемодинамические параметры,

уровень оксигенации, частота развития послеоперационной тошноты и рвоты (ПТР) и другие осложнения.

Оцениваемые исходы

Первичный исход: время до активации пациента (мобилизации) в отделении интенсивной терапии, измеряемое в часах. Активация оценивалась по шкалам Карновского и Бартеля, отражающим способность пациента к самостоятельному передвижению и выполнению повседневных действий.

Вторичные исходы:

- анальгетическая эффективность: доля пациентов, достигших достаточного обезболивания (боль в покое — 3 балла, при движении — 4 балла по шкале NRS), снижение интенсивности боли на 50 % и более, время достижения максимального анальгетического эффекта;
- продолжительность пребывания в стационаре: количество дней в отделении интенсивной терапии и хирургическом отделении;
- гемодинамические параметры: артериальное давление, частота сердечных сокращений;
- оксигенация — уровень сатурации кислорода (SpO_2);
- частота развития ПТР;
- послеоперационные осложнения (по классификации Clavien–Dindo);
- дополнительные параметры — частота делирия (оценивалась по проверочному листу для оценки делирия в отделении интенсивной терапии (Intensive Care. Delirium Screening Checklist, ICDSC), уровень седации (по шкале Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)), переносимость терапии пациентами (субъективная оценка).

Статистический анализ

Все данные занесены в электронную индивидуальную регистрационную карту с последующим анализом на наличие ошибок. Подготовка полученных сведений выполнена в табличном редакторе MS Excel (Microsoft Inc., США). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS Statistics 27.0 (IBM Inc., США).

Нормальность распределения проверяли с помощью методов описательной статистики и критерия 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. Анализ взаимосвязей и проверку статистических гипотез проводили с использованием критерия независимости χ^2 Пирсона, z-критерия равенства долей и дисперсионного анализа с повторными измерениями. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Основные типы операций включали лапароскопические резекции прямой и сигмовидной кишок. Наиболее частым диагнозом по Международной классификации болезней 10-го пересмотра был рак ободочной кишки (C18), который стал причиной операции у 27,5 % пациентов группы тафалгина и 37,5 % пациентов группы морфина. Второе место по частоте занял рак прямой кишки (C20) — у 27,5 % больных группы 1 и 15 % больных группы 2, третье место — рак желудка (C16): 20 % и 12,5 % случаев соответственно. Рак ректосигмоидного отдела (C19) был у 5 % пациентов группы тафалгина и у 2,5 % пациентов группы морфина, другие онкологические заболевания — у 22,5 % и 32,5 % пациентов соответственно.

Первичный исход

Среднее время до мобилизации пациентов (первичный исход), измеренное в часах и оцененное по шкалам Карновского и Бартеля, в группе тафалгина составило $12,0 \pm 2,3$ ч (медиана — 12 (10; 14) ч), в группе морфина — $16,9 \pm 2,3$ ч (медиана — 16,5 (16; 18) ч) ($p < 0,001$). Эти результаты подчеркивают значительное преимущество тафалгина в ускорении восстановления физической активности у онкологических пациентов с нутритивной недостаточностью.

Вторичные исходы

Анальгетическая эффективность. У пациентов обеих групп отмечалось значительное снижение интенсивности боли по шкале NRS со временем ($p < 0,001$). На момент введения препаратов среднее значение по этой шкале составило $6,6 \pm 0,5$ в группе тафалгина и $6,7 \pm 0,5$ в группе морфина. Различия в интенсивности боли между группами, время введения препаратов были статистически незначимыми, условия до введения препарата — равными.

Через 15 мин после введения морфин обеспечивал более выраженное обезболивание ($2,7 \pm 0,5$ балла против $4,8 \pm 0,5$ балла по шкале NRS; $p < 0,001$). Однако через 60 мин интенсивность боли в обеих группах уже не превышала 3 баллов по шкале NRS и составляла $2,8 \pm 0,6$ балла в группе тафалгина и $2,1 \pm 0,8$ балла в группе морфина. К 240-й минуте значения этого показателя выровнялись ($2,3 \pm 0,8$ балла в обеих группах) и оставались сопоставимыми через 480 мин ($2,4 \pm 0,7$ балла против $2,3 \pm 0,7$ балла) (табл. 2).

Интенсивность боли по шкале NRS свидетельствует о более быстром действии морфина в первые 30 мин. Однако через 60 мин средние показатели интенсивности боли в обеих группах не превышали 3 баллов по шкале NRS и оставались в данных пределах до 480-й минуты наблюдения, что свидетельствует о достаточном уровне обезболивания и подтверждает высокий анальгетический потенциал тафалгина.

Через 15 мин после введения препарата у 87,5 % пациентов группы морфина было достигнуто достаточное обезболивание (интенсивность боли в покое по шкале NRS ≤ 3 балла) против 0 % в группе тафалгина ($p < 0,001$). Через 30 мин этот показатель составил 95 % и 42,5 % соответственно ($p < 0,001$). К 60-й минуте различия уменьшились: 97,5 % в группе морфина против 92,5 % в группе тафалгина. С 120-й до 480-й минуты различия были статистически незначимыми, что указывает на сопоставимую долгосрочную эффективность препаратов. Число пациентов с интенсивностью боли по числовой рейтинговой шкале (NRS) ≤ 3 баллов в разные временные точки после введения препарата представлены в табл. 3.

Таблица 2. Средние показатели интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале (NRS) в разные временные точки после введения препарата

Table 2. Mean pain intensity scores according the numerical rating scale (NRS) at different time points after drug administration

Время, мин Time, min	Тафалгин®, М ± SD Tafalgin®, M ± SD	Морфин, М ± SD Morphine, M ± SD
До введения Before administration	6,6 ± 0,5	6,7 ± 0,5
15	4,8 ± 0,5	2,9 ± 0,6
30	3,5 ± 0,8	2,4 ± 0,6
60	2,8 ± 0,6	2,1 ± 0,8
120	2,4 ± 0,6	2,1 ± 0,8
240	2,3 ± 0,8	2,3 ± 0,8
480	2,4 ± 0,7	2,3 ± 0,7

Таблица 3. Число пациентов с интенсивностью боли по числовой рейтинговой шкале (NRS) ≤ 3 баллов в разные временные точки после введения препарата, n (%)

Table 3. Number of patients with pain intensity according the numerical rating scale (NRS) ≤ 3 scores at different time points after drug administration, n (%)

Время, мин Time, min	Тафалгин® Tafalgin®	Морфин Morphine
15	0	35 (87,5)
30	17 (42,5)	38 (95)
60	37 (92,5)	39 (97,5)
120	40 (100)	38 (95)
240	38 (95)	39 (97,5)
480	39 (97,5)	39 (97,5)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на более позднее начало действия, тафалгин обеспечивает такое же стабильное обезболивание в долгосрочной перспективе, как и морфин.

Продолжительность пребывания пациентов в стационаре. Пациенты группы тафалгина проводили меньше времени в отделении интенсивной терапии, чем пациенты группы морфина, — $2,2 \pm 0,7$ дня против $3,2 \pm 2,1$ дня ($p = 0,006$), как и в хирургическом отделении — $13,3 \pm 3,5$ дня против $18,4 \pm 5,5$ дня ($p < 0,001$). Эти результаты указывают на экономическую и клиническую выгоду тафалгина. Его применение снижает риск развития внутрибольничных инфекций и затраты на лечение.

Гемодинамические параметры. Значимых различий по гемодинамическим параметрам, включая систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), между группами выявлено не было ($p > 0,1$) (табл. 4). Средние значения АД и ЧСС в обеих группах оставались в клинически приемлемых пределах на всех визитах: систолическое АД варьировало от 123,4 до 137,2 мм рт. ст. в группе тафалгина и от 122,6 до 135,3 мм рт. ст. в группе морфина, диастолическое АД — от 75,2 до 88,7 мм рт. ст. и от 76,7 до 83,6 мм рт. ст. соответственно, ЧСС — от 75,6 до 80,1 уд/мин и от 74,7 до 81,6 уд/мин соответственно. Это указывает на сопоставимую безопасность обоих препаратов в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему. Однако применение тафалгина ассоциировалось с более высоким диастолическим АД на визите 2 (88,7 мм рт. ст. против 83,6 мм рт. ст.), что может быть связано с меньшей седацией и более ранней мобилизацией пациентов.

Таким образом, тафалгин демонстрирует сопоставимый с морфином профиль безопасности по гемодинамическим параметрам.

Оксигенация. Средний уровень сатурации кислорода (SpO_2) в группе тафалгина на 1-й день после операции был значимо выше, чем в группе морфина (от $96,0 \pm 1,3$ % до $97,6 \pm 0,9$ % против от $93,0 \pm 1,5$ % до $93,6 \pm 1,4$ %) ($p < 0,001$). В группе 1 наблюдалась тенденция к повышению сатурации, тогда как в группе 2 она оставалась стабильно ниже и не демонстрировала улучшения. Меньшая стандартная девиация в группе тафалгина, чем в группе морфина (0,9–3,6 % против 1,1–5,2 %) указывает на более стабильную респираторную функцию. Эти данные свидетельствуют о преимуществе тафалгина в снижении риска послеоперационной гипоксемии, вероятно, за счет селективного действия на $\mu 1$ -опиоидные рецепторы, меньшего седативного эффекта и более ранней мобилизации (рис. 1).

Частота развития ПТР. Частота возникновения ПТР в группе тафалгина была значительно ниже, чем в группе морфина: 7,5 % против 47,5 % ($p < 0,001$). Это подчеркивает лучший профиль безопасности тафалгина, особенно важный для пациентов с нутритивной

Таблица 4. Гемодинамические параметры в группах Тафалгина® и морфина**Table 4.** Hemodynamic parameters in the Tafalgin® and morphine groups

Показатель Parameter	Тафалгин®, М ± SD (n = 40) Tafalgin® (n = 40) M ± SD	Морфин (n = 40), М ± SD Morphine (n = 40) M ± SD
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.: Systolic blood pressure, mm Hg:		
визит 1 visit 1	132,7 ± 11,7	125,4 ± 14,3
визит 2.1 visit 2.1	137,2 ± 14,2	135,3 ± 15,6
визит 2.2 visit 2.2	133,0 ± 14,2	129,1 ± 16,3
визит 2.3 visit 2.3	123,4 ± 12,6	127,2 ± 14,2
визит 2.4 visit 2.4	127,7 ± 10,9	125,5 ± 11,1
визит 4.1 visit 4.1	127,2 ± 10,1	122,6 ± 10,1
визит 4.2 visit 4.2	128,3 ± 9,0	122,9 ± 8,9
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mm Hg:		
визит 1 visit 1	80,7 ± 9,5	78,7 ± 9,6
визит 2.1 visit 2.1	88,7 ± 8,9	83,6 ± 13,4
визит 2.2 visit 2.2	81,6 ± 11,5	81,0 ± 12,7
визит 2.3 visit 2.3	75,2 ± 10,9	80,3 ± 10,5
визит 2.4 visit 2.4	81,4 ± 10,2	79,1 ± 9,9
визит 4.1 visit 4.1	80,7 ± 11,9	80,4 ± 13,1
визит 4.2 visit 4.2	84,2 ± 9,2	76,7 ± 7,2
Частота сердечных сокращений, уд/мин: Heart rate, bpm:		
визит 1 visit 1	76,8 ± 9,2	77,4 ± 10,0
визит 2.1 visit 2.1	78,7 ± 10,9	76,8 ± 9,8
визит 2.2 visit 2.2	80,1 ± 11,9	81,6 ± 13,3
визит 2.3 visit 2.3	77,3 ± 12,0	78,6 ± 12,0
визит 2.4 visit 2.4	77,8 ± 10,2	74,7 ± 12,0
визит 4.1 visit 4.1	76,2 ± 8,1	76,0 ± 7,8
визит 4.2 visit 4.2	75,6 ± 9,0	75,4 ± 8,8

недостаточностью, у которых ПТР может усугублять недоедание.

Послеоперационные осложнения. Частота развития послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo была значительно ниже в группе тафалгина, чем в группе морфина, – 12,5 % против 35 % ($p = 0,018$). Причем в группе 1 зарегистрированы только 5 случаев возникновения осложнений I степени

(парез кишечника), тогда как в группе 2 – 8 случаев осложнений I степени (парез кишечника), 3 – II степени, что потребовало медикаментозного лечения (парез кишечника, серома брюшной стенки), и 3 – III степени, вызвавших необходимость хирургического вмешательства, в том числе под общей анестезией (эвентрация, высокая непроходимость, спаечная болезнь).

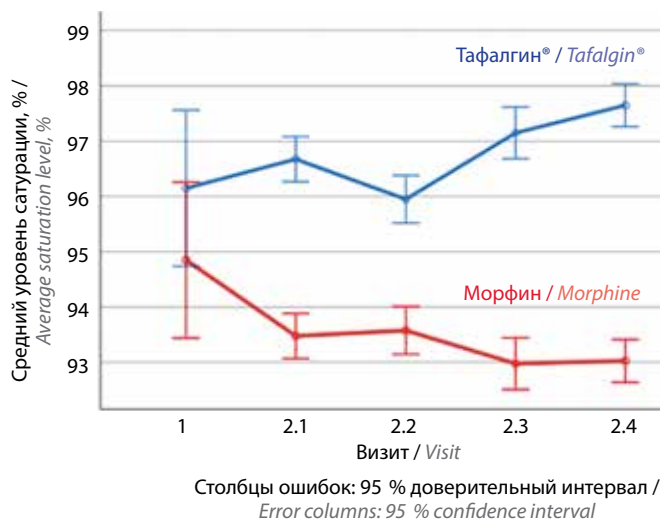


Рис. 1. Изменение уровня сатурации в послеоперационном периоде
Fig. 1. Change in the saturation level of in the postoperative period

Таким образом, применение морфина ассоциировано с большим числом послеоперационных нежелательных явлений, включая осложнения, потребовавшие медикаментозного лечения и оперативного вмешательства.

Переносимость терапии. Переносимость терапии анализировали на основе оценки удовлетворенности лечением пациентов и врачей по 5-балльной шкале («отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо», «крайне плохо»), а также прямых оценок побочных эффектов, зарегистрированных на визитах 2 и 4. На визите 2 посчитали лечение хорошим 95 % пациентов группы тафалгина и 52,5 % группы морфина ($p = 0,040$). На визите 4 86,8 % больных группы 1 указали, что лечение было хорошим, 7,9 % — что оно было отличным, группы 2 — 66,7 и 0 % соответственно ($p = 0,003$).

На визите 2 лечение с применением тафалгина как хорошее оценили 100 % врачей, с применением морфина — 97,5 %, удовлетворительным терапию в группе морфина посчитали 2,5 % врачей ($p = 0,314$). На визите 4 90 % врачей указали, что терапия в группе тафалгина была хорошей, 10 % — отличной. Лечение в группе для морфина как хорошее оценили 100 % специалистов.

В ходе анализа переносимости противоболевой терапии на визите 2 выявлено, что в группе 1 у 20 % пациентов отмечались нежелательные реакции, в группе 2 — у 27,5 %. На визите 3 осложнения в группе тафалгина не отмечены (0, % против 5 % в группе морфина) ($p = 0,152$). Самой частой нежелательной реакцией у пациентов, получавших тафалгин, было головокружение ($n = 4$), также отмечались головная боль ($n = 2$) и болезненность в месте инъекции ($n = 2$). В группе морфина чаще всего наблюдалась сонливость ($n = 9$). Другими нежелательными реакциями у больных груп-

пы морфина были парез кишечника ($n = 2$), вздутие живота и тошнота.

Следует отметить, что дневная сонливость в группе тафалгина была минимальной (2,5–5 % на всех визитах). В группе морфина частота дневной сонливости достигала пика (65 % случаев) на визите 2, снижаясь до 0 % к визиту 4. Различия по этому показателю между группами на визите 2 были статистически значимыми (5 % против 65 %; $p < 0,001$), что, вероятно, связано с меньшим седативным эффектом тафалгина.

Седация и делирий. Уровни седации, оцененные по шкале RASS при поступлении пациентов разных групп в стационар, были сопоставимы. Через 12 ч в группе тафалгина больше больных находились в состоянии легкой седации (оценка по шкале RASS — 0–2 балла; 97,5 % против 87,5 %), а случаев возбуждения (оценка по шкале RASS — 1 балл и выше) было меньше (2,5 % против 12,5 %) ($p = 0,201$). Различия оказались незначимыми, но более низкая частота возбуждения в группе тафалгина может способствовать уменьшению случаев развития делирия.

Частота развития делирия, оцененная по ICDSC, составила 2,5 % в группе тафалгина и 12,5 % в группе морфина. Хотя различия не были статистически значимыми, тенденция к уменьшению случаев делирия в группе 1 оказалась клинически значимой.

Подгрупповой анализ

У пациентов группы морфина с умеренной нутритивной недостаточностью наблюдалась более высокая частота развития послеоперационных осложнений по сравнению с пациентами с легкой недостаточностью (80 % против 28,6 %). В группе тафалгина значимых различий по этому параметру между подгруппами выявлено не было (16,7 % против 11,8 %).

Анальгетическая эффективность (по шкале NRS) не зависела от степени нутритивной недостаточности в обеих группах ($p = 0,088$).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования предоставляют убедительные доказательства того, что тафалгин, используемый в составе мультимодальной анальгезии, обладает значительными преимуществами по сравнению с морфином у онкологических пациентов с абдоминальными операциями и нутритивной недостаточностью. В частности, он способствует более ранней мобилизации пациентов (12 ч против 17 ч), снижению частоты развития послеоперационных осложнений (12,5 % против 35 %) и сокращению времени пребывания как в отделении интенсивной терапии (2,2 дня против 3,2 дня), так и в хирургическом отделении (13,3 дня против 18,4 дня).

Эти результаты имеют особое значение для данной группы пациентов, поскольку ранняя мобилизация

является ключевым фактором профилактики развития послеоперационных осложнений, особенно у больных с нутритивной недостаточностью, у которых нарушены процессы заживления и иммунный ответ [3–5].

Хотя морфин обеспечивал более быстрое начальное обезболивание, долгосрочная анальгетическая эффективность тафалгина и морфина была сопоставима. Это указывает на то, что тафалгин способен эффективно контролировать послеоперационную боль, не уступая морфину в длительной перспективе, но с меньшим риском развития побочных эффектов.

Лучший профиль безопасности тафалгина подтверждается значительно меньшей частотой дневной сонливости, лучшим сохранением уровня оксигенации и уменьшением случаев послеоперационных осложнений и ПТР. Эти преимущества, вероятно, обусловлены селективным действием данного препарата на $\mu 1$ -опиоидные рецепторы, что минимизирует активацию рецепторов, связанных с побочными эффектами, такими как угнетение дыхания и нарушение моторики ЖКТ.

Подгрупповой анализ выявил, что у пациентов с умеренной нутритивной недостаточностью из группы морфина частота развития осложнений была значительно выше по сравнению с пациентами с легкой недостаточностью, тогда как в группе тафалгина такой зависимости не наблюдалось. Это подчеркивает особую ценность применения тафалгина для более уязвимых больных с выраженным недоеданием, у которых высок риск возникновения послеоперационных осложнений.

Тем не менее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать. Одноцентровый дизайн и открытая маркировка могли внести систематическую ошибку, а относительно небольшой размер выборки (80 пациентов) ограничивает статистическую мощность для некоторых вторичных исходов. Кроме того, специфичность популяции (онкологические больные с нутритивной недостаточностью, перенесшие абдоминальные операции) может ограничить возможности обобщения результатов (с учетом данных пациентов других групп).

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности интеграции тафалгина в клиническую практику для управления послеоперационной болью у онкологических пациентов, перенесших абдоминальные операции, особенно с учетом его способности ускорять восстановление и минимизировать побочные эффекты. Для подтверждения этих результатов необходимы более крупные многоцентровые двойные слепые исследования, которые позволят оценить эффективность и безопасность этого препарата в более широких популяциях.

Заключение

Тафалгин представляет собой многообещающую альтернативу морфину в мультимодальной анальгезии для онкологических пациентов с нутритивной недостаточностью, перенесших абдоминальные операции. Его способности обеспечивать раннюю мобилизацию, снижать частоту развития осложнений и демонстрировать улучшенный профиль безопасности делает его ценным дополнением к стратегиям послеоперационного обезболивания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gan T.J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res* 2017;10:2287–98. DOI: 10.2147/JPR.S144066
2. Xu R., Chen X.D., Ding Z. Perioperative nutrition management for gastric cancer. *Nutrition* 2022;93:111492. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111492
3. GlobalSurg Collaborative and NIHR Global Health Unit on Global Surgery. Impact of malnutrition on early outcomes after cancer surgery: an international, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2023;11(3):e341–9. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00550-2
4. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 202;40(5): 2898–913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
5. Kubota T., Shoda K., Konishi H. et al. Nutrition update in gastric cancer surgery. *Ann Gastroenterol Surg* 2020;4(4):360–8. DOI: 10.1002/ags3.12351
6. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38(1):1–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
7. Kianian S., Bansal J., Lee C. et al. Perioperative multimodal analgesia: a review of efficacy and safety of the treatment options. *APS* 2024;2(9). DOI: 10.1007/s44254-023-00043-1
8. Ramirez M.F., Strang A., Roland G. et al. Perioperative pain management and cancer outcomes: a narrative review. *J Pain Res* 2023;6:4181–9. DOI: 10.2147/JPR.S432444
9. National Cancer Institute. Cancer Pain (PDQ®) – Health Professional Version [Electronic resource]. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq>
10. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р. и др. Тафалгин – российский инновационный тетрапептид для подкожного введения: обзор результатов I и II фаз клинических исследований. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(2):89–107. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107
11. Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharochkina E.R. et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):89–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107

Вклад авторов

Е.В. Недуруев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;

К.С. Краснов: сбор клинического материала, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Е.Н. Ефремова, Д.А. Харин, А.С. Маклаков: сбор клинического материала, анализ полученных данных;

А.С. Сорокин: статистический анализ данных.

Authors' contributions

E.V. Neduruev: development of research design, review of publications on the topic of the article, article writing, preparation of illustrative material;

K.S. Krasnov: collecting clinical material, obtaining data for analysis, analyzing the analysis of the obtained data;

E.N. Efremova, D.A. Kharin, A.S. Maklakov: collection of clinical material, analysis of the obtained data;

A.S. Sorokun: statistical data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Недуруев / E.V. Neduruev: <https://orcid.org/0009-0002-4972-0327>

К.С. Краснов / K.S. Krasnov: <https://orcid.org/0000-0001-6564-6062>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Kursk Oncological Research and Clinical Center named after G.E. Ostroverkhov.

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

Статья поступила: 07.09.2025. **Принята к публикации:** 09.10.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

Article submitted: 07.09.2025. **Accepted for publication:** 09.10.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-107-114>

Современный взгляд на заболевания, требующие оперативного доступа к поднижнечелюстной области

П.А. Деменчук¹, Е.О. Кудасова², Е.В. Кочурова³, И.А. Новикова², А.А. Горин², Л.Л. Бороздкин³, А.Р. Шурдумов³

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229 Москва, Госпитальная площадь, 3;

²Университет «Синергия»; Россия, 125315 Москва, Ленинградский пр-кт, 80Б, корп. 5;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Екатерина Владимировна Кочурова evkochurova@mail.ru

Воспаление поднижнечелюстной области встречается в стоматологической практике довольно часто. Этиология и клинические проявления данной патологии многообразны, и, несмотря на большие возможности консервативной терапии, в ряде случаев приходится выполнять хирургическое вмешательство. Причинами воспаления в поднижнечелюстной области являются одонтогенные заболевания, лимфаденопатии, сиалорея, новообразования поднижнечелюстных слюнных желез и сиалолитиаз. Одонтогенные абсцессы (88,9 % случаев) и флегмоны (2,7–3,4 % случаев) челюстно-лицевой области составляют 88,9 % инфекций полости рта. Одонтогенные заболевания сопровождаются нарушением колонизационной резистентности полости рта и являются большой проблемой. Лимфаденопатии в поднижнечелюстной области встречаются в 70 % случаев, при этом хирургическое лечение требуется 4 % пациентов с данной патологией, интенсивная послеоперационная медикаментозная терапия – 1,7 %, летальный исход возникает в 0,12 % случаев. Сиалорея часто развивается у больных с умственной отсталостью, церебральным параличом, аутизмом и нервно-мышечными или сенсорными дисфункциями. При низкой эффективности применения антихолинэргических препаратов или введении ботулотоксина основным методом лечения является резекция поднижнечелюстной железы. Доброкачественные новообразования поднижнечелюстных слюнных желез встречаются в 13 % случаев и малигнизируются чаще, чем опухоли околоушной железы. Неопластические заболевания поднижнечелюстных желез челюстно-лицевой области составляют от 34 до 54 %. Самой частой патологией этих желез является слюнокаменная болезнь, которая встречается в 80–90 % случаев. Цель работы – проанализировать основные причины воспаления в поднижнечелюстной области, требующего хирургического вмешательства.

Ключевые слова: воспаление в поднижнечелюстной области, хирургическое вмешательство, сиалоденит, сиалорея, новообразования слюнных желез, одонтогенные заболевания, лимфаденопатии в поднижнечелюстной области

Для цитирования: Деменчук П.А., Кудасова Е.О., Кочурова Е.В. и др. Современный взгляд на заболевания, требующие оперативного доступа к поднижнечелюстной области. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):107–114.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-107-114>

A modern view of diseases requiring prompt access to the submandibular region

P.A. Demenchuk¹, E.O. Kudasova², E.V. Kochurova³, I.A. Novikova², A.A. Gorin², L.L. Borozdkin³, A.R. Shurdumov³

¹Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia; 3 Hospital Square, Moscow 105229, Russia;

²Moscow University for Industry and Finance Synergy; 80 Leningradsky Prospekt, 125315 Moscow, Russia;

³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Kochurova evkochurova@mail.ru

Inflammation of the submandibular region occurs quite often in dental practice. The ethology and clinical manifestations of this pathology are diverse and despite the great possibilities of conservative therapy, in some cases it is necessary

to perform surgical intervention. The causes of inflammation in the submandibular region are odontogenic diseases, lymphadenopathies, sialorrhea, neoplasms of submandibular salivary glands and sialolithiasis. The odontogenic abscesses (88.9 % of cases) and phlegmon (2.7–3.4 % of cases) of the maxillofacial region account for 88.9 % of oral infections. Odontogenic diseases are accompanied by impaired colonization resistance of the oral cavity and are of a big problem. Lymphadenopathies in the submandibular region occur in 70 % of cases, while surgical treatment is required for 4 % of patients with this pathology, intensive postoperative medical therapy – 1.7 %, lethality occurs in 0.12 % of cases. Sialorrhea often develops in patients with mental retardation, cerebral palsy, autism, and neuromuscular or sensory dysfunctions. With low efficacy of anticholinergic drugs or botulinum toxin administration, the main treatment is submandibular resection. Benign neoplasms of the submandibular salivary glands occur in 13 % of cases and are malignancies more often than tumors of the parotid gland. Neoplastic diseases of the submandibular glands of the maxillofacial region account for 34 to 54 %. The most common pathology of these glands is salivary stone disease which occurs in 80–90 % of cases.

Aim. To analyze the main causes of inflammation in the submandibular region, requiring surgical intervention.

Keywords: inflammation in submandibular region, surgical intervention, sialadenitis, sialorrhea, neoplasms of salivary glands, odontogenic diseases, lymphadenopathies in submandibular region

For citation: Demenchuk P.A., Kudasova E.O., Kochurova E.V. et al. A modern view of diseases requiring prompt access to the submandibular region. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(3):107–14. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-107-114>

Введение

Технологические достижения и совершенствование методов диагностики привели к изменению подходов к терапии стоматологических заболеваний. Однако, несмотря на большие возможности консервативного и малоинвазивного лечения, не отмечено четкой тенденции к уменьшению потребности в хирургических вмешательствах [1, 2].

Цель работы – проанализировать основные причины воспаления в поднижнечелюстной области, требующего хирургического вмешательства.

Проанализированы более 60 источников литературы, в которых представлены этиология, патогенез, методы диагностики воспаления в поднижнечелюстной области, а также причины осложнений, вызывающих необходимость проведения хирургического вмешательства.

Одонтогенные заболевания, приводящие к патологиям поднижнечелюстной области

По данным Глобального доклада о состоянии здоровья полости рта в мире Всемирной организации здравоохранения (2022) одонтогенные заболевания являются наиболее распространенной патологией челюстно-лицевой области. Болезнями полости рта страдают 3,5 млрд человек, пародонтитом в тяжелой форме – более 1 млрд [3]. Многие исследования описывают воспаления поднижнечелюстной области как осложнения одонтогенной инфекции (хронический периодонтит, обострения хронического пародонтита) [4, 5]. В результате проникновения возбудителей из некротизированной пульпы, пародонтальных карманов в мягкие ткани возникают одонтогенные инфекции головы и шеи. В 71 % случаев они сопровождаются развитием абсцессов поднижнечелюстной области.

Одонтогенные абсцессы поднижнечелюстной области составляют 88,9 % инфекций полости рта, флегмоны челюстно-лицевой области – 2,7–3,4 % [4].

Многие исследования отмечают связь между хроническим пародонтитом поднижнечелюстной области и глубокими инфекциями шеи. Однако для подтверждения этого необходимы рандомизированные контролируемые исследования с перспективным дизайном [6].

К росту числа заболеваний полости рта приводят усиление урбанизации, усугубление социальных и экологических проблем (недостаточное количество фтора в воде и продуктах, распространение на рынке дешевых продуктов питания и напитков с высоким содержанием сахара, потребление табачных изделий, алкоголя, использование электронных сигарет, неравномерность развития городов, ограниченная доступность первичной стоматологической помощи) [3, 6, 7]. Неравномерное распределение стоматологического персонала и недостаток специализированных медицинских учреждений ограничивают доступ населения к стоматологическим услугам. Особенно это относится к пациентам, проживающим в сельских и труднодоступных населенных пунктах, в которых есть эпидемиологические риски и отмечается рост числа людей старшего возраста [8]. Сильно препятствует получению адекватной стоматологической помощи и высокая стоимость лечения, что зачастую повышает риск утраты экономического благополучия пациента [3].

У большинства пациентов с патологией полости рта она не санирована [9], а также есть такие факторы риска, как сердечно-сосудистые, хронические респираторные, аутоиммунные ревматические, неврологические, желудочно-кишечные, кожные заболевания, заболевания почек, диабет и железодефицитная анемия [10].

Одонтогенные заболевания сопровождаются нарушением колонизационной резистентности полости рта [4, 11]. Микробиота полости рта состоит из более 700 видов бактерий, колонизирующих на поверхности зубов и слизистых оболочек. Бактерии зубного налета в области дна десневой борозды, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Eikenella corrodens* и *Fusobacterium nucleatum*, вызывают высокую патогенную нагрузку, изменяя реактивность иммунной системы [10, 12].

При таком разнообразии бактериальной флоры любая иммунная дисфункция создает риск проникновения патогенных микроорганизмов в глубь тканей. Постоянная внутриротовая инфекция приводит к чрезмерной местной воспалительной реакции и локально-регионарному осложнению при сопутствующих соматических факторах, отсроченном хирургическом лечении осложненных форм пародонтитов и патологии пародонта, снижении хемотаксиса нейтрофилов, клеточного иммунитета и активности естественных клеток-киллеров. С учетом быстрорастущей устойчивости бактерий к антибиотикам одонтогенные инфекции полости рта в настоящее время являются серьезной проблемой [9, 10].

Абсцессы и флегмоны поднижнечелюстной области и шеи

Количество абсцессов челюстно-лицевой области существенно снизилось с момента введения антибиотикотерапии. Однако агрессивное течение заболеваний пародонта или осложнения эндодонтального лечения кариеса зубов могут приводить к образованию абсцессов. Острый абсcess представляет собой полимикробную инфекцию, включающую анаэробные кокки — виды *Prevotella* и *Fusobacterium*, и факультативные анаэробы — *Streptococci viridians* и *Streptococcus anginosus* [11]. Из-за сложности раннего распознавания и широкого спектра клинических проявлений одонтогенные абсцессы в области головы и шеи вызывают опасные для жизни осложнения: флегмоны, глубокие инфекции поднижнечелюстной области и шеи, сепсис, а также обструкцию дыхательных путей. Основными симптомами данной патологии являются отек, инфильтрация поднижнечелюстной области, переходящий в область шеи, контрактура жевательных мышц, повышение температуры тела [12]. Обычно для одонтогенных флегмон характерна выраженная боль, усиливающаяся при глотании, открывании рта, но описаны случаи отсутствия какой-либо симптоматики. Чаще всего пациенты обращаются за помощью лишь при развитии значительного отека лица [13]. В таких случаях клиническая картина не позволяет провести четкую дифференциацию абсцесса от флегмоны, а выявление пораженных анатомических пространств затруднено. Пальпация кожи

при сильной болевой реакции и значительном отеке бывает затруднена, флюктуация воспаленной области может отсутствовать, степень тяжести — быть неверно оценена, особенно на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов или эмпирической терапии антибиотиками без сопутствующего стоматологического вмешательства [14].

Лимфаденопатия поднижнечелюстной области

Лимфаденопатия у взрослого населения встречается в 35 % случаев. Хирургическое лечение данной патологии требуется в 4 % случаев, интенсивная послеоперационная медикаментозная терапия — в 1,7 %, летальный исход наблюдается в 0,12 % случаев. Лимфаденопатия может быть локализованной (75 % случаев) или диффузной (25 % случаев) [15, 16]. У 70 % пациентов она возникает в поднижнечелюстной области, примерно у 50 % — в области головы и шеи. Многие исследователи отмечают, что генерализованная лимфаденопатия, которая затрагивает 2 или более несмежных области, встречается в 25 % случаев [17].

Существует множество причин лимфаденопатии. Ее могут вызвать инфекционные, аутоиммунные, пролиферативные заболевания, злокачественные новообразования и др. [18].

Аутоиммунная лимфаденопатия является следствием саркоидоза, амилоидоза, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом [19]. Онкологические заболевания, такие как лимфома, лейкомия, метастатический рак и рак головы и шеи, также служат частыми причинами развития данной патологии [20]. При лимфопролиферативных нарушениях (например, при вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе) тоже может наблюдаться увеличение лимфатических узлов [21].

Инфекционные лимфадениты бывают специфическими (вызванные микобактериальными, спирохетальными и протозойными микроорганизмами) и неспецифическими (бактериальными, грибковыми, вирусными) [11, 22]. Неспецифические лимфаденопатии челюстно-лицевой области и шеи составляют 63,8 %: в 90,8 % случаев они имеют одонтогенную природу, в 26,5 % — вызваны бактериальным фарингитом, в 9,7 % — другими патологиями (дерматогенные, травматические, вирусные, грибковые лимфаденопатии и т.д.) [23]. Инфекционные лимфаденопатии чаще встречаются в субментальной и поднижнечелюстных областях (70 % случаев) [24]. Специфические лимфадениты составляют 9,2 % всех лимфаденопатий. Среди вирусных лимфаденопатий преобладают лимфаденопатии, вызванные цитомегаловирусной инфекцией, вирусом простого герпеса и вирусом Эпштейна—Барр [25].

Нетуберкулезный микобактериальный лимфаденит головы и шеи составляет около 95 % [26]. Туберкулезный

лимфаденит — одно из внелегочных туберкулезных заболеваний. Чаще всего он встречается у больных с ослабленной иммунной системой при системной красной волчанке [27]. Вакцинальный лимфаденит часто провоцируется вакцинацией бациллой Кальметта—Герена [28]. Сифилитический лимфаденит шеи — редкое проявление сифилиса, способное поражать лимфатические узлы шейного отдела. Известны случаи силиконовых лимфаденопатий после разрыва силиконового имплантата [29].

Вариабельность причин лимфаденопатии затрудняет диагностику. Поэтому для повышения точности оценки важно последовательно проводить диагностические мероприятия. Необходимость выполнения биопсии лимфатического узла зависит от этиологии лимфаденопатии. При этом эксцизионная биопсия лимфатического узла является золотым стандартом диагностики [30].

Сиалорея

Сиалорея является распространенным заболеванием пациентов с умственной отсталостью, церебральным параличом, аутизмом и нервно-мышечными и сенсорными дисфункциями. Распространенность этой патологии у больных данной категории составляет от 10 до 58 % [31]. При низкой эффективности применения антихолинэргических препаратов или введении ботулотоксина прибегают к резекции поднижнечелюстной железы. Этот метод является эффективным и характеризуется низкой вероятностью возникновения осложнений по сравнению с другими методами [32].

Новообразования поднижнечелюстной слюнной железы

В 2024 г. вышло 5-е издание классификации опухолей головы и шеи Всемирной организации здравоохранения [33], где было указано, что онкологические заболевания полости рта и ротовой части глотки занимают 13-е место среди наиболее распространенных видов рака в мире. Большинство новообразований слюнных желез (80 %) являются доброкачественными, но могут рецидивировать и/или трансформироваться в злокачественные опухоли [33, 34]. Довольно часто в анамнезе пациентов присутствует длительно существующее новообразование в поднижнечелюстной области, которое не причиняло им беспокойства. Доброкачественные опухоли поднижнечелюстной слюнной железы имеют тенденцию к медленному росту и раздвигают/отодвигают окружающие ткани. В связи с этим опухоли этой локализации могут достигать значительных размеров [35]. Онкологические заболевания полости рта чаще развиваются у мужчин и характеризуются более высокой летальностью по сравнению с женщинами [36]. Частота возникновения новообразований поднижнечелюстной области во многом зависит от социально-экономических условий [37].

Этиология доброкачественных опухолей слюнных желез до конца не изучена. Основными причинами их возникновения считают воздействие радиации, травмы, вирусы, генетическую предрасположенность, отсутствие санации полости рта, употребление табачных продуктов, алкоголя, инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ) [38]. Важным фактором риска развития новообразований слюнных желез является радоновое облучение. В некоторых регионах оно превышает средние допустимые величины на несколько порядков. Радон легко проникает в помещение по проницаемым зонам земной коры, особенно в населенных пунктах, расположенных на вулканических отложениях. Если в здании невозможно снизить среднегодовую концентрацию радона до $<400 \text{ Бк/м}^3$, то ставится вопрос о выселении жильцов [39, 40]. Существует статистически значимая связь заболеваемости злокачественными опухолями, склерозом, ишемической болезнью сердца, изменения поведенческих реакций с нахождением человека в геопатогенных зонах, где радон выходит на поверхность [39, 41].

Корреляцию между опухолями слюнных желез и предшествующим радиационным воздействием отмечают многие исследователи. В 50 % случаев радиационно-индуцированные опухоли представляют собой плеоморфную аденому [36, 37]. Увеличение IgG4-положительных плазматических клеток при лимфаденоме позволяет предположить роль иммуномодуляции в ее развитии [42]. В последнее время наблюдается рост рака ротоглотки среди молодых людей, что, вероятно, связано с инфицированием ВПЧ [43].

По данным зарубежных авторов, около 60 % доброкачественных новообразований локализуется в околоушных железах, 13 % — в поднижнечелюстных слюнных железах, 27 % — в малых слюнных железах. При этом частота развития злокачественных опухолей поднижнечелюстной железы значительно выше, чем злокачественных новообразований околоушной железы (34–54 % случаев) [43, 44].

Наиболее распространенными морфологическими вариантами доброкачественных опухолей поднижнечелюстной железы являются плеоморфная аденома (36 % случаев) и аденолимфома (40–90 % случаев). Также встречаются такие редкие гистологические типы новообразований, как лимфаденома, сальная аденома, онкоцитома, цистаденома, папиллиферическая сиаладенома, протоковая (внутрипротоковая и инвертированная) папиллома, канальцевая и базальноклеточная аденомы [38, 45, 46].

Основными методами диагностики новообразований слюнных желез являются сбор анамнеза, ультразвуковое исследование (УЗИ), тонкоигольная аспирационная биопсия, гарпунная биопсия под контролем УЗИ, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) [47]. В настоящее время

развивается новое направление диагностики опухолей слюнных желез — радиомика. Она предполагает анализ большого числа (более 200) количественных характеристик, математически извлеченных из медицинских изображений, которые отражают внутрирегиональную гетерогенность. Эти характеристики могут предоставлять информацию, связанную с конкретными заболеваниями. Радиомика позволяет провести неинвазивную оценку клинического диагноза и прогноза течения заболевания [48]. УЗИ помогает первично оценить, в какой слюнной железе находится новообразование, выявить его размеры, топографию, структуру, определить наличие кровотока в толще опухоли [49].

Компьютерная томография и МРТ позволяют определить границы новообразования (четкие/нечеткие), характер кровотока, то, насколько опухоль проросла в окружающие ткани или разрушила их [50].

Необходимым условием проведения морфологической диагностики новообразования является тонкоигльная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием пунктата. По данным разных авторов, этот метод имеет точность от 60 до 80 % [46, 49]. Для получения более точных результатов и возможности выполнения предоперационной гистологической диагностики в последнее время все чаще применяется метод гарпунной биопсии поражений больших слюнных желез, который при необходимости выполняется под контролем УЗИ [51].

Слюнокаменная болезнь поднижнечелюстной слюнной железы (сиалолитиаз)

Сиалолитиаз является самой распространенной патологией поднижнечелюстной железы и встречается в 80–90 % случаев. Чаще данная патология возникает у мужчин в возрасте 30–60 лет. Многие авторы отмечают, что в 34 % случаев сиалолиты локализуются в дистальном протоке (протоковые камни), в 57 % — в воротах железы (корневые камни), в 9 % — в паренхиме железы (интрапаренхиматозные камни) [52].

Существует несколько гипотез возникновения конкрементов в слюнных железах. Некоторые авторы свидетельствуют о том, что образование микролитов служит основой для развития камней. Нарушение функции выводных протоков и увеличение образования микролитов приводят к повышению уровня бактерий, что затем вызывает очаговую обструкцию и атрофию ацинарных клеток и — в конечном счете — нарушения секреторной функции [53]. Существует теория, согласно которой образование конкрементов связывается с увеличением содержания солей кальция и фосфата кальция, которые, в свою очередь, образуют отложения вместе с десквамированными клетками, слюнной слизью и бактериями [54]. Другими потенциальными причинами сиалолитиаза считаются инфекции, дисфункция слюнных желез, аномалии протоков, инородные

тела и метаплазия протокового эпителия. Слюна, имеющая щелочную среду, богатую муцином, также способствует образованию камней.

Сиалолиты обычно состоят из смеси различных фосфатов кальция (в основном гидроксилапатита и карбонатного апатита) с органической матрицей, образованной углеводами и аминокислотами. Внутрипротоковые сиалолиты встречаются чаще, чем внутригlandулярные сиалолиты [55].

В большинстве случаев подчелюстной калькулезный сиаладенит протекает бессимптомно. При отсутствии воспаления пациенты могут отмечать появление припухлости в поднижнечелюстной области, вызванную затруднением оттока слюны из железы. При воспалении основными симптомами являются боль и отек, которые усиливаются при приеме пищи из-за обструкции слюнного потока [56].

Основными методами диагностики сиалолитиаза являются клиническое и инструментальное обследование.

При бимануальной пальпации конкремент пальпируют в выводном протоке, при достаточно большом размере сиалолита — в ткани поднижнечелюстной слюнной железы [57].

Рентгенологические (окклюзионная рентгенография) и ультразвуковые методы довольно достоверно (в 85–90 % случаев) выявляют конкременты в поднижнечелюстных слюнных железах. Окклюзионная рентгенография позволяет обнаружить конкременты в выводных протоках. Однако некоторые авторы показывают, что только около 20 % сиалолитов являются рентгено-неконтрастными и что точность рентгенологического метода незначительна [58].

Четко определить контуры анатомии протока и наличие сиалолитов позволяет сиалография с контрастным веществом, которое вводится в выводной проток слюнной железы. Однако инвазивность этого метода, использование контрастных веществ, возможность развития осложнений (перфорация стенки выводного протока, анафилактический шок, продвижение камня вглубь по каналу) ограничивают его применение [59].

Одним из самых точных методов определения топографии слюнных камней является КТ. Этот метод неинвазивен, позволяет быстро и точно выполнить исследование, создать трехмерное изображение с визуализацией области поражения [60]. Еще одним наиболее точным диагностическим методом, применяемым для выявления конкрементов в выводных протоках и ткани поднижнечелюстной слюнной железы, является УЗИ, которое помогает не только определить наличие, локализацию, размеры и форму конкрементов, но и обнаружить рентгено-неконтрастные сиалолиты [61].

Для исследования протоковой системы применяют сиалозендоскопию. Эта эндоскопическая методика

может быть использована не только для определения нарушений в протоковой системе, но и как самостоятельный метод лечения слюнокаменной болезни. Удаление камней под эндоскопическим контролем может быть идеальным решением при камнях, расположенных дистально по ходу протока поднижнечелюстной железы [62]. Эндоскопический метод имеет ряд преимуществ: разрез выполняется через проток железы в полости рта, таким образом, снижается вероятность развития послеоперационных осложнений [61].

Обсуждение

В поднижнечелюстной области могут возникать различные патологические процессы, начиная от сиаладенитов, одонтогенных инфекций и заканчивая доброкачественными и злокачественными опухолями. К сожалению, все еще встречаются случаи воспаления поднижнечелюстной области как следствие непролеченной инфекции, связанной с осложнением кариеса. Хронические деструктивные периодонтиты часто имеют невыраженную симптоматику, а пациенты не обращаются за помощью из-за медицинской безграмотности, высокой стоимости или труднодоступности лечения.

Сиаладениты — общий термин, обозначающий острую, хроническую или рецидивирующую инфекцию и/или воспаление слюнных желез. Данная патология охватывает ряд состояний, которые включают острые,

рецидивирующие и хронические вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные и протозойные инфекции, а также иммунологически опосредованные и гранулематозные заболевания. Острый сиаладенит обычно возникает из-за бактериальных или вирусных инфекций и проявляется быстроразвивающимися болью и отеком. Обструктивные заболевания слюнных желез при невыраженной симптоматике часто переходят в сиаладенит.

Манифестные симптомы неопластических заболеваний поднижнечелюстной области, как правило, появляются на поздних стадиях и требуют радикального хирургического лечения. Новообразования также вызывают обструкцию и/или инфекцию поднижнечелюстных желез.

Специфические и неспецифические лимфадениты поднижнечелюстной области являются симптомами общего заболевания, поэтому диагностику и лечение проводит врач, лечащий основное заболевание.

Заключение

Таким образом, отсутствие своевременного обращения пациентов со стоматологическими заболеваниями за медицинской помощью, а также недостаточная онконастороженность населения зачастую вызывают необходимость хирургического лечения с оперативным доступом к поднижнечелюстной области внеротовым способом.

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

1. Borner U., Anschuetz L., Caversaccio M. et al. A retrospective analysis of multiple affected salivary gland diseases: diagnostic and therapeutic benefits of interventional sialendoscopy. *Ear Nose Throat J* 2024;103(11):NP662–70. DOI: 10.1177/01455613221081911
2. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Мониторинг пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах комплексного лечения. *Вопросы онкологии* 2017;63:90–4. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-1-90-94
Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Monitoring of patients with tumors of the maxillofacial region on stages of complex treatment. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2017;63:90–4. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-1-90-94
3. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. Thumbnail. View/Open.
4. Lozano C.P., Faustova M.O., Loban G.A. Editorial: odontogenic infection as a complication of dental caries: microbiological and molecular aspects. *Front Oral Health* 2024;5:1385026. DOI: 10.3389/froh.2024.1385026
5. Kim S.Y., Park I.H., Byun C.S. et al. Associations between peritonsillar abscess and deep neck infection in chronic periodontitis patients: two nested case-control studies using a national health screening cohort. *J Clin Med* 2024;13(8):2166. DOI: 10.3390/jcm13082166
6. Park J.O., Kim J.H., Joo Y.H. et al. Guideline for the surgical management of locally invasive differentiated thyroid cancer from the Korean society of head and neck surgery. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2023;1(16):1–19. DOI: 10.21053/ceo.2022.01732
7. Moghaddam L.F., Vettore M.V., Bayani A. et al. The Association of Oral Health Status, demographic characteristics and socioeconomic determinants with oral health-related quality of life among children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr* 2020;20(1):489. DOI: 10.1186/s12887-020-02371-8
8. Шарафутдинова Н.Х., Мухамадеева О.Р., Хальфин Р.М. Совершенствование организации диспансерного наблюдения пациентов с хроническими дерматозами. *Менеджер здравоохранения* 2024;8:18–25. DOI: 10.21045/1811-0185-2024-8-18-25
Sharafutdinova N.Kh., Mukhamadeeva O.R., Khalfin R.M. Improvement of the organization of dispensary observation of patients with chronic dermatosis. *Menedzher Zdravoohraneniya = Health Manager* 2024;8:18–25. (In Russ.). DOI: 10.21045/1811-0185-2024-8-18-25
9. Kaushik A., Rana N., Ashawat M.S. et al. Alternatives to β -lactams as agents for the management of dentoalveolar abscess. *Curr Top Med Chem* 2024;24(21):1870–82. DOI: 10.2174/0115680266289334240530104637
10. Ghasemi S., Mortezaagholi B., Movahed E. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in odontogenic infection: a systematic review. *Head Face Med* 2024;20(1):21. DOI: 10.1186/s13005-024-00421-5
11. Dudhe P., Burse K., Kulkarni S. et al. Clinical profile and outcome of head and neck abscesses in 68 patients at a tertiary care centre.

- Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2023;75(2):668–74. DOI: 10.1007/s12070-022-03409-2
12. Mahmoud R., Arbel S., Ianculovici C. et al. Antimicrobial therapy in the management of odontogenic infections: the penicillin-allergic patient. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2024;53(3):251–7. DOI: 10.1016/j.ijom.2023.09.001
13. Derruau S., Bogard F., Exartier-Menard G. et al. Medical infrared thermography in odontogenic facial cellulitis as a clinical decision support tool. A technical note. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(11):2045. DOI: 10.3390/diagnostics11112045
14. Lingl J.P., Böhm F., Wiegel T. et al. PSMA-PET und “radio-guided surgery” bei zervikaler lymphadenektomie [PSMA-PET-MRI and radio-guided surgery in cervical lymphadenectomy]. *HNO* 2022;70(12):907–10. (In German). DOI: 10.1007/s00106-022-01197-3
15. Al-Khafaf A.E., Al-Shahrestani F., Baysal Y. et al. Lymphomas of the salivary glands: a systematic review. *Acta Otolaryngol* 2023;143(7):610–6. DOI: 10.1080/00016489.2023.2226689
16. Taylor R.R., Pandey S.K., Smartz T. et al. Lymphedema of the head and neck – where do we stand and where we are headed. *J Craniofac Surg* 2024;35(7):2045–8. DOI: 10.1097/SCS.00000000000010505
17. Гельфанд И.М., Кротов М.А., Исаева М.Т., Подвызников С.О. значимость в клинической практике биопсии сигнального лимфатического узла при плоскоклеточном раке кожи головы и шеи. *Опухоли головы и шеи* 2023;13(4):116–23. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-4-116-123
- Gelfand I.M., Kropotov M.A., Isaeva M.T., Podvyaznikov S.O. Significance in clinical practice of sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the skin of the head and neck. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(4):116–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-4-116-123
18. Paskiewicz A., Niu J., Chang C. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: A disorder of immune dysregulation. *Autoimmun Rev* 2023;22(11):103442. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103442
19. Mallo-Miranda M.V., Morales-Angulo C. Otorhinolaryngological manifestations of autoinflammatory diseases. Systematic review. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)* 2024;2025;76(2):116–29. DOI: 10.1016/j.otoeng.2024.09.005
20. Obeidat A., Al-Moussally F., Al Aruri D.O. et al. Unmasking the culprits: a case of epstein-barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with mouth ulcers and nosebleeds. *Cureus* 2024;16(6):e61822. DOI: 10.7759/cureus.61822
21. Kim J., Wood C., Sandkovsky U., Rokadia H. Actinomyces lymphadenitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020;33(3):444–5. DOI: 10.1080/08998280.2020.1744792
22. Bickford D.D., Johnson P., Brahmabhatt N., Kroft S. Cervical syphilitic lymphadenitis in a 29-year-old female: a case report. *Cureus* 2023;15(3):e36065. DOI: 10.7759/cureus.36065
23. Kauke-Navarro M., Sadigh S., Lee C.A.A. et al. Lymphadenopathy and lymph node rejection following facial vascularized composite allotransplantation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2024;91:268–75. DOI: 10.1016/j.bjps.2024.02.024
24. Yan M., Xiao L.Y., Gosau M. et al. The role of herpes simplex virus infection in the etiology of head and neck cancer – a Mendelian randomization study. *Front Immunol* 2024;15:1278327. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1278327
25. Willemse S.H., Oomens M.A.E.M., Karssemakers L.H.E. et al. Evaluation of anti-glycopeptidolipid-core immunoglobulin a antibody detection for the diagnosis of nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis. *Pediatr Infect Dis J* 2024;43(11):e416–8. DOI: 10.1097/INF.0000000000004462
26. Arliny Y., Yanifitri D.B., Utami W.A., Geraldine S. Case report: tuberculosis lymphadenitis with systemic lupus erythematosus in a young woman: a case report. *F1000Res* 2023;12:763. DOI: 10.12688/f1000research.135076.2
27. Omer K., Algaly G., Mohamed Salih O.A. Disseminated tuberculosis complicating Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccine as only presentation of severe combined immunodeficiency (SCID): a report of 3 cases. *Qatar Med J* 2023;2023(2):9. DOI: 10.5339/qmj.2023.sqac.9
28. Avgeri C.T., Sideris G., Margaris I., Tapponi L. Silicone cervical lymphadenopathy: a rare complication after breast augmentation. *Cureus* 2023;15(12):e50453. DOI: 10.7759/cureus.50453
29. Furuholm J., Rautaporras N., Uittamo J. et al. Health status in patients hospitalised for severe odontogenic infections. *Acta Odontol Scand* 2021;79(6):436–42. DOI: 10.1080/00016357.2021.1876916
30. Dorf S.R., Fonseca A.R., Sztajn bok F.R. et al. The state of the art in therapeutic administration of botulinum toxin in children with cerebral palsy: an integrative review. *Rev Paul Pediatr* 2024;42:e2023093. DOI: 10.1590/1984-0462/2024/42/2023093
31. Gandhi K., Strychowsky J.E., Chen B.A. Pediatric sialorrhea (drooling). *CMAJ* 2024;196(18):E624. DOI: 10.1503/cmaj.231550
32. Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th edn. 2024. Vol. 9.
33. Swid M.A., Li L., Drahnak E.M. et al. Updated salivary gland immunohistochemistry: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2023;147(12):1383–9. DOI: 10.5858/arpa.2022-0461-RA
34. Ginat D.T. Imaging of benign neoplastic and nonneoplastic salivary gland tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 2018;28(2):159–69. DOI: 10.1016/j.nic.2018.01.002
35. Campolo González A., Ramírez Skinner H., Vargas Díaz A. et al. Perfil epidemiológico de neoplasias epiteliales de glándulas salivales [Epithelial tumors of salivary glands. Review of 286 pathology reports]. *Rev Med Chil* 2018;146(10):1159–66. (In Spanish). DOI: 10.4067/S0034-98872018001001159
36. Ingleby F.C., Woods L.M., Atherton I.M. et al. An investigation of cancer survival inequalities associated with individual-level socioeconomic status, area-level deprivation, and contextual effects, in a cancer patient cohort in England and Wales. *BMC Public Health* 2022;22(1):90. DOI: 10.1186/s12889-022-12525-1
37. Hu S., Gong J., Zhu X., Lu H. Pulmonary salivary gland tumor, mucoepidermoid carcinoma: a literature review. *J Oncol* 2022;2022:9742091. DOI: 10.1155/2022/9742091
38. Grzywa-Celińska A., Chmielewska I., Krusiński A. et al. Residential radon exposure in patients with advanced lung cancer in Lublin Region, Poland. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(7):4257. DOI: 10.3390/ijerph19074257
39. Soldati G., Ciaccio M.G., Cannelli V. et al. Assessment of indoor radon levels at multiple floors of an apartment building in the historic center of Rome (Italy): a comprehensive study. *Environ Sci Pollut Res Int* 2024;31(52):61660–76. DOI: 10.1007/s11356-024-35266-7
40. Eidy M., Regina A.C., Tishkowski K. Radon toxicity. 2024 Jan 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
41. Ibrahim H.M. T cell roles and activity in chronic sclerosing sialadenitis as IgG4-related disease: current concepts in immunopathogenesis. *Autoimmune Dis* 2022;2022:5689883. DOI: 10.1155/2022/5689883
42. Veneroni M.V., Festa B.M., Costantino A. et al. Prognostic impact of tumor immune microenvironment and its predictive role in salivary gland cancer. *Head Neck Pathol* 2023;17(2):515–27. DOI: 10.1007/s12105-023-01528-y
43. Lavarezze L., Scarini J.F., de Lima-Souza R.A. et al. Clinicopathological and survival profile of patients with salivary gland myoepithelial carcinoma: a systematic review. *J Oral Pathol Med* 2023;2(52):101–8. DOI: 10.1111/jop.13395
44. Reinheimer A., Vieira D.S., Cordeiro M.M., Rivero E.R. Retrospective study of 124 cases of salivary gland tumors and literature review. *J Clin Exp Dent* 2019;11(11):e1025–32. DOI: 10.4317/jced.55685
45. Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Estimation of expression of oral fluid biomarkers in the diagnosis of pretumor diseases of oral mucosa. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2017;163(1):87–91. DOI: 10.1007/s10517-017-3744-8
46. Jałocha-Kaczka A., Kolary-Siekierska K., Miłowski J., Olszewski J. Own experience in the treatment of major salivary gland tumors. *Otolaryngol Pol* 2020;74(3):17–22. DOI: 10.5604/01.3001.0013.6605

47. Jiang Y.W., Xu X.J., Wang R., Chen C.M. Radiomics analysis based on lumbar spine CT to detect osteoporosis. *Eur Radiol* 2022;32(11):8019–26. DOI: 10.1007/s00330-022-08805-4
48. Faur A.C., Buzaș R., Lăzărescu A.E., Ghenciu L.A. Current developments in diagnosis of salivary gland tumors: from structure to artificial intelligence. *Life (Basel)* 2024;14(6):727. DOI: 10.3390/life14060727
49. Wang C., Yu Q., Li S. et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of major salivary glands: CT and MR imaging findings. *Dentomaxillofac Radiol* 2021;50(7):20200485. DOI: 10.1259/dmfr.20200485
50. Baer A.N., Grader-Beck T., Antiochos B. et al. Ultrasound-guided biopsy of suspected salivary gland lymphoma in Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73(6):849–55. DOI: 10.1002/acr.24203
51. Brooks J.K., Macauley M.R., Price J.B. Concurrent giant sialoliths within the submandibular gland parenchyma and distal segment of Wharton's duct: Novel case report. *Gerodontology* 2021;38(4):437–40. DOI: 10.1111/ger.12544
52. Moore J., Simpson M.T.W., Cohen N. et al. Approach to sialadenitis. *Can Fam Physician* 2023;69(8):531–6. DOI: 10.46747/cfp.6908531
53. Sánchez Barrueco A., López-Acevedo Cornejo M.V., Alcalá Rueda I. et al. Sialolithiasis: mineralogical composition, crystalline structure, calculus site, and epidemiological features. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2022;60(10):1385–90. DOI: 10.1016/j.bjoms.2022.08.005
54. Mortazavi H., Tizno A., Azadi A. et al. What is the impact of previous cholelithiasis on sialolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Saudi Dent J* 2024;36(1):44–51. DOI: 10.1016/j.sdentj.2023.08.010
55. Dokania V., Ibrar M., Vishwakarma M. Early clinical mapping of submandibular gland fistula: a case report and systematic review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2023;28(3):e537–42. DOI: 10.1055/s-0043-1767801
56. 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: 10.17650/2222-1468-2024-14-2-85-91
57. Azizyan R.I., Isaeva M.T., Stelmakh D.K., Podvyaznikov S.O. Extended resections for locally advanced laryngeal cancer: a clinical case. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):85–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2024-14-2-85-91
57. Fang Y., Peng Z., Wang Y. et al. Current opinions on diagnosis and treatment of adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol* 2022;130:105945. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.105945
58. Kandula S., Nagi R., Nagaraju R. Sialography: a pictorial review. *Oral Radiol* 2023;39(2):225–34. DOI: 10.1007/s11282-022-00668-1
59. Ungari C., Cicconetti A., Cerbelli E. et al. Giant submandibular sialolith: a case report. *Clin Ter* 2022;173(3):217–21. DOI: 10.7417/CT.2022.2421
60. Lanjekar A., Kukde M.M., Madne I. et al. pivotal role of ultrasonography and radiology in diagnosing a case of sialolith. *Cureus* 2023;15(12):e51269. DOI: 10.7759/cureus.51269
61. Reddy R. Role of ultrasonography supplemented by sialendoscopy in submandibular steinstrasse sialolithiasis. *Cureus* 2021;13(12):e20286. DOI: 10.7759/cureus.20286
62. Beumer L.J., Vissink A., Gareb B. et al. Success rate of sialendoscopy. A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2024;30(4):1843–60. DOI: 10.1111/odi.14662

Вклад авторов

П.А. Деменчук: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных;
Е.О. Кудасова, А.Р. Шурдумов: сбор и обработка данных, написание текста статьи;
Е.В. Кочурова: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
И.А. Новикова, А.А. Горин: написание текста статьи;
Л.Л. Бороздкин: сбор и обработка данных.

Authors' contributions

P.A. Demenchuk: development of the research concept and design, data collection and processing;
E.O. Kudasova, A.R. Shurdumov: data collection and processing, article writing;
E.V. Kochurova: development of the research concept and design, editing;
I.A. Novikova, A.A. Gorin: article writing;
L.L. Borozdkin: data collection and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Деменчук / P.A. Demenchuk: <https://orcid.org/0000-0003-0395-681X>
Е.О. Кудасова / E.O. Kudasova: <https://orcid.org/0000-0002-2603-3834>
Е.В. Кочурова / E.V. Kochurova: <https://orcid.org/0000-0002-6033-3427>
И.А. Новикова / I.A. Novikova: <https://orcid.org/0000-0003-3353-5290>
А.А. Горин / A.A. Gorin: <https://orcid.org/0009-0001-8922-3774>
Л.Л. Бороздкин / L.L. Borozdkin: <https://orcid.org/0000-0002-6403-2621>
А.Р. Шурдумов / A.R. Shurdumov: <https://orcid.org/0000-0002-6150-323X>

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.

Статья поступила: 07.04.2025. **Принята к публикации:** 20.06.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 07.04.2025. **Accepted for publication:** 20.06.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-115-123>

Возможности персонализированной медицины в лечении местно-распространенного нерезектабельного рефрактерного плоскоклеточного рака полости носа с редкой драйверной мутацией

А.М. Мудунов^{1,2}, А.М. Хабазова³, М.Б. Пак³, С.В. Берелавичус³, Х. Чэнь⁴

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

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

³Многопрофильный медицинский центр Банка России; Россия, 116152 Москва, Севастопольский пр-кт, 66;

⁴Пекинская больница Чао-Ян, Столичный медицинский университет; КНР, 100006 Пекин, район Чаоян, South Gongren Gymnasium Road, 8

Контакты: Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

Рак слизистой оболочки полости носа – злокачественное новообразование, развивающееся из слизистого эпителия полости носа или придаточных пазух. Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух составляют 1,4 % всех злокачественных опухолей и 3–5 % опухолей головы и шеи. Данная патология встречается у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин, и в основном у пациентов старше 55 лет (около 80 % случаев). Пятилетняя общая выживаемость при заболевании I стадии составляет 82 %, при IV – 43 %. Несмотря на совершенствование диагностики рака слизистой оболочки полости носа по-прежнему более чем у 80 % больных его выявляют на III–IV стадии, что связано с неспецифическими симптомами заболевания на ранних (I и II) стадиях. Традиционные методы лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия) нередко позволяют добиться полного излечения пациентов с данной патологией. Однако в большинстве случаев при местно-распространенном опухолевом процессе подобный подход обладает ограниченными возможностями и часто сопряжен со значительными побочными эффектами. С учетом прогрессирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости носа при использовании стандартных схем противоопухолевой терапии необходим поиск новых мишеней для последующей высокоэффективной таргетной терапии. В этом может помочь расширенное молекулярно-генетическое исследование с применением мультигенных панелей на основе секвенирования нового поколения. При раке слизистой оболочки полости носа чаще всего встречаются мутации в 5 генах: *TP53* (до 80 % случаев), *EGFR* (до 77 % случаев), *IDH2* (около 55 % случаев), *PIK3CA* (14 % случаев) и *CDKN2A* (9 % случаев).

В статье представлен клинический случай успешного лечения местно-распространенного нерезектабельного, рефрактерного к терапии плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости носа с редкой драйверной мутацией.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости носа, комплексное геномное профилирование, расширенное молекулярно-генетическое исследование, молекулярная диагностика рака слизистой оболочки полости носа, таргетная терапия, иммунотерапия, анти-PD-1-ингибиторы контрольных точек, мутация в гене *PTCH1*, сигнальный путь Hedgehog

Для цитирования: Мудунов А.М., Хабазова А.М., Пак М.Б. и др. Возможности персонализированной медицины в лечении местно-распространенного нерезектабельного рефрактерного плоскоклеточного рака полости носа с редкой драйверной мутацией. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):115–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-115-123>

Successful targeted therapy in treatment of non-resectable refractory squamous cell cancer of nasal cavity with mutation in *PTCH1* gene

A.M. Mudunov^{1,2}, A.M. Khabazova³, M.B. Pak³, S.V. Berelavichus³, H. Chen⁴

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

²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Specialized Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolsky Prospekt, 116152 Moscow, Russia;

⁴Beijing Chao-Yang hospital, Capital Medical University; 8 South Gongren Gymnasium Road, Chaoyang District, Beijing 100006, China

Contacts: Maxim Bokmanovich Pak mbpak@yandex.ru

Cancer of the nasal mucosa is a malignant tumor originating from the mucous epithelium of the nasal cavity or paranasal sinuses. Nasal and paranasal sinus cancer accounts for 1.4 % of all malignancies and 3–5 % of head and neck tumors. Males are twice as likely to be affected as females, particularly those aged 55 years and older (nearly 80 % of cases). The five-year survival rate is 82 % in patients with stage I disease and 43 % in patients with stage IV disease. Despite the advances in the diagnosis of nasal cancer, over 80 % of new patients are diagnosed with stage III–IV disease because of nonspecific symptoms in early (I and II) stages. Traditional treatment methods (including surgery, radiation therapy and chemotherapy) often allow us to achieve complete recovery in patients with this disorder. However, in most patients with locally advanced cancer, this approach has a limited effectiveness and is often associated with severe side effects. Considering frequent progression of nasal squamous cell carcinomas on standard regimens, it is necessary to search for new treatment targets to improve outcomes. Extensive molecular testing using multigenic panels based on next-generation sequencing can be helpful in this case. The most common mutations in nasal cancers occur in five genes: *TP53* (up to 80 % of cases), *EGFR* (up to 77 % of cases), *IDH2* (approximately 55 % of cases), *PIK3CA* (14 % of cases), and *CDKN2A* (9 % of cases).

We report a case of successful treatment of a patient with locally advanced, non-resectable, drug-resistant nasal squamous cell carcinoma with a rare driver mutation.

Keywords: nasal cancer, comprehensive genomic profiling, extensive molecular testing, molecular diagnostics of nasal cancer, targeted therapy, immunotherapy, anti-PD-1 checkpoint inhibitors, mutation in the *PTCH1* gene, Hedgehog signaling pathway

For citation: Mudunov A.M., Khabazova A.M., Pak M.B. et al. Successful targeted therapy in treatment of non-resectable refractory squamous cell cancer of nasal cavity with mutation in *PTCH1* gene. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):115–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-115-123>

Введение

Рак слизистой оболочки полости носа — злокачественное новообразование, развивающееся из слизистого эпителия полости носа или придаточных пазух. Этот тип рака занимает особое место среди опухолей верхних дыхательных путей, являясь орфанной патологией с уникальными клиническими особенностями. Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух составляют 1,4 % всех злокачественных новообразований и 3–5 % опухолей головы и шеи [1, 2]. Данная патология встречается у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин, и в основном у пациентов старше 55 лет (около 80 % случаев). Пятилетняя общая выживаемость при заболевании I стадии составляет 82 %, при IV — 43 % [3].

Несмотря на совершенствование диагностики рака слизистой оболочки полости носа, по-прежнему более чем у 80 % больных выявляют на III–IV стадиях, что связано с неспецифическими симптомами заболевания на ранних (I и II) стадиях [4]. При местно-распространенном опухолевом процессе, соответствующем символам T3–4, появляется выраженная специфическая клиническая картина в виде кровотечения, птоза, диплопии, боли и деформации контуров лица за счет распространения опухоли на соседние структуры [5].

К основным методам диагностики рака полости носа относят прямую и непрямую назофарингоскопию. Для точного понимания местной распространенности опухоли обязательным является проведение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). При подозрении на диссеминацию опухолевого процесса, а также при местно-распространенном процессе (III–IV стадия) рекомендуется выполнять позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с КТ (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтор-дезоксиглюкозой, а для нейроэндокринного рака — с ¹⁸F-фтор-дигидроксифенилаланином (¹⁸F-DOPA) или с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE.

Несмотря на то что злокачественные опухоли слизистой оболочки полости носа поражают небольшую анатомическую зону, они представлены множеством гистологических подтипов, среди которых:

- плоскоклеточный рак (50–55 % случаев);
- аденокарцинома (10–15 % случаев);
- меланома слизистой оболочки (7 % случаев);
- эстезионейробластома (6 % случаев);
- аденокистозный рак (6 % случаев);
- недифференцированная карцинома (3 % случаев);
- другие подтипы, в том числе нейроэндокринный рак (14 % случаев) [6].

В настоящее время основными методами первичного лечения рака слизистой оболочки полости носа являются хирургическое вмешательство, лучевая терапия и/или химиолучевая терапия в конкурентном режиме. В соответствии с клиническими рекомендациями Американского онкологического общества (American Cancer Society) при рецидивирующих нерезектабельных или метастатических процессах активно применяется таргетная терапия цетуксимабом и иммунотерапия ниволумабом или пембролизумабом в комбинации с химиотерапией [7]. Однако данное лекарственное противоопухолевое лечение является стандартом только при плоскоклеточном раке и меланоме слизистой оболочки. Остается открытым вопрос о терапии редких гистологических подтипов опухоли, таких как нейроэндокринный рак, аденокарцинома, а также классических вариантов опухолей (плоскоклеточный рак, меланома), резистентных к стандартной терапии. В связи с этим поиск дополнительных опций для иммунотаргетной терапии представляется невероятно актуальным.

Высокая мутационная нагрузка в опухоли (>20 мут/Мб) наблюдается в 1,9 % случаев злокачественных опухолей полости носа, микросателлитная нестабильность — в 21 % случаев [8, 9]. В таких случаях показано применение ингибиторов иммунных контрольных точек.

Иммунотерапия рассматривается как возможный подход при редких типах рака слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, но исследования ограничены ввиду орфанности этой нозологической группы. Обычно препараты применяют, опираясь на данные реальной клинической практики [10].

При раке слизистой оболочки полости носа чаще всего встречаются мутации в 5 генах: *TP53* (до 80 % случаев) [11], *EGFR* (до 77 % случаев) [12], *IDH2* (около 55 % случаев) [13], *PIK3CA* (14 % случаев) и *CDKN2A* (9 % случаев) [14].

Определенную роль в патогенезе рака слизистой оболочки полости носа играет вирус папилломы человека (ВПЧ), особенно его высокоонкогенные типы (например, ВПЧ 16-го типа), которые ассоциируются с развитием рака шейки матки, рака гортани и ротоглотки. Описано, что ВПЧ-инфекция может нарушать нормальную функцию гена *PTCH1*, что приводит к аномальной активации пути Hedgehog (Hh) и способствует развитию некоторых видов рака [15]. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения механистических связей между ВПЧ и *PTCH1*.

Ген *PTCH1* (patched 1) — транскрипционный ингибитор, или рецептор, расположенный на мембране клетки, — играет ключевую роль в регуляции пути Hh, который участвует в контроле клеточного роста и дифференцировки. *PTCH1* является отрицательным регулятором этого сигнального пути. Инактивация этого гена и мутации в нем приводят к постоянной активации пути Hh независимо от наличия Sonic Hedgehog (Shh),

что способствует развитию опухолей. В отсутствие сигнала Shh *PTCH1* подавляет активность другого белка — Smoothed (SMO), препятствуя активации сигнального пути Hh. Когда Shh связывается с *PTCH1*, активность ингибитора резко снижается, что позволяет SMO активироваться. Это запускает каскад внутриклеточных сигналов, приводящих к транскрипции целевых генов, стимулирующих рост и деление клеток (рис. 1).

Результаты зарубежных исследований демонстрируют, что мутация в гене *PTCH1* встречается в 3–4 % случаев плоскоклеточного рака головы и шеи [17–19].

К сожалению, в современной научной литературе не обнаружено данных о частоте мутаций *PTCH1* при злокачественных опухолях полости носа. В одном пилотном исследовании иммуногистохимическим методом оценивалась экспрессия компонентов Hedgehog-маршрута (*PTCH1*, *GLI1*, *GLI2* и др.) на образцах аденокарциномы полости носа (включая интестинальную аденокарциному). Обнаружено, что протеин PTCH1 присутствовал в 76,6 % образцов опухолей, фактор транскрипции GLI2 — в 67,7 %, а GLI1 — в 16,7 %, однако это анализ белков, а не мутаций [20].

На сегодняшний день существуют таргетные препараты — ингибиторы тирозинкиназы, связанные с активацией сигнального пути Hh, — висмодегиб и сонидегиб, которые зарегистрированы для лечения рецидивирующего нерезектабельного метастатического базальноклеточного рака кожи независимо от мутационного статуса *PTCH1*.

Висмодегиб (эриведж®) — пероральный низкомолекулярный ингибитор сигнального пути Hh, разработанный для лечения нерезектабельного или метастатического базальноклеточного рака кожи и других опухолей, связанных с гиперактивацией этого пути. Данный препарат селективно связывается с трансмембранным белком SMO, ингибируя передачу сигналов Hh. Это приводит к подавлению пролиферации и выживаемости опухолевых клеток, зависимых от данного пути [21]. Результаты клинического исследования II фазы ERIVANCE BCC продемонстрировали высокую частоту объективного ответа (68,5 % — при местно-распространенном и 36,9 % — при метастатическом базальноклеточном раке кожи) [22, 23]. В настоящее время проводится клиническое исследование III фазы, результаты которого будут известны в 2026 г.

Препарат следующего поколения — сонидегиб (одомзо®), как и висмодегиб, является ингибитором сигнального пути Hh, но обладает рядом преимуществ, подтвержденных результатами доклинических и клинических исследований:

- он характеризуется более высокой селективностью и лучшим фармакокинетическим профилем (демонстрирует более сильное связывание с SMO и более длительный период полувыведения — ~28 дней по сравнению с ~4–12 днями у висмодегиба), что

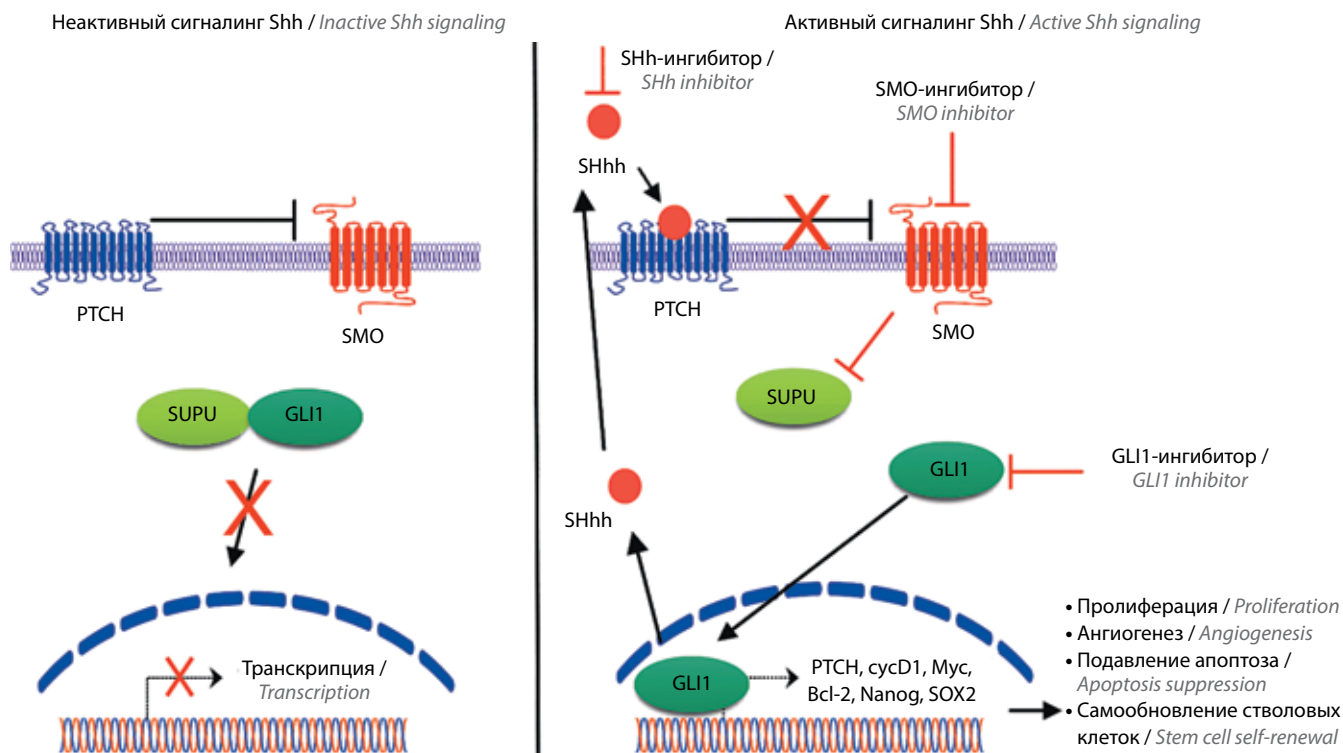


Рис. 1. Сигнальный путь Hedgehog. Инактивированный сигнальный путь (слева) возникает в отсутствие Shh-лигандов, при этом PTCH ингибирует Smoothened (SMO), что приводит к секвестрации GLI1 в цитоплазме с помощью супрессора SUFU. В присутствии Sonic Hedgehog (Shh) (справа) подавление SMO PTCH отменяется, что приводит к накоплению GLI1 в ядрах и активации генов-мишеней, которые способствуют развитию ряда онкогенных свойств в опухолевых клетках [16]

Fig. 1. Hedgehog signaling pathway. This pathway is inactivated (left) in the absence of Shh ligands, while PTCH inhibits Smoothened (SMO), leading to sequestration of GLI1 in the cytoplasm using the SUFU suppressor. In the presence of Sonic Hedgehog (Shh) (right), SMO PTCH is not suppressed, which results in the accumulation of GLI1 in the nuclei and activation of target genes that favor tumor growth [16]

позволяет применять его в меньших дозах (200 мг/сут по сравнению с 150 мг/сут у висмодегиба) при сохранении эффективности [24]. В ходе клинического исследования II фазы BOLT частота объективного ответа на лечение сонидегибом при местно-распространенном базальноклеточном раке составила 58 % (200 мг), на лечение висмодегибом — 47 % (150 мг) (по данным исследования ERIVANCE BCC) [25];

- отмечены более продолжительные ответы — медиана выживаемости без прогрессирования при использовании сонидегиба составила 22,1 мес, висмодегиба — 9,5 мес [26];
- отмечен меньший риск развития резистентности к терапии. Сонидегиб менее подвержен влиянию мутаций SMO (например, D473H), которые снижают эффективность висмодегиба [27, 28]. В доклинических моделях сонидегиб сохранял активность против некоторых висмодегиб-резистентных линий [29].

С учетом того, что в ряде случаев наблюдается прогрессирование плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости носа при использовании стандартных схем лечения, включая таргетную терапию (цетуксимаб) и при-

менение иммуноонкологических препаратов из группы анти-PD-1, необходим поиск новых мишеней для назначения высокоэффективной таргетной терапии. В таких случаях показано расширенное молекулярно-генетическое исследование с применением мультитенных панелей на основе секвенирования нового поколения.

Мы представляем клинический случай успешного лечения местно-распространенного нерезектабельного, рефрактерного к терапии плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости носа с редкой драйверной мутацией.

Клинический случай

Пациент Д., 59 лет, в феврале 2021 г. обратился в клинический госпиталь «Липино» с жалобами на опухоль полости носа больших размеров, деформацию лица, боль, экзофтальм справа, слезотечение, заложенность носа, нарушение носового дыхания.

Из анамнеза известно, что в сентябре 2007 г. по поводу базальноклеточного рака кожи носа больному выполнена криодеструкция. В августе 2020 г. (через 13 лет) у пациента выявлена опухоль полости носа. По данным КТ лицевого скелета с контрастированием от января 2020 г. обнаружены объемное образование верхней и средней

зон лица, костно-деструктивные изменения костей лицевого отдела черепа, шейная лимфаденопатия.

В феврале 2020 г. по месту жительства выполнена эндоскопическая мультифокальная биопсия опухоли полости носа справа. По данным гистологического исследования от января 2020 г. диагностирована злокачественная эпителиальная полиморфноклеточная опухоль. С августа 2020 г. по октябрь 2020 г. по месту жительства проведены 3 курса фотодинамической терапии. После 3-го курса фотодинамической терапии отмечен резкий рост опухоли. С ноября 2020 г. по январь 2021 г. проведены 3 курса полихимиотерапии по схеме ТС (наклитаксел + карбоплатин) внутривенно капельно 1 раз в 21-й день. Однако на фоне проводимой терапии отмечена отрицательная динамика — прогрессирование по критериям ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors v. 1.1, RECIST 1.1).

В Московской городской онкологической больнице № 62 выполнен пересмотр гистологического материала. Гистологическое заключение от января 2021 г.: низкодифференцированный рак. По данным иммуногистохимического исследования диагностирован плоскоклеточный ВПЧ-положительный рак полости носа. По данным КТ лицевого скелета с контрастированием от февраля 2021 г. выявлены патологическое образование челюстно-лицевой области с признаками инвазивного роста, с вовлечением полости носа, всех околоносовых пазух, верхней челюсти, твердого неба, правой орбиты, с интракраниальным распространением на оболочки мозга лобной области и кортикальные отделы правой лобной доли, с множественными участками остеолитической деструкции костей челюстно-лицевой области, правосторонний экзофтальм, периорбитальная эмфизема. Отмечена отрицательная динамика по сравнению с данными КТ от февраля 2020 г. (увеличение размеров образования и объема распространения). По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки и ультразвукового исследования органов брюшной полости от февраля 2021 г. метастазы не выявлены.

В феврале 2021 г. с учетом клинического диагноза, стадии и распространенности заболевания, данных гистологического и иммуногистохимического исследований (плоскоклеточный рак) и ранее проведенного объема лечения в клиническом госпитале «Лапино» установлено прогрессирование заболевания (рис. 2). Рекомендовано проведение 2-й линии лекарственной терапии по схеме: пембролизумаб в дозе 400 мг внутривенно капельно 1 раз в 42 дня, а также контрольное обследование после каждого 3-го курса иммунотерапии.

С февраля 2021 г. по ноябрь 2021 г. проведены 8 курсов иммунотерапии. По данным контрольного КТ лицевого скелета от декабря 2021 г. в правых отделах полости носа определяется большое многоузловое образование негетерогенной структуры с множественными внутренними кальцинированными перегородками размером 51 × 78 ×



Рис. 2. Внешний вид пациента на момент начала иммунотерапии. Состояние после проведенной фотодинамической терапии и полихимиотерапии (по схеме ТС), февраль 2021 г.

Fig. 2. Patient's appearance at the moment of immunotherapy initiation (after photodynamic therapy and polychemotherapy, February 2021)

84 мм (ранее 55 × 77 × 81 мм, по данным стартового исследования до начала терапии (baseline) — 63 × 76 × 98 мм). Диагностирована стабилизация опухолевого процесса.

С учетом смешанной динамики по данным КТ принято решение о смене препарата пембролизумаб на ниволумаб. С января 2022 г. по апрель 2022 г. дополнительно проведены 5 курсов иммунотерапии по схеме: ниволумаб в дозе 480 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней. Клинически и по данным ПЭТ/КТ от апреля 2022 г. определяется метаболически активное образование челюстно-лицевой области, преимущественно справа, с поражением полости носа, придаточных пазух носа, верхней челюсти и твердого неба, правой орбиты с деструкцией прилежащих костных структур, распространением в полость черепа, мозговые оболочки мозга и кортикальные отделы правой лобной доли общим размером 88 × 75 × 89 мм (максимальный стандартизированный уровень захвата (SUV_{max}) = 17,7). Выявлены метаболически активные верхний яремный лимфатический узел справа размером до 8 мм (SUV_{max} = 3,83) и поднижнечелюстной лимфатический узел слева размером до 5 мм (SUV_{max} = 3,28) (рис. 3, 4). Диагностировано прогрессирование заболевания.

В апреле 2022 г. данный клинический случай обсужден на онкологическом консилиуме. С учетом отрицательной динамики на фоне проводимого лечения и отсутствия лечебных опций рекомендовано проведение комплексного геномного профилирования (секвенирования нового поколения — next generation sequencing, NGS) с использованием панели Foundation One CDx. Принято решение



Рис. 3. Внешний вид пациента после иммунотерапии пембролизумабом и ниволумабом, апрель 2022 г.

Fig. 3. Patient's appearance after immunotherapy with pembrolizumab and nivolumab, April 2022

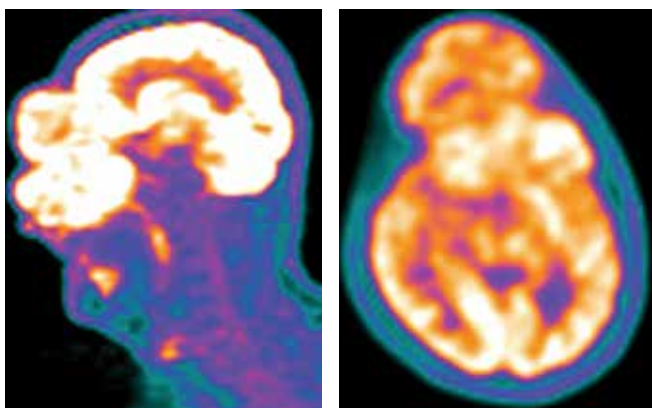


Рис. 4. Распространенность опухолевого процесса по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой всего тела от апреля 2022 г.

Fig. 4. Total-body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) scan demonstrating tumor spread, April 2022

о взятии повторной биопсии для анализа свежего морфологического материала с целью исключения влияния феномена клональной эволюции среди опухолевых клеток и получения достоверных результатов после ранее проведенного длительного противоопухолевого лечения. В ходе повторных биопсий из первичного очага не удалось получить жизнеспособную опухолевую ткань для выполнения исследования. В морфологическом материале выявлено большое количество некрозов, в связи с чем принято решение о проведении жидкостной биопсии (кровь) и NGS с использованием панели Foundation Liquid CDx.

По данным NGS от июня 2022 г. мутационная нагрузка в опухоли составила 30 мут/Мб, микросателлитно опухоль оказалась стабильна. Выявлена мутация в гене *PTCH1* (V407fs8*30), доля мутантного аллеля (VAF)

составила 25,1 %. В базе данных Foundation Medicine для подобного варианта мутации в гене *PTCH1* не содержится достоверных сведений об эффективности ингибиторов пути Hh (non-druggable mutations). Также в литературе не описаны случаи высокой эффективности тирозинкиназных ингибиторов.

Результаты недавних исследований продемонстрировали, что при активации гена *PTCH1* при плоскоклеточном раке головы и шеи может наблюдаться чувствительность к ингибиторам пути Hh, например висмодегибу [30, 31].

С учетом высокой мутационной нагрузки (30 мут/Мб), а также данных недавно проведенных исследований рекомендована одновременная иммунотаргетная терапия по схеме: пембролизумаб в дозе 400 мг внутривенно капельно 1 раз в 42 дня и висмодегиб (эриведж®) в дозе 150 мг 1 раз в сутки внутрь.

С сентября 2022 г. начата комбинированная иммунотаргетная терапия. Через 3 мес, в декабре 2022 г., выполнена контрольная ПЭТ/КТ. Отмечено уменьшение размеров со снижением метаболической активности образования челюстно-лицевого отдела, преимущественно справа, с поражением полости носа, придаточных пазух носа, верхней челюсти и твердого нёба, правой орбиты (с деструкцией прилежащих костных структур), с распространением на полость черепа, мозговые оболочки и кортикальные отделы правой лобной доли общим размером $52 \times 29 \times 48$ мм, $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,43$ (ранее общий размер $92 \times 93 \times 111$ мм, $\text{SUV}_{\text{max}} = 10,42$) (рис. 5, 6). Диагностирована частичная регрессия первичного очага.

С учетом выраженного клинического эффекта продолжена комбинированная иммунотаргетная терапия пембролизумабом и висмодегибом. С сентября 2022 г. по июнь 2025 г. проведены 32 курса таргетной терапии и 21 курс иммунотерапии. По результатам контрольной ПЭТ/КТ от июня 2025 г. в челюстно-лицевой области



Рис. 5. Внешний вид пациента через 3 мес после комбинированной иммунотаргетной терапии, декабрь 2022 г.

Fig. 5. Patient's appearance after 3 months of combination immunotherapy, December 2022

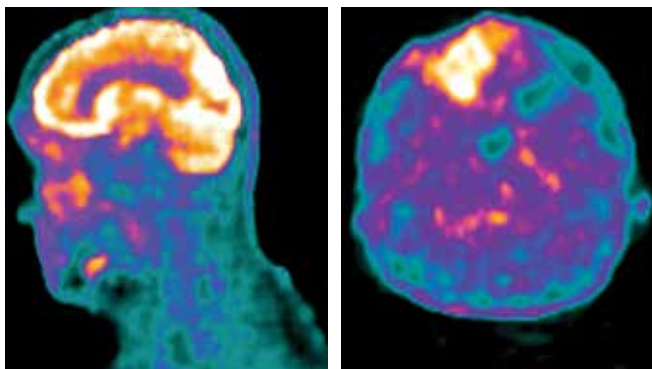


Рис. 6. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой всего тела через 3 мес после комбинированной иммунотаргетной терапии, декабрь 2022 г.

Fig. 6. Total-body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) after 3 months of combination immunotherapy, December 2022

справа визуализируется гетерогенное образование с включением множественных мелких кальцификатов, которое деформирует челюстно-лицевую область, распространяется на полость носа, придаточные пазухи носа, верхнюю челюсть, твердое нёбо, правую орбиту, полость черепа и кортикальные отделы правой лобной доли, с образованием костных структур с наличием зон деструкции наибольшим размером в поперечнике до 51×26 мм. Отмечены появление новых зон кальцификации, умеренный уровень метаболической активности радиофармпрепарата ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2,39$) (рис. 7, 8). Диагностирована полная клиническая регрессия опухоли.

Таким образом, спустя 3 года активного лечения, по данным ПЭТ/КТ, сохраняется полная ремиссия. Всего пациенту проведены 36 курсов таргетной и 24 курса иммунотерапии. С учетом сохраняющейся ремиссии по данным ПЭТ/КТ в течение последних 15 мес решено отменить таргетную терапию висмодегибом. Пациент продолжает поддерживающую терапию.

Таким образом, таргетная терапия ингибитором сигнального пути Hh выявленной по данным комплексного геномного профилирования мутация в гене *PTCH1* (V407fs8*30) с неизвестной клинической значимостью оказалась высокоэффективной — достигнут полный клинико-рентгенологический лечебный патоморфоз.

Заключение

В настоящее время активно развивается концепция персонализированной противоопухолевой терапии. Подобный подход позволяет добиться хороших результатов при обнаружении клинически значимых мишеней с высоким уровнем доказательности клинической эффективности таргетной терапии.

При раке головы и шеи традиционные методы лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия) нередко позволяют добиться полного излечения пациентов с заболеванием ранних стадий.



Рис. 7. Внешний вид пациента через 32 мес после комбинированной иммунотаргетной терапии, июнь 2025 г.

Fig. 7. Patient's appearance after 32 months of combination immunotherapy, June 2025

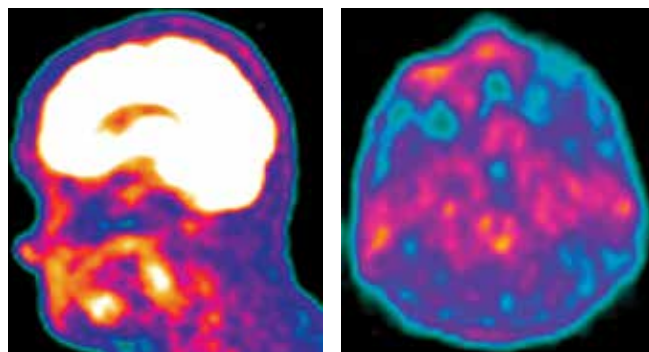


Рис. 8. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой всего тела через 32 мес после комбинированной иммунотаргетной терапии, июнь 2025 г.

Fig. 8. Total-body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) after 32 months of combination immunotherapy, June 2025

Однако в большинстве случаев при местно-распространенном опухолевом процессе подобный подход обладает ограниченными возможностями и часто сопряжен с развитием значительных побочных эффектов и неудач в лечении.

В данной статье рассматривается пример эволюции противоопухолевой терапии с акцентом на развитии персонализированных методов лечения рака головы и шеи, их преимуществах и перспективах дальнейшего внедрения в клиническую практику. В представленном клиническом случае у пациента с местно-распространенным рефрактерным ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости носа выявлена новая мутация в гене *PTCH1* (V407fs8*30) с неизвестной клинической значимостью. Альтерации в гене *PTCH1* при плоскоклеточной карциноме головы и шеи встречаются всего в 3–4 % случаев.

Особенностью представленного клинического случая является случайность обнаружения редкой драйверной мутации у пациента с рефрактерной прогрессирующей опухолью полости носа по данным NGS-тестирования с использованием мультигенной панели и методики жидкостной биопсии. Драйверная мутация в гене *PTCH1* у пациента с плоскоклеточным раком полости носа, у которого наблюдались полный клинический ответ и длительная ремиссия на фоне таргетной терапии, впервые описана в отечественной литературе.

На наш взгляд, это первый клинический случай излечения пациента с прогрессирующей нерезектабельной опухолью головы и шеи при проведении таргетной терапии, когда возможности стандартного лечения были исчерпаны. С учетом высокой эффективности терапии ингибитором сигнального пути Hh предыдущего поколения в представленном случае мы рассчитываем на получение более высоких результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи с мутациями в гене *PTCH1*.

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

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2024. 275 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 275 p. (In Russ.).
2. Key statistics about nasal cavity and paranasal sinus cancers. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/about/key-statistics.html>
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
4. Pecorari G., Motatto G., Piazza F. et al. Real-life prognosis of sinonasal tumors. *J of Pers Med* 202;14(5):444. DOI: 10.3390/jpm14050444
5. Брайерли Дж.Д. TNM: классификация злокачественных опухолей. М: Логосфера, 2018. 344 с.
Brierly J.D. TNM: classification of malignant tumors. Moscow: Logosphere, 2018. 344 p. (In Russ.).
6. Malignant tumors of the sinuses. Medscape. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/847189-overview>
7. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancers, by type and stage. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/treating/by-stage.html>
8. Chalmers Z., Connelly C., Fabrizio D. et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017;9(1):34. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2
9. Martínez J., Pérez-Escuredo J., López F. et al. Microsatellite instability analysis of sinonasal carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(1):55–60. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.10.038
10. Park J., Faquin W., Durbeck J. et al. Immune checkpoint inhibitors in sinonasal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;109:104776. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104776
11. Bracigliano A., Tatangelo F., Perri F. et al. Malignant sinonasal tumors: update on histological and clinical management. *Curr Oncol* 2021;28(4):2420–38. DOI: 10.3390/curroncol28040222
12. Taverna C., Agaimy A., Franchi A. Towards a molecular classification of sinonasal carcinomas: clinical implications and opportunities. *Cancers* 2022;14(6):1463. DOI: 10.3390/cancers14061463
13. Jo V., Chau N., Hornick J. et al. Recurrent IDH2 R172X mutations in sinonasal undifferentiated carcinoma. *Mod Pathol* 2017;30(5):650–9. DOI: 10.1038/modpathol.2016.239
14. Bitar G., Alshaka S., Hsia B. Comprehensive genomic profiling of sinonasal carcinomas: identification of common mutations and potential targets for therapy. *J Neurol Surg B Skull Base* 2025. DOI: 10.1055/a-2639-5790
15. Speel E. HPV integration in head and neck squamous cell carcinomas: cause and consequence. *Recent Results Cancer Res* 2017;206:57–72. DOI: 10.1007/978-3-319-43580-0_4
16. Lee D.-H., Lee S., Oh S. Hedgehog signaling pathway as a potential target in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumor Biol* 2017;39(6):1010428317692266. DOI: 10.1177/1010428317692266
17. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129
18. Stransky N., Egloff A., Tward A. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011;333(6046):1157–60. DOI: 10.1126/science.1208130
19. Agrawal N., Frederick M., Pickering C. et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011;333(6046):1154–7. DOI: 10.1126/science.1206923
20. Leović M., Jakovčević A., Mumlek I. et al. A pilot immunohistochemical study identifies hedgehog pathway expression in sinonasal adenocarcinoma. *Int J Mol Sci* 2024;25(9):4630. DOI: 10.3390/ijms25094630
21. Hoff D., LoRusso P., Rudin C. et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(12):1164–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0905360
22. ERIVANCE phase II pivotal trial design. ERIVANCE: The pivotal trial that demonstrated clinically meaningful benefit in advanced BCC. Available at: <https://www.erivedge.com/hcp/efficacy/clinical-results.html>
23. Dréno B., Kunstfeld R., Hauschild A. et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):404–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30072-4
24. Beatty G., Gladney W. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2014;21(4):687–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1860
25. Migden M., Guminski A., Gutzmer R. et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised,

- double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):716–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2
26. Basset-Seguín N., Maubec E. Recent advanced in the treatment of advanced SCC tumors. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):550. DOI: 10.3390/cancers14030550
27. Buonamici S., Williams J., Morrissey M. et al. Interfering with resistance to smoothened antagonists by inhibition of the PI3K pathway in medulloblastoma. *Scie Transl Med* 2010;2(51):51ra70. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001599
28. Kim J., Aftab B., Tang J. et al. Itraconazole and arsenic trioxide inhibit hedgehog pathway activation and tumor growth associated with acquired resistance to smoothened antagonists. *Cancer Cell* 2013;23(1):23–34. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.11.017
29. Dorywalska M., Dushin R., Moine L. et al. Molecular basis of valine-citrulline-PABC Linker Instability in Site-Specific ADCs and its mitigation by linker design. *Mol Cancer Ther* 2016;15(5):958–70. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-1004
30. Bakshi A., Chaudhary S., Rana M. et al. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog* 2017;56(12):2543–57. DOI: 10.1002/mc.22690
31. Pastorino L., Pollio A., Pellacani G. et al. Novel PTCH1 mutations in patients with keratocystic odontogenic tumors screened for nevoid basal cell carcinoma (NBCC) syndrome. *PLoS One* 2012;7(8):e43827. DOI: 10.1371/journal.pone.0043827

Вклад авторов

А.М. Мудунов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;
А.М. Хабазова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;
М.Б. Пак: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование;
С.В. Берелавичус: анализ полученных данных, редактирование;
Х. Чэнь: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing, editing;
A.M. Khabazova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article writing, editing;
M.B. Pak: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, editing;
S.V. Berelavicius: analysis of the received data, editing;
H. Chen: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
А.М. Хабазова / A.M. Khabazova: <https://orcid.org/0000-0001-9372-3328>
М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
С.В. Берелавичус / S.V. Berelavichus: <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>
Х. Чэнь / H. Chen: <https://orcid.org/0000-0001-7690-731X>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The patient signed informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 27.08.2025. **Принята к публикации:** 04.10.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 27.08.2025. **Accepted for publication:** 04.10.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-115-123>

Successful targeted therapy in treatment of non-resectable refractory squamous cell cancer of nasal cavity with mutation in *PTCH1* gene

A.M. Mudunov^{1,2}, A.M. Khabazova³, M.B. Pak³, S.V. Berelavichus³, H. Chen⁴

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

²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Specialized Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolsky Prospekt, 116152 Moscow, Russia;

⁴Beijing Chao-Yang hospital, Capital Medical University; 8 South Gongren Gymnasium Road, Chaoyang District, Beijing 100006, China

Contacts: Maxim Bokmanovich Pak mbpak@yandex.ru

Cancer of the nasal mucosa is a malignant tumor originating from the mucous epithelium of the nasal cavity or paranasal sinuses. Nasal and paranasal sinus cancer accounts for 1.4 % of all malignancies and 3–5 % of head and neck tumors. Males are twice as likely to be affected as females, particularly those aged 55 years and older (nearly 80 % of cases). The five-year survival rate is 82 % in patients with stage I disease and 43 % in patients with stage IV disease. Despite the advances in the diagnosis of nasal cancer, over 80 % of new patients are diagnosed with stage III–IV disease because of nonspecific symptoms in early (I and II) stages. Traditional treatment methods (including surgery, radiation therapy and chemotherapy) often allow us to achieve complete recovery in patients with this disorder. However, in most patients with locally advanced cancer, this approach has a limited effectiveness and is often associated with severe side effects. Considering frequent progression of nasal squamous cell carcinomas on standard regimens, it is necessary to search for new treatment targets to improve outcomes. Extensive molecular testing using multigenic panels based on next-generation sequencing can be helpful in this case. The most common mutations in nasal cancers occur in five genes: *TP53* (up to 80 % of cases), *EGFR* (up to 77 % of cases), *IDH2* (approximately 55 % of cases), *PIK3CA* (14 % of cases), and *CDKN2A* (9 % of cases).

We report a case of successful treatment of a patient with locally advanced, non-resectable, drug-resistant nasal squamous cell carcinoma with a rare driver mutation.

Keywords: nasal cancer, comprehensive genomic profiling, extensive molecular testing, molecular diagnostics of nasal cancer, targeted therapy, immunotherapy, anti-PD-1 checkpoint inhibitors, mutation in the *PTCH1* gene, Hedgehog signaling pathway

For citation: Mudunov A.M., Khabazova A.M., Pak M.B. et al. Successful targeted therapy in treatment of non-resectable refractory squamous cell cancer of nasal cavity with mutation in *PTCH1* gene. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):115–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-115-123>

Introduction

Cancer of the nasal mucosa is a malignant tumor originating from the mucous epithelium of the nasal cavity or paranasal sinuses. This type of cancer has a special place among upper respiratory tract tumors, being an orphan pathology with unique clinical features. Nasal and paranasal sinus cancer accounts for 1.4 % of all malignancies and 3–5 % of head and neck tumors [1, 2]. Males are twice as likely to be affected as females, particularly those aged 55 years and older (nearly 80 % of cases). The five-year survival rate is 82 % in patients with stage I disease and 43 % in patients with stage IV disease [3].

Despite the advances in the diagnosis of nasal cancer, over 80 % of new patients are diagnosed with stage III–IV disease because of nonspecific symptoms in early (I and II) stages [4]. Stage T3–4 locally advanced tumors usually cause specific clinical manifestations, including bleeding, ptosis, diplopia, pain, and face deformation due to the tumor spread to the adjacent tissues [5].

The main diagnostic methods for nasal cancer include direct and indirect nasopharyngoscopy. However, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are needed to assess the tumor spread. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed

tomography (PET/CT) is recommended to be performed if disseminated cancer (grade III–IV) is suspected; for neuroendocrine cancer, ^{18}F -fluoro-dihydroxyphenylalanine (^{18}F -DOPA) or ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT is recommended.

Despite the fact that nasal cancers affect a small anatomical area, they can belong to numerous histological subtypes, including:

- squamous cell carcinoma (50–55 % of cases);
- adenocarcinoma (10–15 % of cases);
- mucosal melanoma (7 % of cases);
- esthesioneuroblastoma (6 % of cases);
- adenoid cystic carcinoma (6 % of cases);
- undifferentiated carcinoma (3 % of cases);
- other subtypes, including neuroendocrine cancer (14 % of cases) [6].

To date, the main treatment methods for nasal cancer include surgery, radiotherapy, and/or concurrent chemoradiotherapy. In accordance with Clinical Guidelines by the American Cancer Society, patients with recurrent non-resectable or metastatic cancers should receive targeted therapy with cetuximab and immunotherapy with nivolumab or pembrolizumab in combination with chemotherapy [7]. However, this treatment strategy is standard only for squamous cell carcinoma and mucosal melanoma, while it's still unclear which approach should be used for rare histological subtypes, such as neuroendocrine cancer or adenocarcinoma, as well as more conventional variants, including squamous cell carcinoma and melanoma resistant to standard therapy. Therefore, the search for additional options of immunotherapy is highly relevant.

High tumor mutational burden (>20 muts/Mb) is observed in 1.9 % of cases of nasal malignancies; microsatellite instability is registered in 21 % of cases [8, 9]. In such cases, the use of immune checkpoint inhibitors is indicated.

Immunotherapy is considered as a possible approach for rare types of nasal and paranasal sinus cancers; however, since these cancers belong to orphan diseases, current research in this area is limited. Usually, these drugs are used in accordance with data from real clinical practice [10].

The most common mutations in nasal cancers occur in five genes: *TP53* (up to 80 % of cases) [11], *EGFR* (up to 77 % of cases) [12], *IDH2* (approximately 55 % of cases) [13], *PIK3CA* (14 % of cases), and *CDKN2A* (9 % of cases) [14].

Human papillomavirus (HPV) plays a certain role in the pathogenesis of cancer of the nasal mucosa, especially its highly oncogenic types (for example, HPV type 16), which are associated with the development of cervical cancer, cancer larynx and oropharynx. It is described that HPV infection can disrupt the normal function of the gene *PTCH1*, which leads to abnormal activation of the pathway Hedgehog (Hh) and promotes the development of certain types of cancer [15]. However, further studies are needed to clarify the mechanistic relationships between HPV and *PTCH1*.

The *PTCH1* gene (patched 1) is a transcription inhibitor or receptor located on the cell membrane. It plays a key role in regulating the Hh signaling pathway, which controls cell growth and differentiation. The *PTCH1* gene is a negative regulator of this signaling pathway. Inactivation of this gene and its mutations lead to permanent Hh pathway activation regardless of the presence of Sonic Hedgehog (Shh), which promotes tumor growth. Without the Shh signal, *PTCH1* suppresses another protein, Smoothened (SMO), thus preventing Hh signaling pathway activation. Binding of SHh to *PTCH1* significantly decreases the activity of the inhibitor, which allows SMO to get activated. This initiates an intracellular signaling cascade resulting in the transcription of target genes involved in cell growth and division (fig. 1).

The results of foreign studies demonstrate that *PTCH1* gene mutations are found in 3–4 % of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck [17–19].

Unfortunately, currently available literature lacks any data on the incidence of *PTCH1* gene mutations in nasal tumors. A pilot study evaluated the expression of Hedgehog proteins (encoded by genes *PTCH1*, *GLI1*, *GLI2*, etc.) in samples of nasal adenocarcinoma (including intestinal adenocarcinoma) using immunohistochemistry. The *PTCH1* protein was detected in 76.6 % of tumor samples; *GLI2* transcription factor – in 67.7 %; and *GLI1* – in 16.7 %. However, this was a protein analysis that did not assess gene mutations [20].

For the present, there are two targeted drugs, tyrosine kinase inhibitors associated with activation of the Hh signaling pathway: vismodegib and sonidegib. These drugs are approved for the treatment of recurrent non-resectable metastatic basal cell carcinoma of the skin regardless of the *PTCH1* mutational status.

Vismodegib (Erivedge®) is an oral, low molecular weight inhibitor of the Hh signaling pathway, developed for non-resectable or metastatic basal cell carcinoma of the skin and other tumors associated with Hh pathway hyperactivation. This drug selectively binds to the transmembrane protein SMO, thus inhibiting the signaling pathway. This results in suppressed proliferation and survival of tumor cells dependent on this pathway [21]. Results of a phase II clinical trial ERIVANCE BCC demonstrated high objective response rates (ORRs) (68.5 % in patients with locally advanced and 36.9 % in patients with metastatic basal cell carcinoma of the skin) [22, 23]. A phase III clinical trial is currently in progress; its results will be available in 2026.

Sonidegib (ODOMZO®) is a next-generation drug, which also inhibits the Hh signaling pathway like vismodegib, but has a number of advantages corroborated in preclinical and clinical studies, such as:

- it is characterized by higher selectivity and a better pharmacokinetic profile (demonstrates stronger binding to SMO and a longer half-life of ~28 days compared to ~4–12 days for vismodegib), which enables its administration in lower doses (200 mg/day vs 150 mg/day

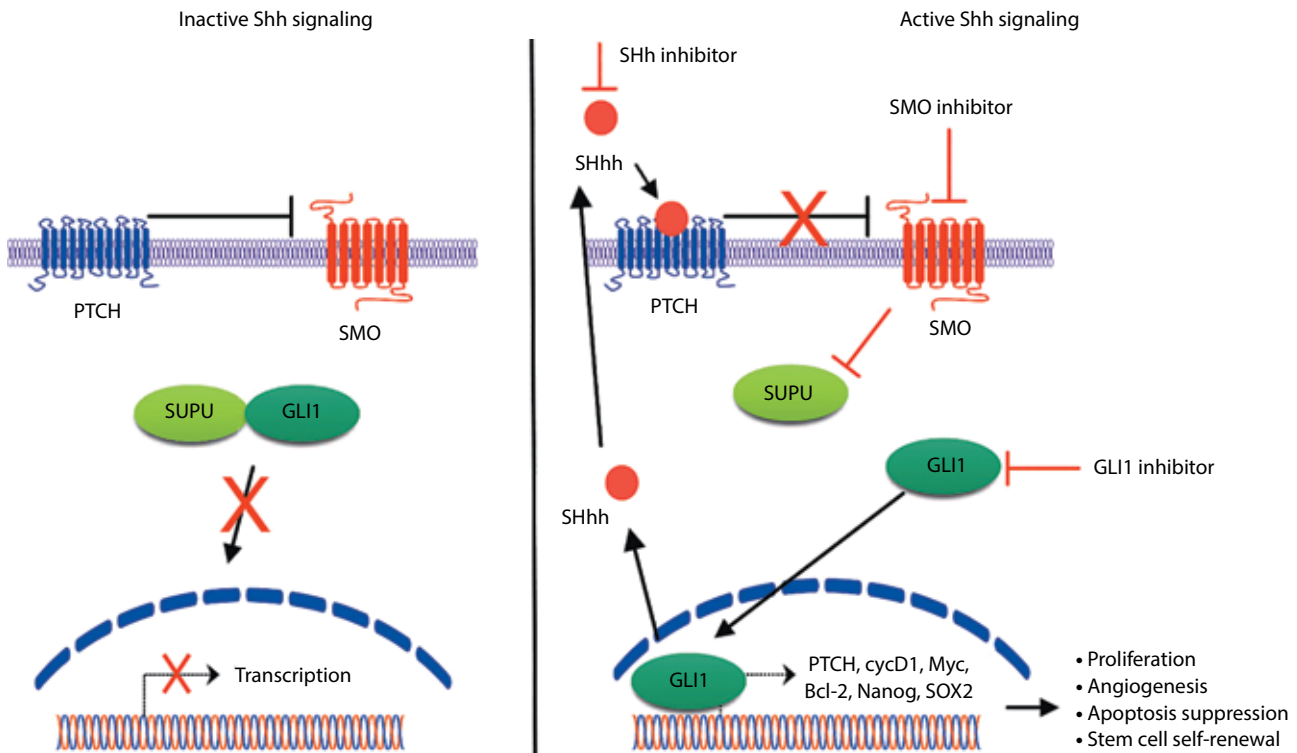


Fig. 1. Hedgehog signaling pathway. This pathway is inactivated (left) in the absence of Shh ligands, while PTCH inhibits Smoothened (SMO), leading to sequestration of GLI1 in the cytoplasm using the SUFU suppressor. In the presence of Sonic Hedgehog (Shh) (right), SMO PTCH is not suppressed, which results in the accumulation of GLI1 in the nuclei and activation of target genes that favor tumor growth [16]

for vismodegib) with the same efficacy [24]. In a phase II clinical trial BOLT, the ORR to sonidegib (200 mg) in patients with locally advanced basal cell carcinoma reached 58 %, while the ORR to vismodegib (150 mg) was 47 % (according to ERIVANCE BCC) [25];

- it demonstrates longer responses to therapy: median progression-free survival was 22.1 months with sonidegib and 9.5 months with vismodegib [26];
- it is associated with a lower risk of developing resistance to therapy. Sonidegib is less likely to be affected by SMO mutations (such as D473H), which can reduce the efficacy of vismodegib [27, 28]. In preclinical studies, sonidegib demonstrated activity against some vismodegib-resistant lines [29].

Taking into account the fact that in some cases there is a progression of squamous cell carcinoma of the nasal mucosa when using standard treatment regimens, including targeted therapy (cetuximab) and the use of immunological drugs from the anti-PD-1 group, it is necessary to search for new targets for the appointment of highly effective targeted therapy. In such cases, an expanded molecular genetic study using multigenic panels based on new generation sequencing is shown. We present a clinical case of successful treatment of locally advanced unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the nasal mucosa with a rare driver mutation.

We report a case of successful treatment of a patient with locally advanced, non-resectable, drug-resistant nasal squamous cell carcinoma with a rare driver mutation.

Case report

A 59-year-old male patient was examined in the Lapino hospital. He complained of a large tumor in the nasal cavity, facial deformity, pain, right exophthalmos, lacrimation, nasal congestion, and impaired nasal breathing.

In September 2007, the patient underwent cryodestruction for basal cell carcinoma of the nasal skin. In August 2020 (13 years later), the patient was diagnosed with a nasal tumor. Contrast-enhanced CT performed in January 2020 revealed a voluminous formation in the upper and middle zones of the face, bone destruction in the facial region of the skull, and cervical lymphadenopathy.

In February 2020, he underwent endoscopic multifocal biopsy of the nasal tumor on the right. Histological examination demonstrated a malignant epithelial polymorphocellular tumor. Between August and October 2020, he received 3 courses of photodynamic therapy, after which he was found to have rapid tumor growth. Between November 2020 and January 2021, he received 3 courses of polychemotherapy (paclitaxel + carboplatin), intravenously once every 21st day. However, the patient demonstrated negative dynamics and disease progression according to the Response evaluation criteria



Fig. 2. Patient's appearance at the moment of immunotherapy initiation (after photodynamic therapy and polychemotherapy, February 2021)

in solid tumors v.1.1 (RECIST 1.1) against the background of this therapy.

The histological material was reexamined at Moscow Oncological Hospital No. 62. Histological report from January 2021 showed poorly differentiated cancer. Immunohistochemical examination revealed HPV-positive squamous cell carcinoma of the nasal cavity. Contrast-enhanced CT of the facial skeleton performed in February 2021 revealed a pathological formation of the maxillofacial region with signs of invasive growth, involving the nasal cavity, all paranasal sinuses, maxilla, hard palate, right orbit, intracranial spread to the meninges of the frontal area and cortical portions of the right frontal lobe, multiple areas of osteolytic bone destruction of the maxillofacial region, right-sided exophthalmos, periorbital emphysema. The scan also demonstrated negative dynamics (larger tumor and its greater spread) compared to that dated February 2020. Chest X-ray and abdominal ultrasound from February 2021 showed no metastases.

In February 2021, the patient was examined in Lapinio Clinical Hospital. Considering clinical diagnosis, tumor stage and spread, histological and immunohistochemical findings (squamous cell carcinoma), and previous treatment, it was concluded that the patient had progressive disease (fig. 2). It was recommended to initiate second-line therapy with intravenous pembrolizumab at a dose of 400 mg once every 42 days and follow-up examinations after each 3rd course of immunotherapy.

Between February 2021 and November 2021, the patient received 8 courses of immunotherapy. Follow-up CT of the facial skeleton performed in December 2021 revealed a large (51 × 78 × 84 cm) multinodular non-homogeneous formation with multiple internal calcified partitions (size at baseline 63 × 76 × 98 mm), Stabilization of the tumor process was diagnosed.



Fig. 3. Patient's appearance after immunotherapy with pembrolizumab and nivolumab, April 2022

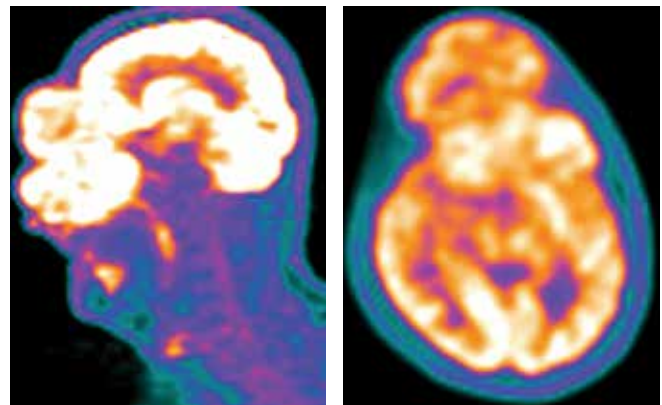


Fig. 4. Total-body ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) scan demonstrating tumor spread, April 2022

Due to the mixed CT dynamics, it was decided to change pembrolizumab to nivolumab. Between January 2022 and April 2022, the patient additionally received 5 courses of immunotherapy: intravenous nivolumab at a dose of 480 mg once every 28 days. Clinical findings and PET/CT results from April 2022 demonstrated a metabolically active formation in the maxillofacial region, located primarily on the right side. It produced significant damage to the nasal cavity, paranasal sinuses, maxilla, hard palate, and right orbit with destruction of adjacent bone structures, spreading into the cranial cavity, meninges and cortical parts of the right frontal lobe with an overall size of 88 × 75 × 89 mm (standardized uptake value maximum (SUV_{max}) = 17.70). The scan also showed metabolic activity in the superior jugular lymph node on the right (up to 8 mm; SUV_{max} = 3.83) and submandibular lymph node on the left (up to 5 mm; SUV_{max} = 3.28) (fig. 3, 4). Progression of the disease was diagnosed.

In April 2022, this case was discussed at an oncology council. Given the negative dynamics with no response

to ongoing therapy, as well as the lack of treatment options, it was recommended to conduct comprehensive genomic profiling (next generation sequencing, NGS) using the Foundation One CDx panel. It was decided to repeat biopsy to analyze fresh morphological material in order to exclude the effect of clonal evolution among tumor cells and avoid unreliable results after previous treatment courses. Repeated biopsies from the primary tumor site failed to produce any viable tumor tissue for the examination. The samples contained a lot of necrotic tissue, and it was decided to use liquid biopsy (blood) with NGS using the Foundation Liquid CDx panel.

Next generation sequencing performed in June 2022 showed that the tumor mutational burden was 30 mut/Mb with no microsatellite instability. A mutation in the *PTCH1* gene (V407fs8*30) was detected, the proportion of the mutant allele (VAF) was 25.1 %. The Foundation Medicine database for this variant of the *PTCH1* gene mutation does not contain reliable information on the effectiveness of Hh pathway inhibitors (non-druggable mutations). Also, cases of high efficacy of tyrosine kinase inhibitors have not been described in the literature.

Recent studies demonstrated that squamous cell carcinomas of the head and neck with activated *PTCH1* gene can be sensitive to Hh inhibitors, for example vismodegib [30, 31].

Due to high tumor mutational burden (30 mut/Mb) and recent research findings, the patient was recommended to initiate simultaneous immunotherapy with intravenous pembrolizumab at a dose of 400 mg once every 42 days and oral vismodegib (Erivedge®) at a dose of 150 mg once a day.

In September 2022, the patient started combination immunotherapy. Three months later, in December 2022, he underwent follow-up PET/CT. There was a decrease in size with decrease in the metabolic activity of the formation of the maxillofacial region, mainly on the right, with damage to the nasal cavity, paranasal sinuses, upper jaw and hard palate, and the right orbit (with destruction of adjacent bone structures), spreading to the cranial cavity, meninges and cortical sections of the right frontal lobe with a total size of $52 \times 29 \times 48$ mm, $SUV_{max} = 6.43$ (previously the total size $92 \times 93 \times 111$ mm, $SUV_{max} = 10.42$) (fig. 5, 6). Partial regression of the primary focus was diagnosed.

It was decided to continue combination immunotherapy with pembrolizumab and vismodegib due to its high effectiveness. From September 2022 to June 2025, 32 courses of targeted therapy and 21 courses of immunotherapy were applied. PET/CT performed in June 2025 demonstrated a heterogeneous formation in the right maxillofacial region, which has multiple small calcifications causing maxillofacial deformity and spreading to the nasal cavity, paranasal sinuses, maxilla, hard palate, right orbit, cranial cavity and cortical portions of the right frontal lobe, forming bone structures with destruction zones with a maximum size of 51×26 mm. The scan also showed new calcification areas and moderate metabolic activity ($SUV_{max} = 2.39$) (fig. 7, 8). A complete clinical regression of the tumor was diagnosed.

Thus, after 3 years of active treatment, PET/CT confirmed complete remission. In total, the patient had 36 courses of targeted therapy and 24 courses of immunotherapy. Taking



Fig. 5. Patient's appearance after 3 months of combination immunotherapy, December 2022

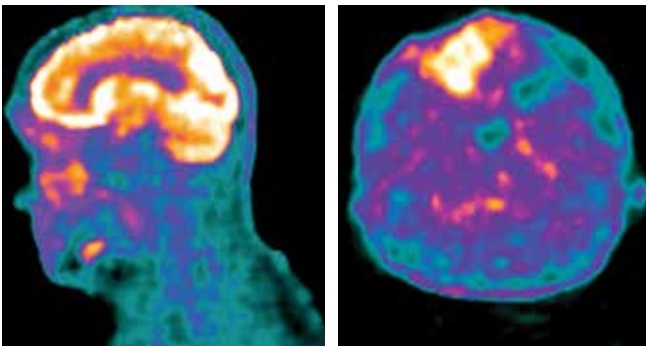


Fig. 6. Total-body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) after 3 months of combination immunotherapy, December 2022



Fig. 7. Patient's appearance after 32 months of combination immunotherapy, June 2025

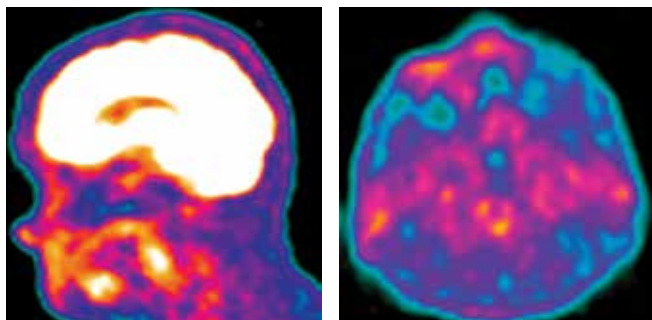


Fig. 8. Total-body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) after 32 months of combination immunotherapy, June 2025

into account the continued remission according to PET/CT data during the last 15 months, it was decided to cancel targeted therapy with vismodegib. The patient continues supportive therapy.

Thus, targeted therapy with an inhibitor of the Hh signaling pathway revealed by the use of complex genomic profiling a mutation in the *PTCH1* gene (V407fs8*30) with unknown clinical significance proved to be highly effective – complete clinical and radiological therapeutic pathomorphosis was achieved.

Conclusion

It is currently actively developing the concept of personalized antitumor therapy. This approach ensures good results when clinically significant targets are detected and demonstrates substantial evidence of high clinical effectiveness.

In case of head and neck tumors, traditional treatment methods (including surgery, radiation therapy and chemotherapy) allow us to achieve complete recovery in patients with early-stage disease. However, in most patients with locally advanced cancer, this approach has a limited effectiveness and is often associated with severe side effects and failures in treatment.

This article describes an example of antitumor therapy evolution with an emphasis on personalized treatments for head and neck cancer, their advantages and prospects in routine clinical practice. We report a case of locally advanced drug-resistant HPV-associated nasal squamous cell carcinoma with a novel *PTCH1* gene mutation (V407fs8*30) with unknown clinical significance. *PTCH1* gene mutation are detected in only 3–4 % of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. We found a rare driver mutation in a patient with drug-resistant progressive nasal tumor using NGS testing with a multigenic panel on a liquid biopsy specimen. A driver mutation in the *PTCH1* gene in a patient with squamous cell carcinoma of the nasal cavity, who had a complete clinical response and prolonged remission on the background of targeted therapy, was described for the first time in the Russian literature.

To our knowledge, this is the first clinical case of successful targeted treatment in patient with a progressive non-resectable head and neck tumor, refractory to standard therapy.

Hence, we explored such a high treatment efficacy with first generation of Hh pathway inhibitor, we expect to achieve even better outcomes with further applying of next generation inhibitors in head and neck cancer patients bearing *PTCH* gene mutations.

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

1. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 275 p. (In Russ.).
2. Key statistics about nasal cavity and paranasal sinus cancers. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/about/key-statistics.html>
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
4. Pecorari G., Motatto G., Piazza F. et al. Real-life prognosis of sinonasal tumors. *J of Pers Med* 2022;14(5):444. DOI: 10.3390/jpm14050444
5. Brierly J.D. TNM: classification of malignant tumors. Moscow: Logosphere, 2018. 344 p. (In Russ.).
6. Malignant tumors of the sinuses. Medscape. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/847189-overview>
7. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancers, by type and stage. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/treating/by-stage.html>
8. Chalmers Z., Connelly C., Fabrizio D. et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017;9(1):34. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2
9. Martínez J., Pérez-Escuredo J., López F. et al. Microsatellite instability analysis of sinonasal carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(1):55–60. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.10.038
10. Park J., Faquin W., Durbeck J. et al. Immune checkpoint inhibitors in sinonasal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;109:104776. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104776
11. Bracigliano A., Tatangelo F., Perri F. et al. Malignant sinonasal tumors: update on histological and clinical management. *Curr Oncol* 2021;28(4):2420–38. DOI: 10.3390/curroncol28040222
12. Taverna C., Agaimy A., Franchi A. Towards a molecular classification of sinonasal carcinomas: clinical implications and opportunities. *Cancers* 2022;14(6):1463. DOI: 10.3390/cancers14061463
13. Jo V., Chau N., Hornick J. et al. Recurrent IDH2 R172X mutations in sinonasal undifferentiated carcinoma. *Mod Pathol* 2017;30(5):650–9. DOI: 10.1038/modpathol.2016.239
14. Bitar G., Alshaka S., Hsia B. Comprehensive genomic profiling of sinonasal carcinomas: identification of common mutations

- and potential targets for therapy. *J Neurol Surg B Skull Base* 2025. DOI: 10.1055/a-2639-5790
15. Speel E. HPV integration in head and neck squamous cell carcinomas: cause and consequence. *Recent Results Cancer Res* 2017;206:57–72. DOI: 10.1007/978-3-319-43580-0_4
 16. Lee D.-H., Lee S., Oh S. Hedgehog signaling pathway as a potential target in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumor Biol* 2017;39(6):1010428317692266. DOI: 10.1177/1010428317692266
 17. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129
 18. Stransky N., Egloff A., Tward A. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011;333(6046):1157–60. DOI: 10.1126/science.1208130
 19. Agrawal N., Frederick M., Pickering C. et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011;333(6046):1154–7. DOI: 10.1126/science.1206923
 20. Leović M., Jakovčević A., Mumlek I. et al. A pilot immunohistochemical study identifies hedgehog pathway expression in sinonasal adenocarcinoma. *Int J Mol Sci* 2024;25(9):4630. DOI: 10.3390/ijms25094630
 21. Hoff D., LoRusso P., Rudin C. et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(12):1164–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0905360
 22. ERIVANCE phase II pivotal trial design. ERIVANCE: The pivotal trial that demonstrated clinically meaningful benefit in advanced BCC. Available at: <https://www.erivedge.com/hcp/efficacy/clinical-results.html>
 23. Dréno B., Kunstfeld R., Hauschild A. et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):404–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30072-4
 24. Beatty G., Gladney W. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2014;21(4):687–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1860
 25. Migden M., Guminski A., Gutzmer R. et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):716–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2
 26. Basset-Seguín N., Maubec E. Recent advanced in the treatment of advanced SCC tumors. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):550. DOI: 10.3390/cancers14030550
 27. Buonamici S., Williams J., Morrissey M. et al. Interfering with resistance to smoothened antagonists by inhibition of the PI3K pathway in medulloblastoma. *Scie Transl Med* 2010;2(51):51ra70. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001599
 28. Kim J., Aftab B., Tang J. et al. Itraconazole and arsenic trioxide inhibit hedgehog pathway activation and tumor growth associated with acquired resistance to smoothened antagonists. *Cancer Cell* 2013;23(1):23–34. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.11.017
 29. Dorywalska M., Dushin R., Moine L. et al. Molecular basis of valine-citrulline-PABC Linker Instability in Site-Specific ADCs and its mitigation by linker design. *Mol Cancer Ther* 2016;15(5):958–70. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-1004
 30. Bakshi A., Chaudhary S., Rana M. et al. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog* 2017;56(12):2543–57. DOI: 10.1002/mc.22690
 31. Pastorino L., Pollio A., Pellacani G. et al. Novel PTCH1 mutations in patients with keratocystic odontogenic tumors screened for nevoid basal cell carcinoma (NBCC) syndrome. *PLoS One* 2012;7(8):e43827. DOI: 10.1371/journal.pone.0043827

Authors' contributions

A.M. Mudunov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing, editing;
 A.M. Khabazova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article writing, editing;
 M.B. Pak: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, editing;
 S.V. Berelavichus: analysis of the data obtained, editing;
 H. Chen: review of publications on the topic of the article.

ORCID of authors

A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
 A.M. Khabazova: <https://orcid.org/0000-0001-9372-3328>
 M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
 S.V. Berelavichus: <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>
 H. Chen: <https://orcid.org/0000-0001-7690-731X>

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

Funding. The work was performed without external funding.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patient signed informed consent for the publication of his data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-124-130>

Возможности персонализированного подхода в лечении распространенного рецидивирующего рака носоглотки

А.М. Мудунов^{1,2}, А.М. Хабазова³, М.Б. Пак³, С.В. Берелавичус³, Х. Чэнь⁴

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

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

³Многопрофильный медицинский центр Банка России; Россия, 116152 Москва, Севастопольский пр-кт, 66;

⁴Пекинская больница Чао-Ян, Столичный медицинский университет; КНР, 100006 Пекин, район Чаоян, South Gongren Gymnasium Road, 8

Контакты: Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

Рак носоглотки (назофарингеальная карцинома) – злокачественная опухоль, развивающаяся из неороговевшего эпителия носоглотки. В 2022 г. в мире зафиксировано более 530 тыс. новых случаев данной патологии. В РФ рак носоглотки составляет 0,3 % всех злокачественных новообразований и до 2 % всех злокачественных опухолей головы и шеи. Пятилетняя общая выживаемость при заболевании I стадии составляет 90 %, IV – 40 %. Более чем у 40 % пациентов рак носоглотки диагностируют на IV стадии.

В статье представлен клинический случай успешного лечения пациентки с распространенным рецидивирующим раком носоглотки.

Ключевые слова: рак носоглотки, назофарингеальная карцинома, комплексное геномное профилирование, расширенное молекулярно-генетическое исследование, AKT1, молекулярная диагностика рака носоглотки, таргетная терапия

Для цитирования: Мудунов А.М., Хабазова А.М., Пак М.Б. и др. Возможности персонализированного подхода в лечении распространенного рецидивирующего рака носоглотки. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):124–30.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-124-130>

mTOR inhibitor as off-label option in treatment of progressive refractory nasopharyngeal carcinoma

А.М. Мудунов^{1,2}, А.М. Хабазова³, М.Б. Пак³, С.В. Берелавичус³, Х. Чэнь⁴

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

²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Specialized Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolsky Prospekt, Moscow 116152, Russia;

⁴Beijing Chao-Yang hospital, Capital Medical University; 8 South Gongren Gymnasium Road, Chaoyang District, Beijing 100006, China

Contacts: Maxim Bokmanovich Pak mbpak@yandex.ru

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor developing from the non-keratinizing epithelium of the nasopharynx. In 2022, more than 530,000 new NPC cases were registered worldwide. The rate of NPC in the Russian Federation reaches 0.3 % among all malignancies and up to 2 % of head and neck cancers. The 5-year overall survival rate varies from 90 % in patients with stage I NPC to 40 % in those with stage IV NPC. Over 40 % of newly diagnosed NPC patients already have stage IV disease.

In this article, we report a case of successful treatment of a patient with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: nasopharyngeal cancer, nasopharyngeal carcinoma, comprehensive genomic profiling, extensive molecular testing, AKT1, molecular diagnostics of nasopharyngeal cancer, targeted therapy

For citation: Mudunov A.M., Khabazova A.M., Pak M.B. et al. mTOR inhibitor as off-label option in treatment of progressive refractory nasopharyngeal carcinoma. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025; 15(3):124–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-124-130>

Введение

Рак носоглотки (РН) (назофарингеальная карцинома) — злокачественная опухоль, развивающаяся из неороговевшего эпителия носоглотки. В 2022 г. в мире зафиксировано более 530 тыс. новых случаев данной патологии. В РФ РН составляет 0,3 % всех злокачественных новообразований и до 2 % всех злокачественных опухолей головы и шеи. У мужчин 15–25 и 40–60 лет данная патология встречается в 3 раза чаще, чем у женщин, особенно это касается стран Юго-Восточной Азии [1]. Пятилетняя общая выживаемость при заболевании I стадии составляет 90 %, IV — 40 %.

В большинстве случаев начальные проявления назофарингеальной карциномы скрываются под маской острых респираторных вирусных инфекций и ринофарингитов, в связи с чем более 40 % пациентов обращаются к врачу на IV стадии заболевания [2].

В 80 % случаев злокачественные опухоли носоглотки ассоциированы с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) [3]. Также известно, что ВЭБ способствует повышению иммуногенности, в связи с чем отличительными особенностями назофарингеальной карциномы являются высокая инфильтрация опухолевых клеток Т-лимфоцитами и гиперэкспрессия лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) (более 90 % случаев в эндемичных районах) [4].

К основным методам диагностики РН относят прямую и непрямую назофарингоскопию. Для точного понимания местной распространенности опухоли обязательно проводят компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). При подозрении на диссеминацию опухолевого процесса, а также при местно-распространенном процессе (III–IV стадии) стандартом является выполнение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), а также практически всеми рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) пациентам с местно-распространенным РН T1N1–3, T2–4N_{любая} стадий рекомендуется химиолучевая терапия (ХЛТ) в конкурентном режиме с последующей адъювантной химиотерапией (ХТ) или индукционная ХТ с последующей конкурентной ХЛТ с целью повышения выживаемости [5–7].

Несмотря на современные подходы к проведению ХЛТ, частота возникновения локальных и локорегионарных рецидивов, по данным литературы, варьирует от 7,2 до 20 %. Чаще всего развиваются локальные рецидивы (75 % случаев), реже — регионарные (25 % случаев) [8–10]. При регионарных рецидивах РН широко применяется хирургическое вмешательство в зонах

регионарного метастазирования (шейный лимфатический коллектор). При местных рецидивах заболевания методом выбора также является хирургическое лечение. Однако в реальной клинической практике операции в этой анатомической зоне хорошо себя не зарекомендовали, поскольку они носят крайне инвалидизирующий характер, в том числе при применении робот-ассистированных технологий (системы da Vinci).

В настоящее время проводятся исследования эффективности иммунотерапии (применения анти-PD-1/PD-L-ингибиторов) при нерезектабельных рецидивах и метастазах назофарингеальной карциномы. Настоящим прорывом в лекарственном лечении местнораспространенного, рецидивирующего и метастатического РН стало добавление камрелизумаба к стандартной ХТ, что привело к относительному снижению (на 49 %) риска прогрессирования заболевания или смерти (отношение рисков 0,54; 95 % доверительный интервал 0,39–0,76; $p = 0,0002$). Частота объективного ответа составила 95 % [2]. В декабре 2024 г. RUSSCO рекомендовало камрелизумаб в комбинации с гемцитабином и цисплатином в качестве наиболее предпочтительной схемы 1-й линии терапии РН [11].

Современные иммуноонкологические препараты продемонстрировали высокую эффективность в отношении нерезектабельного, рецидивирующего и метастатического РН. Однако примерно у 25 % пациентов не удается получить клинический ответ в ходе лечения [12]. Таким образом, сохраняется необходимость в поиске высокоэффективной терапии в этой группе больных. Одним из инструментов для достижения поставленной цели является применение расширенного молекулярно-генетического исследования с использованием мультигенных панелей на основе секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). Секвенирование опухолевой ткани или крови (жидкостная биопсия) дает возможность большего понимания биологии опухоли, позволяет выявить клинически значимые мутации для проведения высокоэффективной таргетной терапии.

По данным исследования Z. Zhou и соавт., при РН наиболее часто встречаются мутации в 5 генах: *CYLD* (12,5 % случаев), *KMT2D* (12,5 % случаев), *TP53* (10 % случаев), *BAP1* (10 % случаев) и *EP300* (10 % случаев) [13]. В то же время существуют альтерации и в других генах, принадлежащих альтернативным сигнальным путям. Одним из таких путей является PIK3/АКТ — внутриклеточный сигнальный путь, основными компонентами которого выступают фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы АКТ, мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) и RAS — малая гуанинтрифосфатаза (ГТФаза), присутствующая во всех клетках организма.

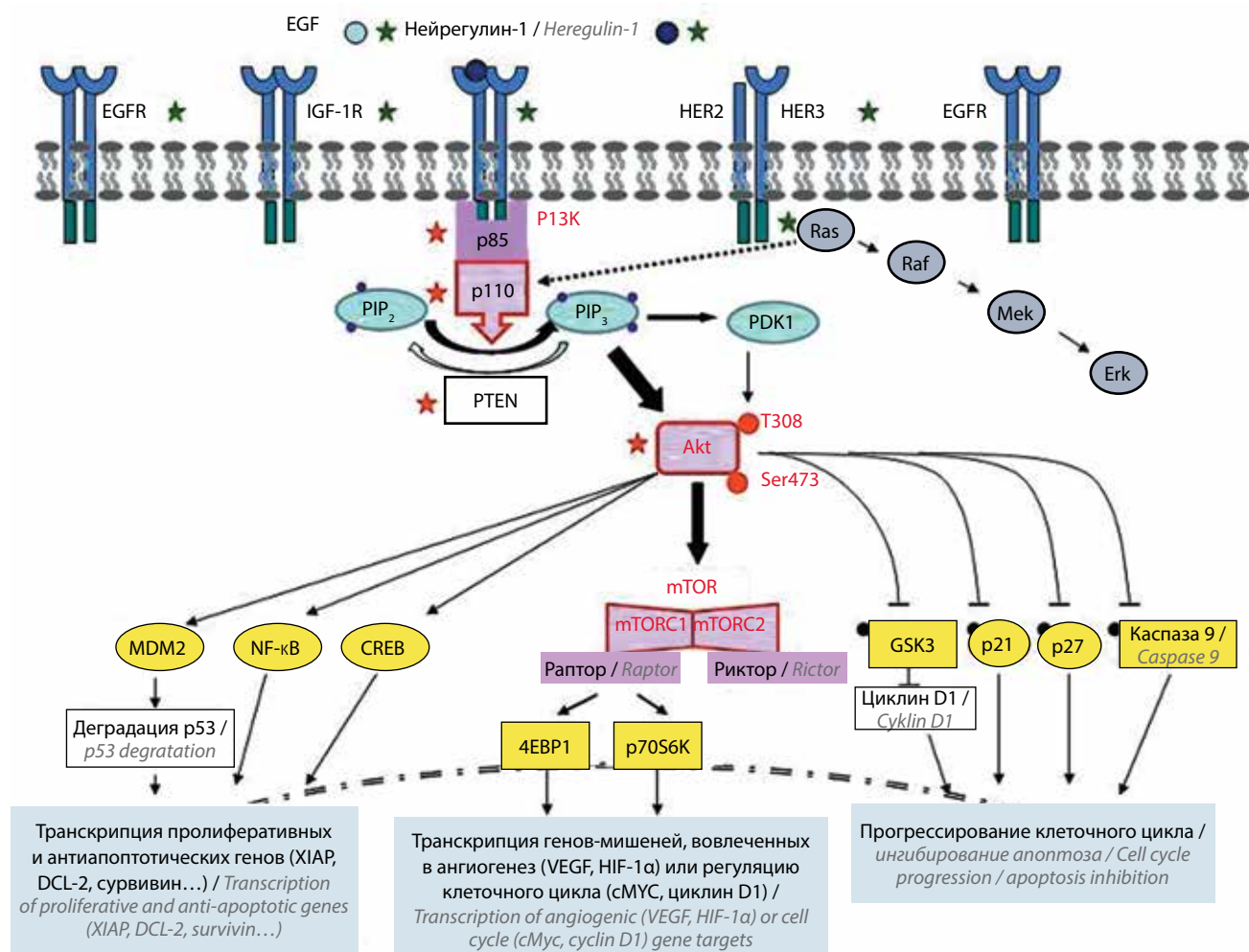
Результаты зарубежных исследований демонстрируют, что мутация в гене *AKT1* встречается при инвазивных карциномах молочной железы (2–6 % случаев), муцинозной

карциноме аппендикса (5 % случаев), эндометриоидной карциноме матки (4 % случаев), раке без выявленного первичного очага (3 % случаев), папиллярном раке щитовидной железы (2 % случаев), плоскоклеточном раке шейки матки (2 % случаев), уротелиома верхних отделов желудочно-кишечного тракта (2 % случаев), аденокарциноме толстой кишки (1–2 % случаев) и плоскоклеточном раке головы и шеи (1–2 % случаев) [14–16].

AKT1 кодирует внутриклеточную серин/треонинкиназу и является одним из 3 представителей семейства генов *AKT* (*AKT1*, *AKT2*, *AKT3*). Активация *AKT* способ-

ствует выживанию клеток за счет ингибирования апоптоза, а также пролиферации клеток посредством взаимодействий с механизмами клеточного цикла (рис. 1) [17]. Следовательно, неправильная активация сигнального пути *AKT*/*PI3K*/*mTOR* может привести к образованию опухолевого процесса [18].

Показано, что миссенс-мутации и дупликации, которые происходят в домене гомологии плекстрина (PH) гена *AKT1*, трансформируют клетки, активируют передачу сигналов *AKT* и, следовательно, считаются онкогенными [19–24].



*Предшествующая активация *PI3K*-пути: непосредственно через мембранные *RTK* или их лиганды или косвенно через *Ras* / Upstream activation of *PI3K* pathway: directly via membrane *RTKs* or their ligands, or indirectly via *Ras*

*Независимая активация пути *PI3K* вследствие мутаций в субъединицах *PI3K* p110 (*PIK3CA*) или p85 (*PIK3R*), мутаций/амплификаций *Akt* или потери *PTEN* / Intrinsic activation of *PI3K* pathway via mutations in the p110 (*PIK3CA*) or p85 (*PIK3R*) subunits of *PI3K*, *Akt* mutations/amplifications, or *PTEN* loss

→ Взаимодействие / Cross-talk

Рис. 1. Путь каскадного регулирования клеточного цикла через рецептор эпидермального фактора роста (*HER*) [17]. *EGF* — эпидермальный фактор роста; *EGFR* — рецептор эпидермального фактора роста; *IGF-1R* — рецептор инсулиноподобного фактора роста 1-го типа; *PI3K* — фосфоинозитид-3-киназа; *NF-κB* — транскрипционный ядерный фактор каппа В; *mTOR* — мишень рапамицина млекопитающих; *VEGF* — фактор роста эндотелия сосудов; *HIF-1α* — фактор, индуцируемый гипоксией 1α

Fig. 1. The pathway of cell cycle regulation through the epidermal growth factor (*HER*) receptor [17]. *EGF* — epidermal growth factor; *EGFR* — epidermal growth factor receptor; *IGF-1R* — type 1 insulin-like growth factor receptor; *PI3K* — phosphoinositide-3-kinase; *NF-κB* — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; *mTOR* — mammalian target of rapamycin; *VEGF* — vascular endothelial growth factor; *HIF-1α* — hypoxia-inducible factor 1α

В 2022 г. для лечения пациентов с распространенным и метастатическим раком молочной железы с мутациями в генах *PIK3CA*, *AKT1* и *PTEN* зарегистрирован препарат капивасертиб. Известно, что при его добавлении к стандартному протоколу лечения частота объективного ответа увеличивается на 29 % [25]. Однако данный таргетный препарат не зарегистрирован как агностический и в настоящее время применяется только для лечения люминального рака молочной железы.

В настоящее время проводится исследование II фазы, посвященное определению эффективности ипата-сертиба. По предварительным данным, частота объективного ответа у пациентов с солидными опухолями с мутацией E17K в гене *AKT1* составила 22 % [26].

В ходе предварительного анализа подгруппы пациентов с гиперэкспрессией рецепторов эстрогенных гормонов, с мутацией в гене *AKT1* (HR+) и HER2-отрицательным раком молочной железы (HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа), получавших ингибиторы mTOR (эверолимус, темсиролимус), выявлена положительная связь между частотой объективного ответа (полный ответ + частичный ответ) и наличием мутации в гене *AKT1* ($n = 11$) по сравнению с пациентами *AKT1* дикого типа ($n = 42$) ($p < 0,03$) [27]. Таким образом, мутации, активирующие *AKT1*, могут быть чувствительны к ингибиторам mTOR, таким как эверолимус и темсиролимус [28–32].

В этой статье мы хотим представить клинический случай, демонстрирующий эффективность применения ингибитора mTOR у пациента с диссеминированным РН с мутацией в гене *AKT1* (E17K).

Клинический случай

Пациентка И., 37 лет, в сентябре 2021 г. обратилась в клинический госпиталь «Лапино». Из анамнеза известно, что в сентябре этого года по результатам гистологического исследования после проведенной биопсии образования носоглотки у больной выявлена недифференцированная карцинома (G_3) pT4N1M0 IVA стадии, не ассоциированная с ВЭБ. С января по февраль 2022 г. по месту жительства проведены 2 курса полихимиотерапии по схеме CAPO (карбоплатин в дозе 450 мг + доксорубицин в дозе 40 мг + винкристин в дозе 1 мг + эндоксан в дозе 1000 мг) и 1 курс по схеме: карбоплатин в дозе 450 мг + паклитаксел в дозе 300 мг. Далее проведена конкурентная ХЛТ (разовая очаговая доза – 2 Гр, суммарная очаговая доза – 70 Гр) на фоне еженедельного введения цисплатина в дозе 50 мг/м². В последующем отмечено прогрессирование заболевания.

В апреле 2022 г. по данным контрольного видеоэндоскопического исследования полости носа и носоглотки, проведенного в клиническом госпитале «Лапино», подтвержден продолженный рост опухоли носоглотки, выполнена биопсия. По результатам гистологического исследования от апреля 2022 г. выявлен неороговевающий

плоскоклеточный РН. По данным иммуногистохимического исследования, проведенного в апреле 2022 г., обнаружена экспрессия PD-L1 (CPS = 5) (CPS (Combined Positive Score) – количество окрашенных PD-L1 клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100).

С мая по сентябрь 2022 г. проводилась иммунотерапия по схеме: паклитаксел в дозе 175 мг/м² в 1-й день + карбоплатин (AUC 5) внутривенно в 1-й день каждые 3 нед + пембролизумаб в дозе 400 мг 1 раз в 6 нед внутривенно капельно, с последующей поддерживающей терапией пембролизумабом.

По данным контрольного ПЭТ/КТ от октября 2022 г. выявлена стабилизация опухолевого процесса с тенденцией к отрицательной динамике (после 6 мес терапии). Рекомендована смена терапии. С октября по декабрь 2022 г. пациентка получала иммунотерапию по схеме: гемцитабин в дозе 1250 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни каждый 21-й день + пембролизумаб в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед.

По данным МРТ носоглотки с контрастированием от декабря 2022 г. (после 2 мес терапии) выявлено прогрессирование опухолевого процесса (рис. 2): слева в окологлоточном, каротидном и превертебральном пространствах определяется участок неправильной формы, неравномерного контрастирования размером 32 × 22 × 47 мм (размеры очага, по данным МРТ от июня 2022 г., – 29 × 16 × 40 мм).

С учетом прогрессирования опухолевого процесса и исчерпанностью возможностей стандартной терапии рекомендована смена лекарственного лечения на комбинированную иммунотаргетную терапию. С января по сентябрь 2023 г. проводилось лечение по схеме: пембролизумаб в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед (ниволумаб в дозе 240 мг 1 раз в 2 нед) + цетуксимаб в дозе 250 мг/м² (нагрузочная доза – 400 мг/м²) еженедельно.

По данным контрольной ПЭТ/КТ от апреля 2023 г. в носоглотке слева по-прежнему сохраняется метаболически

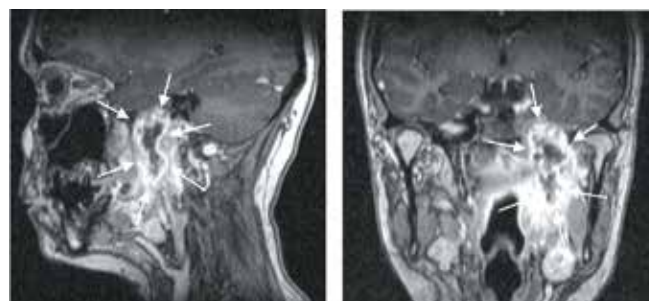


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография носоглотки с контрастированием от декабря 2022 г. Прогрессирование опухолевого процесса в носоглотке слева (очаг указан стрелками)

Fig. 2. Contrast-enhanced magnetic resonance image of the nasopharynx dated December 2022. Tumor progression in the left part of the nasopharynx (tumor is indicated by arrows)

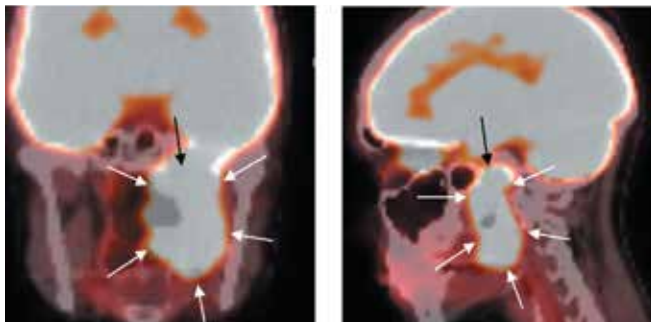


Рис. 3. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, носоглотки от апреля 2023 г. Прогрессирование опухолевого процесса в носоглотке (слева) — гипervasкулярного мягкотканного образования (указано стрелками)

Fig. 3. Positron emission tomography/computed tomography scan dated April 2023. Tumor progression in the nasopharynx (left part): hypervasculature soft tissue formation (indicated by arrows)

активное, гипervasкулярное мягкотканное образование размером до $33 \times 39 \times 58$ мм, распространяющееся на крылонобную ямку и верхушку пирамиды височной кости (максимальный стандартизированный уровень захвата (SUV_{max}) = 16,6) (ранее размер образования — $33 \times 22 \times 50$ мм, SUV_{max} = 12). Зафиксирована стабилизация опухолевого процесса (рис. 3).

По данным контрольной ПЭТ/КТ от ноября 2023 г. сохраняется стабилизация опухолевого процесса.

С учетом низкой эффективности проводимого лечения, резкого ухудшения общего соматического статуса (оценка по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) — 2 балла), а также отсутствия стандартных лечебных опций для последующих линий лечения рекомендовано проведение комплексного геномного профилирования (NGS, панель FoundationOne Liquid CDx) с целью определения потенциальных мишеней для таргетной терапии.

В сентябре 2023 г. по данным NGS мутационная нагрузка опухоли составила 6 мут/Мб, микросателлитно опухоль оказалась стабильной. Выявлена мутация в гене AKT1 (E17K), доля мутантного аллеля (VAF) составила 0,74 %.

Известно, что при активации сигнального пути AKT/mTOR при разных солидных опухолях (раке молочной, предстательной желез) наблюдается чувствительность к ингибиторам mTOR, таким как эверолимус и темсиролимус.

С учетом вышесказанного рекомендована комбинированная таргетная терапия — ингибитор mTOR эверолимус (афинитор®) в дозе 10 мг 1 раз в сут + цетуксимаб в дозе 250 мг/м² еженедельно или в дозе 500 мг/м² 1 раз в 2 нед.

Через 3 мес от начала терапии, в январе 2024 г., выполнена контрольная ПЭТ/КТ носоглотки. Слева сохраняется гипervasкулярное мягкотканное образование размером до $44 \times 36 \times 60$ мм, распространяющееся в крылонобную ямку и верхушку пирамиды височной кости

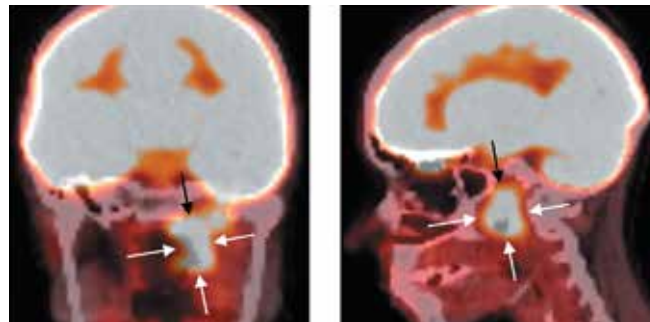


Рис. 4. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, носоглотки от января 2024 г. Уменьшение объема образования и метаболической активности на фоне лечения (стрелки)

Fig. 4. Positron emission tomography/computed tomography scan dated January 2024. The tumor size and its metabolic activity have reduced (arrows)

(SUV_{max} = 8,2) (ранее размер образования был $33 \times 39 \times 58$ мм, SUV_{max} = 16,6) (рис. 4). В других органах патологическое накопление радиофармпрепарата не выявлено. Таким образом, отмечены выраженное снижение метаболической активности в первичном опухолевом очаге и значительное улучшение общей клинической симптоматики (оценка по шкале ECOG — 1 балл).

С учетом выраженного противоопухолевого ответа решено продолжить назначенную ранее терапию. Пациентка продолжала терапию в течение последующих 3-х месяцев и далее выбыла из-под контроля.

Заключение

В представленном клиническом случае нерезектабельного местно-распространенного недифференцированного РН выявлена редкая мутация в гене AKT1 (E17K, доля мутантного аллеля 0,74 %), которая встречается в 1–2 % случаев в общей популяции плоскоклеточного рака головы и шеи. С учетом прогрессирования заболевания на фоне стандартной терапии и отсутствия опций для высокоэффективного лечения рекомендовано провести таргетную терапию ингибитором mTOR эверолимусом (афинитор®). Несмотря на невысокую долю мутантного аллеля, на фоне лечения удалось добиться выраженного ответа в виде значительного уменьшения метаболической активности (SUV_{max}) в опухолевой ткани и улучшения клинического статуса пациентки.

Таким образом, проведение комплексного геномного профилирования и выявление альтерации гена AKT1 (E17K) позволило персонализированно подобрать эффективную таргетную терапию местно-распространенного рефрактерного РН. В то же время требуется накопление дополнительного клинического опыта с целью оценки отдаленных онкологических результатов в этой группе пациентов.

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

1. Энциклопедия клинической онкологии: основные средства и методы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. М.И. Давыдова. М: РЛС-2004, 2004. 1456 с. Encyclopedia of clinical Oncology: basic tools and methods for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Ed. by M.I. Davydov. Moscow: RADAR-2004, 2004. 1456 p. (In Russ.).
2. Yang Y., Qu S., Li J. et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2021;22(8):1162–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00302-8
3. Al-Anazi A., Alanazi B., Alshanbari H.M. et al. Increased prevalence of EBV infection in nasopharyngeal carcinoma patients: a six-year cross-sectional study. *Cancers (Basel)* 2023;15(3):643. DOI: 10.3390/cancers15030643
4. Zhang J., Fang W., Qin T. et al. Co-expression of PD-1 and PD-L1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma. *Med Oncol* 2015;32(3):86. DOI: 10.1155/2022/8537966
5. Blanchard P., Lee A., Marguet S. et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015;16(6):645–55. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70126-9
6. Zhang Y., Li W.F., Liu X. et al. Nomogram to predict the benefit of additional induction chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: analysis of a multicenter, phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 2018;129(1):18–22. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.12.002
7. Ribassin-Majed L., Marguet S., Lee A.W. et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(5):498–505. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4119
8. Chua D.T., Wei W.I., Sham J.S. et al. Treatment outcome for synchronous locoregional failures of nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2003;25(7):585–94. DOI: 10.1002/hed.10242
9. Toumi N., Ennouri S., Charfeddine I. et al. Local and lymph node relapse of nasopharyngeal carcinoma: a single-center experience. *Ear Nose Throat J* 2020;100(Suppl 5):795S–800S. DOI: 10.1177/0145561320908955
10. Poh S.S., Soong Y.L., Sommat K. et al. Retreatment in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: current status and perspectives. *Cancer Commun (Lond)* 2021;4(5):361–70. DOI: 10.1002/cac2.12159
11. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Опухоли головы и шеи. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2): 160–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09
Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Tumors of the head and neck. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):160–82. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09
12. Shi S., Li B., Zhou P. et al. Analysis of the clinical efficacy and safety of anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors in locally advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer Med* 2024;13(14):e7359. DOI: 10.1002/cam4.7359
13. Zhou Z., Li P. et al. Mutational landscape of nasopharyngeal carcinoma based on targeted next-generation sequencing: implications for predicting clinical outcomes. *Mol Med* 2022;28(1):55. DOI: 10.1186/s10020-022-00479-4
14. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–7. DOI: 10.1038/nature11252
15. Zehir A., Benayed R., Shah R.H. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23(6):703–13. DOI: 10.1038/nm.4333
16. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129
17. Cheaib B., Auguste A., Leary A. The PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer: therapeutic opportunities and challenges. *Chin J Cancer* 2015;34(1):4–16. DOI: 10.5732/cjc.014.10289
18. Vivanco L., Sawyers C.L. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(7):489–501. DOI: 10.1038/nrc839
19. Bessière L., Todeschini A.-L. et al. A Hot-spot of In-frame duplications activates the oncoprotein AKT1 in juvenile granulosa cell tumors. *eBioMedicine* 2015;2(5):421–31. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.03.002
20. Auguste A., Bessière L., Auguste A. et al. Molecular analyses of juvenile granulosa cell tumors bearing AKT1 mutations provide insights into tumor biology and therapeutic leads. *Hum Mol Genet* 2015;24(23):6687–98. DOI: 10.1093/hmg/ddv373
21. Chang M.T., Bhattarai T.S., Schram A.M. et al. Accelerating discovery of functional mutant alleles in cancer. *Cancer Discov* 2018;8(2):174–83. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0321
22. Yeh Y.-C., Ho H.-L., Wu Y.C. et al. AKT1 internal tandem duplications and point mutations are the genetic hallmarks of sclerosing pneumocytoma. *Mod Pathol* 2020;33(3):391–403. DOI: 10.1038/s41379-019-0357-y
23. Parikh C., Janakiraman V., Wu W.I. et al. Disruption of PH-kinase domain interactions leads to oncogenic activation of AKT in human cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(47):19368–73. DOI: 10.1073/pnas.1204384109
24. Calleja V., Laguerre M., Parker P.J., Larijani B. et al. Role of a novel PH-kinase domain interface in PKB/Akt regulation: structural mechanism for allosteric inhibition. *PLoS Biol* 2009;7(1):e17. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000017
25. Smyth L.M., Tamura K., Oliveira M. et al. Capivasertib, an AKT kinase inhibitor, as monotherapy or in combination with fulvestrant in patients with *AKT1*^{E17K}-mutant, ER-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):3947–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3953
26. Kalinsky K., Zihan W., Kalinsky K. et al. Ipatasertib in patients with tumors with AKT mutations: results from the NCI-MATCH ECOG-ACR In trial (EAY131) sub-protocol Z1K. *Clin Cancer Res* 2025. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3431
27. Yu Z., Wei W., Liu H. et al. Efficient everolimus treatment for metastatic castration resistant prostate cancer with akt1 mutation: a case report. *Onco Targets Ther* 2021;14:5423–8. DOI: 10.2147/OTT.S334205
28. Giannakis M., Mu X.J., Shukla S.A. et al. Genomic correlates of immune-cell infiltrates in colorectal carcinoma. *Cell Rep* 2016;15(4):857–65. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.075
29. Trédan O., Treilleux I., Wang Q. et al. Predicting everolimus treatment efficacy in patients with advanced endometrial carcinoma: a GINECO group study. *Target Oncol* 2013;8(4):243–51. DOI: 10.1007/s11523-012-0242-9
30. Schneider T.C., de Wit D., Links T.P. et al. Everolimus in patients with advanced follicular-derived thyroid cancer: results of a phase II clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(2):698–707. DOI: 10.1210/jc.2016-2525
31. Bryce A.H., Egan J.B., Borad M.J. et al. Experience with precision genomics and tumor board, indicates frequent target identification, but barriers to delivery. *Oncotarget* 2017;8(16):27145–54. DOI: 10.18632/oncotarget.16057
32. Smyth L.M., Zhou Q., Nguyen B. et al. Characteristics and outcome of AKT1 E17K-mutant breast cancer defined through AACR project GENIE, a clinicogenomic registry. *Cancer Discov* 2020;10(4):526–35. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1209

Вклад авторов

А.М. Мудунов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;
А.М. Хабазова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;
М.Б. Пак: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование;
С.В. Берелавичус: анализ полученных данных, редактирование;
Х. Чэнь: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing, editing;
A.M. Khabazova: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article writing, editing;
M.B. Pak: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, editing;
S.V. Berelavichus: analysis of the data obtained, editing;
H. Chen: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
А.М. Хабазова / A.M. Khabazova: <https://orcid.org/0000-0001-9372-3328>
М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
С.В. Берелавичус / S.V. Berelavichus: <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>
Х. Чэнь / H. Chen: <https://orcid.org/0000-0001-7690-731X>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The patient signed informed consent for the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-124-130>

mTOR inhibitor as off-label option in treatment of progressive refractory nasopharyngeal carcinoma

A.M. Mudunov^{1,2}, A.M. Khabazova³, M.B. Pak³, S.V. Berelavichus³, H. Chen⁴

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

²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Specialized Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolsky Prospekt, Moscow 116152, Russia;

⁴Beijing Chao-Yang hospital, Capital Medical University; 8 South Gongren Gymnasium Road, Chaoyang District, Beijing 100006, China

Contacts: Maxim Bokmanovich Pak mbpak@yandex.ru

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor developing from the non-keratinizing epithelium of the nasopharynx. In 2022, more than 530,000 new NPC cases were registered worldwide. The rate of NPC in the Russian Federation reaches 0.3 % among all malignancies and up to 2 % of head and neck cancers. The 5-year overall survival rate varies from 90 % in patients with stage I NPC to 40 % in those with stage IV NPC. Over 40 % of newly diagnosed NPC patients already have stage IV disease.

In this article, we report a case of successful treatment of a patient with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: nasopharyngeal cancer, nasopharyngeal carcinoma, comprehensive genomic profiling, extensive molecular testing, *AKT1*, molecular diagnostics of nasopharyngeal cancer, targeted therapy

For citation: Mudunov A.M., Khabazova A.M., Pak M.B. et al. mTOR inhibitor as off-label option in treatment of progressive refractory nasopharyngeal carcinoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):124–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-124-130>

Introduction

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor developing from the non-keratinizing epithelium of the nasopharynx. In 2022, more than 530,000 new NPC cases were registered worldwide. The rate of NPC in the Russian Federation reaches 0.3 % among all malignancies and up to 2 % of head and neck cancers. Men aged 15–25 and 40–60 years are three times more likely to develop this disease than women, primarily in Southeast Asia [1]. The 5-year overall survival rate varies from 90 % in patients with stage I NPC to 40 % in those with stage IV NPC.

In most cases, early NPC mimics acute respiratory viral infections and rhinopharyngitis, which results in diagnostic delays as over 40 % of newly diagnosed NPC patients already have stage IV disease [2].

Eighty percent of all NPC cases are associated with Epstein-Barr virus (EBV) [3]. EBV is also known to increase tumor immunogenicity, which determines high levels of tumor-infiltrating lymphocytes and overexpression of programmed death-ligand 1 (PD-L1) (over 90 % in endemic areas) [4].

The main methods of NPC diagnosis are direct and indirect nasopharyngoscopy. Computed tomography (CT)

and magnetic resonance imaging (MRI) are used to evaluate tumor stage. Patients with suspected metastasis and patients with locally advanced NPC (grade III–IV) undergo ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (¹⁸F-FDG PET-CT).

In accordance with modern clinical guidelines of the American Society of Clinical Oncology (American Society of Clinical Oncology, ASCO) and the European Society for Medical Oncology (ESMO), as well as the practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) for patients with locally advanced NPC T1N1–3 or stage T2–4 and N_{any} locally advanced NPC are recommended to undergo concurrent chemoradiotherapy (CRT) followed by adjuvant chemotherapy (CT) or induction CT followed by concurrent CRT in order to increase survival [5–7].

Despite new approaches to CRT, the incidence of local and locoregional recurrence varies between 7.2 and 20 %. The majority of patients (75 %) have local recurrence, while 25 % had metastasis in regional lymph nodes [8–10]. Patients with regional NPC recurrence usually undergo surgery on local metastasis (cervical lymph nodes). In case of local recurrence, surgery is also the method of choice. However, in routine clinical practice, such operations are

rarely used because of severe injuries they can cause, including when applying robot-assisted technologies (da Vinci).

A number of clinical trials are currently evaluating the efficacy of immunotherapy (anti-PD-1 and PD-L1 immune checkpoint inhibitors) and targeted therapy (TKIs) for non-resectable recurrent and metastatic NPC. The inclusion of camrelizumab into standard CT became a real breakthrough in the pharmacotherapy of locally advanced, recurrent, or metastatic NPC, since it reduced the relative risk of death by 49 % (hazard ratio (HR) 0.54 [95 % CI 0.39–0.76], $p = 0.0002$). The objective response rate was 95 % [2]. In December 2024, Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) included camrelizumab in combination with gemcitabine and cisplatin into clinical guidelines as an optimal first-line treatment regimen for NPC [11].

Currently available antitumor immunotherapeutic agents were found to be highly effective for non-resectable or metastatic NPC. Nevertheless, approximately 25 % of patients fail to respond during the treatment [12]. This necessitates the search for new effective treatments for such patients. One of possible instruments in this search is comprehensive molecular profiling using next generation sequencing (NGS) with special multigene panels. NGS of tumor tissue or blood (liquid biopsy) ensures better understanding of tumor characteristics and detection of clinically significant mutations to choose and appropriate and highly effective targeted therapy.

According to Z. Zhou et al., five most common mutations in NPC include *CYLD* (12.5 %), *KMT2D* (12.5 %), *TP53* (10 %), *BAP1* (10 %) and *EP300* gene mutations (10 %) [13]. At the same time, there are patients may have alterations in other genes involved in alternative signaling pathways, for example PI3K/AKT (an intracellular signaling pathway involving phosphoinositide-3-kinase (PI3K), AKT kinases, mammalian target of rapamycin (mTOR) and RAS (small guanosine triphosphate (GTPase) present in all body cells).

Foreign studies show that *AKT1* gene mutations are found in invasive breast carcinomas (2–6 %), appendiceal mucinous carcinoma (5 %), uterine endometrial carcinoma (4 %), cancer of unknown primary (3 %), papillary thyroid cancer (2 %), cervical squamous cell carcinoma (2 %), upper gastrointestinal urothelioma (2 %), colon adenocarcinoma (1–2 %), squamous cell carcinoma of the head and neck (1–2 %) [14–16].

AKT1 encodes for an intracellular serine/threonine kinase and is one of the three members of the AKT gene family (*AKT1*, *AKT2*, *AKT*). *AKT* activation promotes cell survival by inhibiting apoptosis and triggers cell proliferation through several interactions with proteins regulating cell cycle (fig. 1) [17]. Therefore, improper activation of AKT/PI3K/mTOR signaling pathway can lead to tumorigenesis [18].

It was found that missense mutations and duplications in the pleckstrin (PH) homology domain of *AKT1* transform cells and activate AKT signaling and are therefore considered oncogenic [19–24].

In 2022, capivasertib was approved for patients with advanced and metastatic breast cancer with *PIK3CA*, *AKT1* and *PTEN* gene mutations. Inclusion of capivasertib into a standard treatment regimen increased objective response rate by 29 % [25]. However, capivasertib is not yet registered as a tumor-agnostic drug and is currently used only for luminal breast cancer.

A phase II trial assessing ipatasertib is in progress now. Data available so far indicates that objective response rate is 22 % in patients with solid tumors and E17K mutation in the *AKT1* gene [26].

Preliminary analysis among subgroup of patients with estrogen receptor overexpression, AKT1 mutation, and HER2-negative breast cancer treated with mTOR inhibitors (everolimus, temsirolimus) demonstrated a positive correlation between the the frequency of an objective response (complete response and partial response) and *AKT* mutational status ($n = 11$) compared to patients with wild-type *AKT1* tumors ($n = 42$) ($p < 0.03$) [27]. Hence, cancers with mutations activating *AKT1* gene may be sensitive to mTOR inhibitors such as everolimus and temsirolimus [28–32].

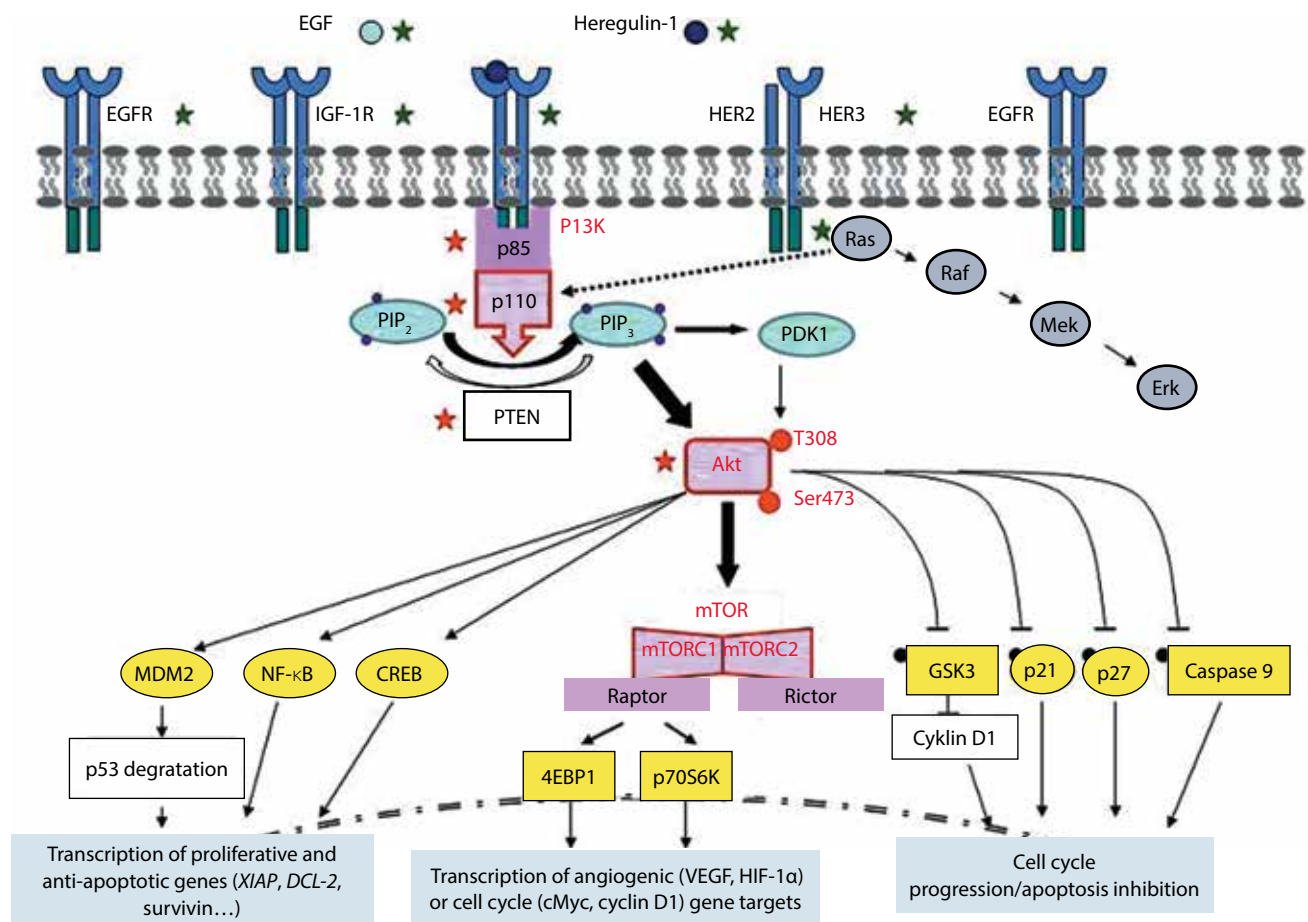
In this article, we present a case demonstrating high efficacy of an mTOR inhibitor in a patient with disseminated NPC and mutation in the *AKT1* gene of E17K.

Case report

A 37-year-old female patient visited Lapino Clinical Hospital in September 2021. She underwent biopsy of a nasopharyngeal tumor with its histological assessment and was diagnosed with EBV-associated undifferentiated (G₃) pT4N1M0, stage IVA carcinoma. In January and February 2022, she received 2 courses of CAPO polychemotherapy (450 mg carboplatin + 40 mg doxorubicin + 1 mg vincristine + 1000 mg endoxan) and 1 course of chemotherapy including 450 mg carboplatin + 300 mg paclitaxel. Then the patient underwent concurrent CRT (single dose 2 Gy; total dose 70 Gy) along with weekly administration of cisplatin at a dose of 50 mg/m². Subsequently, the progression of the disease was noted.

Follow-up videoendoscopic examination of the nasopharynx conducted in April 2022 in Lapino Clinical Hospital continued growth of nasopharyngeal tumor has been confirmed, biopsy sample was collected. Histological examination of a biopsy specimen demonstrated non-keratinizing squamous cell NPC. Immunohistochemistry showed PD-L1 expression in the tumor with a Combined Positive Score (CPS) of 5 (the proportion of PD-L1 stained cells (both tumor and lymphoid) divided by the total number of viable tumor cells, then multiplied by 100).

Between May and September 2022, the patient received immunotherapy that included paclitaxel at a dose of 175 mg/m² on day 1 + intravenous carboplatin (AUC 5) on day 1 every 3 weeks + intravenous pembrolizumab at a dose of 400 mg once



*Upstream activation of PI3K pathway: directly via membrane RTKs or their ligands, or indirectly via Ras

*Intrinsic activation of PI3K pathway via mutations in the p110 (PIK3CA) or p85 (PIK3R) subunits of PI3K, Akt mutations/amplifications, or PTEN loss

→ Cross-talk

Fig. 1. The pathway of cell cycle regulation through the epidermal growth factor (HER) receptor [17]. EGF – epidermal growth factor; EGFR – epidermal growth factor receptor; IGF-1R – type 1 insulin-like growth factor receptor; PI3K – phosphoinositide-3-kinase; NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; mTOR – mammalian target of rapamycin; VEGF – vascular endothelial growth factor; HIF-1α – hypoxia-inducible factor 1α

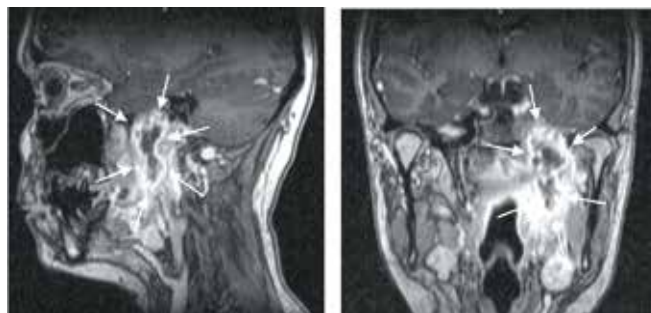


Fig. 2. Contrast-enhanced magnetic resonance image of the nasopharynx dated December 2022. Tumor progression in the left part of the nasopharynx (tumor is indicated by arrows)

every 6 weeks followed by maintenance therapy with pembrolizumab.

Follow-up PET/CT made in October 2022 demonstrated stable disease and a trend toward negative dynamics (after 6 months of therapy). The patient was recommended to change

her treatment regimen. Between October and December 2022, she received immunotherapy with intravenous gemcitabine at a dose of 1250 mg/m² on days 1 and 8 every 21 day + pembrolizumab at a dose of 200 mg once every 3 weeks.

Contrast-enhanced MRI conducted in December 2022 (after 2 months of therapy) revealed progressive disease (fig. 2): a 32 × 22 × 47 mm area of irregular shape with uneven enhancement was detected in the left pharyngeal, carotid, and prevertebral spaces (in June 2022, the size of the tumor was 29 × 16 × 40 according to MRI).

The patient was recommended to start combination immunotherapy because of tumor progression and exhaustion of possibilities of standard therapy. Between January 2023 and September 2023, she received pembrolizumab at a dose of 200 mg once every 3 weeks (nivolumab at a dose of 240 mg once every 2 weeks) + cetuximab at a dose of 250 mg/m² (priming dose – 400 mg/m²) weekly.

Follow-up PET/CT conducted in April 2023 showed a 33 × 39 × 58 mm, metabolically active, hypervascular, soft

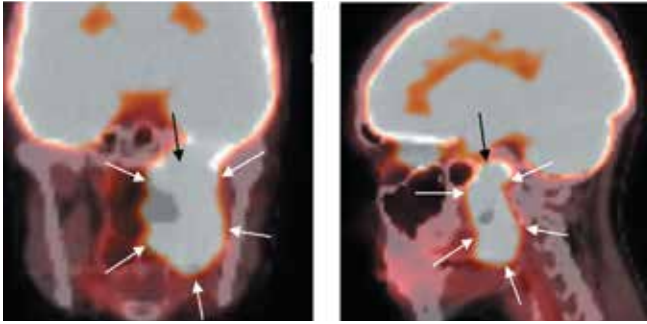


Fig. 3. Positron emission tomography/computed tomography scan dated April 2023. Tumor progression in the nasopharynx (left part): hypervascular soft tissue formation (indicated by arrows)

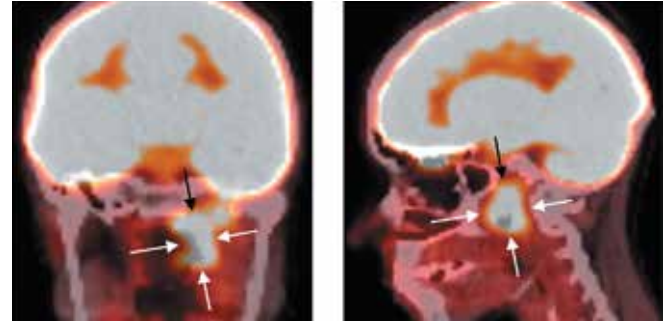


Fig. 4. Positron emission tomography/computed tomography scan dated January 2024. The tumor size and its metabolic activity have reduced (arrows)

tissue area in the nasopharynx spreading to the pterygopalatine fossa and the apex of the petrous part of the temporal bone (standardized uptake value (SUV_{max}) = 16.6) (on previous scan, the tumor size was $33 \times 22 \times 50$ mm with $SUV_{max} = 12$). Stable disease was documented (fig. 3).

Follow-up PET/CT in November 2023 demonstrated stable disease.

Low treatment efficacy, sharp deterioration of the patient's somatic status (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of 2), and lack of standard therapeutic options for subsequent treatment necessitated comprehensive genomic profiling using NGS (FoundationOne Liquid CDx panel) to identify potential targets for targeted therapy.

Next generation sequencing analysis performed in September 2023 demonstrated that the tumor mutational burden was 6 mut/Mb, while the tumor was microsatellite stable. It was found to bear mutation in the *AKT1* gene (E17K) with a variant allele frequency (VAF) of the mutant allele of 0.74 %.

Activation of the AKT/mTOR signaling pathway in various solid tumors (breast and prostate cancers) is known to be a predictor of sensitivity to mTOR inhibitors such as everolimus and temsiromus.

Considering all facts mentioned above, the patient was recommended to start combination targeted therapy with an mTOR inhibitor, everolimus (afinitor®) at a dose of 10 mg once a day + cetuximab at a dose of 250 mg/m² once a week or at a dose of 500 mg/m² once every second week.

Three months later, in January 2024, the patient had follow-up PET/CT of the nasopharynx. She still had a $44 \times 36 \times 60$ mm hypervascular soft tissue formation spreading to the pterygopalatine fossa and the apex of the

petrous part of the temporal bone ($SUV_{max} = 8.2$) (on previous scans the size of the tumor was $33 \times 39 \times 58$ mm with $SUV_{max} = 16.6$) (fig. 4). No contrast agent accumulation was detected in other organs. Thus, the patient demonstrated a pronounced reduction of tumor metabolic activity and substantial clinical improvement (ECOG score 1).

Taking into account the pronounced antitumor response, it was decided to continue the previously prescribed therapy. The patient continued therapy for the next 3 months and then got out of control.

Conclusion

In the presented clinical case of unresectable locally widespread undifferentiated NPC revealed a rare mutation in the gene *AKT1* (E17K, the proportion of the mutant allele is 0.74 %), which occurs in 1–2 % of cases in the general population of squamous cell head and neck cancer. Disease progression, no response to standard therapy, and lack of highly effective therapeutic options necessitated some unconventional approach to treatment. It was decided to use targeted therapy with an mTOR inhibitor everolimus (Afinitor®). Despite the low proportion of the mutant allele, treatment resulted in a pronounced response in the form of a significant decrease in metabolic activity (SUV_{max}) in the tumor tissue and an improvement in the patient's clinical status.

Hence, comprehensive genomic profiling and identification of the *AKT1* gene mutation (E17K) allowed us to implement a personalized approach and choose an effective targeted therapy for locally advanced progressive refractory NPC. More studies and accumulation of clinical data is needed to analyze long-term outcomes in such patients group.

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

1. Encyclopedia of clinical Oncology: basic tools and methods for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Ed. by M.I. Davydov. Moscow: RADAR-2004, 2004. 1456 p. (In Russ.).
2. Yang Y., Qu S., Li J. et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2021;22(8):1162–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00302-8
3. Al-Anazi A., Alanazi B., Alshanbari H.M. et al. Increased prevalence of EBV infection in nasopharyngeal carcinoma patients: a six-year cross-sectional study. *Cancers (Basel)* 2023;15(3):643. DOI: 10.3390/cancers15030643
4. Zhang J., Fang W., Qin T. et al. Co-expression of PD-1 and PD-L1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma. *Med Oncol* 2015;32(3):86. DOI: 10.1155/2022/8537966
5. Blanchard P., Lee A., Marguet S. et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015;16(6):645–55. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70126-9
6. Zhang Y., Li W.F., Liu X. et al. Nomogram to predict the benefit of additional induction chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: analysis of a multicenter, phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 2018;129(1):18–22. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.12.002
7. Ribassin-Majed L., Marguet S., Lee A.W. et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(5):498–505. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4119
8. Chua D.T., Wei W.I., Sham J.S. et al. Treatment outcome for synchronous locoregional failures of nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2003;25(7):585–94. DOI: 10.1002/hed.10242
9. Toumi N., Ennouri S., Charfeddine I. et al. Local and lymph node relapse of nasopharyngeal carcinoma: a single-center experience. *Ear Nose Throat J* 2020;100(Suppl 5):795S–800S. DOI: 10.1177/0145561320908955
10. Poh S.S., Soong Y.L., Sommat K. et al. Retreatment in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: current status and perspectives. *Cancer Commun (Lond)* 2021;4(5):361–70. DOI: 10.1002/cac2.12159
11. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Опухоли головы и шеи. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):160–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09
Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Tumors of the head and neck. Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors 2024;14(3s2):160–82. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09
12. Shi S., Li B., Zhou P. et al. Analysis of the clinical efficacy and safety of anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors in locally advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer Med* 2024;13(14):e7359. DOI: 10.1002/cam4.7359
13. Zhou Z., Li P. et al. Mutational landscape of nasopharyngeal carcinoma based on targeted next-generation sequencing: implications for predicting clinical outcomes. *Mol Med* 2022;28(1):55. DOI: 10.1186/s10020-022-00479-4
14. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–7. DOI: 10.1038/nature11252
15. Zehir A., Benayed R., Shah R.H. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23(6):703–13. DOI: 10.1038/nm.4333
16. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129
17. Cheaib B., Auguste A., Leary A. The PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer: therapeutic opportunities and challenges. *Chin J Cancer* 2015;34(1):4–16. DOI: 10.5732/cjc.014.10289
18. Vivanco L., Sawyers C.L. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(7):489–501. DOI: 10.1038/nrc839
19. Bessière L., Todeschini A.-L. et al. A Hot-spot of In-frame duplications activates the oncoprotein AKT1 in juvenile granulosa cell tumors. *eBioMedicine* 2015;2(5):421–31. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.03.002
20. Auguste A., Bessière L., Auguste A. et al. Molecular analyses of juvenile granulosa cell tumors bearing AKT1 mutations provide insights into tumor biology and therapeutic leads. *Hum Mol Genet* 2015;24(23):6687–98. DOI: 10.1093/hmg/ddv373
21. Chang M.T., Bhattarai T.S., Schram A.M. et al. Accelerating discovery of functional mutant alleles in cancer. *Cancer Discov* 2018;8(2):174–83. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0321
22. Yeh Y.-C., Ho H.-L., Wu Y.C. et al. AKT1 internal tandem duplications and point mutations are the genetic hallmarks of sclerosing pneumocytoma. *Mod Pathol* 2020;33(3):391–403. DOI: 10.1038/s41379-019-0357-y
23. Parikh C., Janakiraman V., Wu W.I. et al. Disruption of PH-kinase domain interactions leads to oncogenic activation of AKT in human cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(47):19368–73. DOI: 10.1073/pnas.1204384109
24. Calleja V., Laguerre M., Parker P.J., Larijani B. et al. Role of a novel PH-kinase domain interface in PKB/Akt regulation: structural mechanism for allosteric inhibition. *PLoS Biol* 2009;7(1):e17. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000017
25. Smyth L.M., Tamura K., Oliveira M. et al. Capivasertib, an AKT kinase inhibitor, as monotherapy or in combination with fulvestrant in patients with AKT1 E17K-mutant, ER-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):3947–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3953
26. Kalinsky K., Zihan W., Kalinsky K. et al. Ipatasertib in patients with tumors with AKT mutations: results from the NCI-MATCH ECOG-ACRIn trial (EAY131) sub-protocol Z1K. *Clin Cancer Res* 2025. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3431
27. Yu Z., Wei W., Liu H. et al. Efficient everolimus treatment for metastatic castration resistant prostate cancer with akt1 mutation: a case report. *Oncotargets Ther* 2021;14:5423–8. DOI: 10.2147/OTT.S334205
28. Giannakis M., Mu X.J., Shukla S.A. et al. Genomic correlates of immune-cell infiltrates in colorectal carcinoma. *Cell Rep* 2016;15(4):857–65. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.075
29. Trédan O., Treilleux I., Wang Q. et al. Predicting everolimus treatment efficacy in patients with advanced endometrial carcinoma: a GINECO group study. *Target Oncol* 2013;8(4):243–51. DOI: 10.1007/s11523-012-0242-9
30. Schneider T.C., de Wit D., Links T.P. et al. Everolimus in patients with advanced follicular-derived thyroid cancer: results of a phase II clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(2):698–707. DOI: 10.1210/je.2016-2525
31. Bryce A.H., Egan J.B., Borad M.J. et al. Experience with precision genomics and tumor board, indicates frequent target identification, but barriers to delivery. *Oncotarget* 2017;8(16):27145–54. DOI: 10.18632/oncotarget.16057
32. Smyth L.M., Zhou Q., Nguyen B. et al. Characteristics and outcome of AKT1 E17K-mutant breast cancer defined through AACR project GENIE, a clinicogenomic registry. *Cancer Discov* 2020;10(4):526–35. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1209

Authors' contributions

A.M. Mudunov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing, editing;

A.M. Khabazova: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article writing, editing;

M.B. Pak: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, editing;

S.V. Berelavichus: analysis of the data obtained, editing;

H. Chen: review of publications on the topic of the article.

ORCID of the authors

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

A.M. Khabazova: <https://orcid.org/0000-0001-9372-3328>

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

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

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

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

Funding. The work was performed without external funding.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patient signed informed consent for the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-131-139>

Эффективность применения трастузумаба в лечении диссеминированной HER2-положительной протоковой аденокарциномы подчелюстной слюнной железы (клинический случай)

А.М. Мудунов^{1,2}, И.М. Гельфанд³, О.Д. Рыжова⁴, М.Б. Пак⁵, А.С. Тараканова²,
И.О. Тараканов², А.С. Морозова⁶, Х. Чэнь⁷

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

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

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

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

⁵Многопрофильный медицинский центр Банка России; Россия, 116152 Москва, Севастопольский пр-кт, 66;

⁶Клиника «К+31»; Россия, 119415 Москва, ул. Лобачевского, 42, стр. 4;

⁷Пекинская больница Чао-Ян, Столичный медицинский университет; КНР, 100006 Пекин, район Чаоян, South Gongren Gymnasium Road, 8

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

Протоковая аденокарцинома слюнной железы является редкой злокачественной опухолью, характеризующейся высокой частотой метастазирования и низкими показателями выживаемости. По данным иммуногистохимического исследования, у 40 % пациентов отмечается высокая экспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) (2–3+). При наличии отдаленных метастазов таргетная анти-HER2-терапия является единственным эффективным методом.

В статье представлен опыт успешного применения таргетной терапии при HER2-положительной протоковой аденокарциномы подчелюстной слюнной железы.

Ключевые слова: подчелюстная слюнная железа, протоковая аденокарцинома, рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа, отдаленные метастазы, трастузумаб, паклитаксел

Для цитирования: Мудунов А.М., Гельфанд И.М., Рыжова О.Д. и др. Эффективность применения трастузумаба в лечении диссеминированной HER2-положительной протоковой аденокарциномы подчелюстной слюнной железы (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2025;15(3):131–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-131-139>

Efficacy of trastuzumab in treatment of disseminated HER2-positive ductal adenocarcinoma of the submandibular gland (a case report)

A.M. Mudunov^{1,2}, I.M. Gelfand³, O.D. Ryzhova⁴, M.B. Pak⁵, A.S. Tarakanova², I.O. Tarakanov², A.S. Morozova⁶, H. Chen⁷

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

²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovy Bul’var, Moscow 115682, Russia;

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

⁵Specialized Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolsky Prospekt, 116152 Moscow, Russia;

⁶Clinic “K+31”; Bld. 44, 2 Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia;

⁷Beijing Chao-Yang hospital, Capital Medical University; 8 South Gongren Gymnasium Road, Chaoyang District, Beijing 100006, China

Contacts: Igor Mikhailovich Gelfand igorgelf@yandex.ru

Ductal adenocarcinoma of the gland is a rare malignancy characterized by high rate of metastasis and poor survival. Immunohistochemical findings indicate that 40 % of patients demonstrate overexpression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) (2–3+). In patients with distant metastases, targeted anti-HER2 therapy is the only effective method.

This article describes our experience of successful targeted therapy in a patient with HER2-positive ductal adenocarcinoma of the submandibular gland.

Keywords: submandibular gland, ductal adenocarcinoma, epidermal growth factor receptor type 2, distant metastases, trastuzumab, paclitaxel

For citation: Mudunov A.M., Gelfand I.M., Ruzhova O.D. et al. Efficacy of trastuzumab in treatment of disseminated HER2-positive ductal adenocarcinoma of the submandibular gland (a case report). *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):131–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-131-139>

Введение

Протоковая аденокарцинома составляет 3–9 % всех злокачественных опухолей слюнных желез [1, 2]. Данная патология характеризуется быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом. Смертность на 3-м году жизни составляет 60 % [3]. Эффективность стандартных схем химиотерапии при рецидивах и метастазах довольно низкая, частота объективного ответа составляет 20–30 % [4].

Злокачественные новообразования околоушных слюнных желез имеют различные гистологические варианты с широким набором молекулярно-генетических нарушений, которые на сегодняшний день в значительной степени влияют на выбор тактики лечения [4, 5]. Одним из таких вариантов является гиперэкспрессия мембранного белка, рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2). Злокачественная HER2-положительная опухоль по своему строению напоминает протоковую аденокарциному молочной железы, которую впервые в 1968 г. описали O. Kleinsasser и соавт. [6]. Схожесть этих опухолей заключается в том числе и в гиперэкспрессии HER2.

Гиперэкспрессия HER2 встречается в различных типах опухолей, включая рак молочной железы, яичников, мочевого пузыря, слюнных желез, эндометрия, легкого и др. [4, 7]. При протоковой аденокарциноме она отмечается в 20–40 % случаев [8–12].

Необходимо отметить, что при других опухолях слюнных желез гиперэкспрессия HER2 встречается намного реже. Несмотря на то что это нарушение ассоциируется с плохим прогнозом, оно является показанием к назначению терапии ингибиторами HER2.

В структуре опухолей головы и шеи на долю злокачественных опухолей слюнных желез приходится всего 5 %. В связи с этим не существует единого мнения о роли лекарственной терапии в лечении диссеминированных процессов [4, 13–18]. 12,13, Мы нашли несколько исследований, посвященных сравнению эффективности терапии трастузумабом протоковой и вне-

протоковой аденокарцином слюнных желез [17, 19]. В одно из исследований вошли 14 пациентов. У 1 из них наблюдался частичный эффект, продолжающийся 45 мес, у 2 — стабилизация заболевания в сроки 19 и 36 мес. Оценить эффективность трастузумаба в связи с небольшим количеством пациентов не удалось.

В ходе многих исследований выявлена высокая экспрессия HER2 при протоковых (мукоэпидермоидной и плоскоклеточной) карциномах в отличие от внепротоковых (аденокистозной, ацинозноклеточной, миоэпителиальной) карцином и аденокарцином). В работе B. Glisson и соавт. при протоковой аденокарциноме сверхэкспрессия HER2 обнаружена у 12 (83 %) пациентов, у 9 из которых наблюдался статус +3 [19]. Экспрессия HER2 определялась с помощью иммуногистохимического метода и иммунофлуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Такие результаты можно объяснить морфологическим и иммунофенотипическим сходствами протоковых карцином слюнных и молочной желез, поскольку эти патологии характеризуются десмопластической реакцией стромы. Оба типа опухолей демонстрируют сверхэкспрессию HER. Эти данные указывают на потенциальную эффективность ингибиторов HER2 (трастузумаба и др.) в терапии протоковой аденокарциномы слюнных желез [13, 17, 19].

В последнее время большое внимание уделяется терапии на основе молекулярных мишеней и, как следствие, широкому применению таргетной терапии онкологических заболеваний с целью улучшения результатов.

Представляем клинический случай успешного применения таргетной анти-HER2-терапии трастузумабом в комбинации с доцетакселом и карбоплатином при HER2-положительной диссеминированной протоковой аденокарциноме подчелюстной слюнной железы.

Клинический случай

Пациентка К., 45 лет, считает себя больной с июня 2019 г., когда отметила появление узлового образования

в правой подчелюстной области, постепенно увеличивающееся в размерах. Обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина.

По данным компьютерной томографии (КТ) шеи с контрастированием, выполненной 06.07.2021, под телом нижней челюсти определяется увеличенная в размерах правая подчелюстная железа (размером $29 \times 24 \times 28$ мм) с неровными краями, бугристым контуром, повышенной плотности (+40 HU). Окружающая подкожно-жировая клетчатка тяжистая, инфильтрирована, вокруг железы определяются увеличенные лимфатические узлы (ЛУ) (размером до 8×13 мм), активно накапливающие контрастный препарат, также визуализируются увеличенные ЛУ на противоположной стороне. Образование неоднородно накапливает контрастный препарат, максимально в отсроченную фазу сканирования. 08.07.2019 выполнена трепанобиопсия. По данным патоморфологического исследования диагностирована протоковая карцинома слюнной железы. По результатам дополнительного иммуногистохимического исследования выявлена экспрессия HER2 (3+), опухолевые клетки экспрессируют CK7, GATA-3, рецепторы эстрогена (3 балла), рецепторы андрогена (7 баллов), не экспрессируют рецепторы прогестерона (0 баллов), индекс пролиферации опухолевых клеток (Ki-67) – 8 %.

В ходе позитронной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) от 18.07.2019 выявлено, что правая подчелюстная слюнная железа увеличена (размер $33 \times 28 \times 29$ мм), неоднородной структуры, неравномерно накапливает радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) (максимальное значение стандартизированного показателя поглощения (SUV_{max}) – до 26,3). Визуализируются многочисленные увеличенные ЛУ с повышенным накоплением РФЛП: шейные верхние и средние яремные, подчелюстные с обеих сторон справа размером до 19×17 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} = 16,3$) (средний яремный), слева размером до 15×14 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} = 5,5$) (подчелюстной), надключичные справа размером до 12×9 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} = 5,8$). В правой доле печени, в сегменте S6, визуализируется образование с нечеткими контурами размером до 21×16 мм с гиперфиксацией РФЛП ($\text{SUV}_{\text{max}} = 11,8$). В костях скелета выявлены множественные разнокалиберные метастатические очаги смешанного характера (в правой лопатке, рукоятке грудины, грудинном конце правой ключицы, позвонках всех отделов, переднем отрезке VII ребра слева, крестце, костях таза, дистальных отделах бедренных костей) с гиперметаболизмом РФЛП (правая половина крестца – размером до 20×19 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} = 13,9$), тело позвонка L3 – размером 31×25 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} = 14,9$) (рис. 1, а).

Установлен диагноз: протоковый рак правой подчелюстной слюнной железы T3–N2c–M1c, IVc стадия с метастазами в ЛУ шеи 2 сторон, костях скелета и печени.

На мультидисциплинарном консилиуме принято решение о проведении комбинированной химиотаргетной

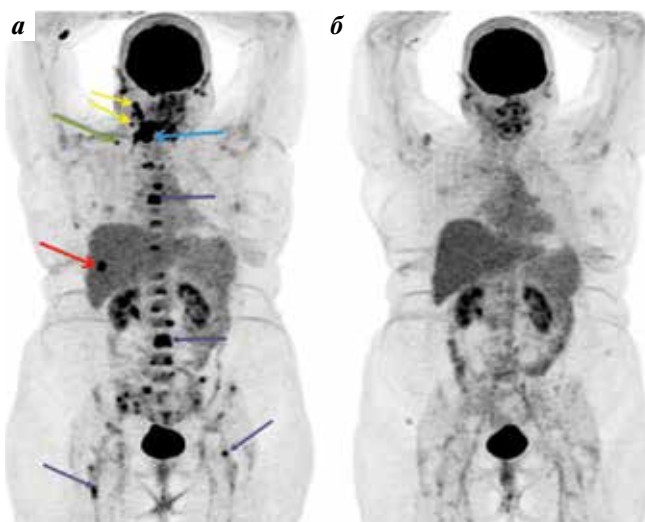


Рис. 1. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой: а – проекция максимальной интенсивности (МІР), фронтальная проекция до лечения. Очаговое накопление радиофармацевтического лекарственного препарата в новообразовании правой поднижнечелюстной слюнной железы (указано голубой стрелкой), в лимфатических узлах шеи (указано желтыми стрелками) и правой надключичной области (указано зеленой стрелкой), в печени (указано красной стрелкой) и костях (указано фиолетовыми стрелками); б – МІР после лечения. Регрессия метаболически активных очагов

Fig. 1. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan: а – maximum intensity projection (MIP), frontal view before treatment. Focal accumulation of radiopharmaceutical in the tumor of the right submandibular gland (blue arrow), cervical lymph nodes (yellow arrows) and right supraclavicular region (green arrow), liver (red arrow), and bones (purple arrows); б – MIP after treatment. Regression of metabolically active lesions

терапии. С 25.07.2019 по 07.11.2019 выполнено 6 курсов полихимиотерапии с таргетной терапией по схеме: доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 , карбоплатин AUC 6, трастузумаб в дозе 6 мг/кг , золедроновая кислота в дозе 4 мг ; цикл – 21 день. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно (с контролируемой токсичностью). После 6 курсов химиотаргетной терапии отмечена клинически выраженная положительная динамика. С 28.11.2019 продолжена поддерживающая таргетная терапия трастузумабом в дозе 6 мг/кг каждый 21-й день.

По данным контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 10.12.2019: правая подчелюстная слюнная железа размером $33 \times 19 \times 32$ мм, с метаболической активностью ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3,66$) (ранее $33 \times 28 \times 38$ мм; $\text{SUV}_{\text{max}} = 26,3$) (рис. 2). В динамике отмечены уменьшение количества метастатических очагов, вплоть до полной регрессии (см. рис. 1), снижение метаболической активности ранее определявшихся активных, увеличенных ЛУ шеи (см. рис. 2), сокращение размеров образования правой доли печени и накопления РФЛП (рис. 3), метаболической активности в метастатических очагах скелета с нарастанием остеосклеротических изменений (рис. 4). Регрессия опухолевых очагов соответствует полному клиническому ответу по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors version 1.1, RECIST 1.1).

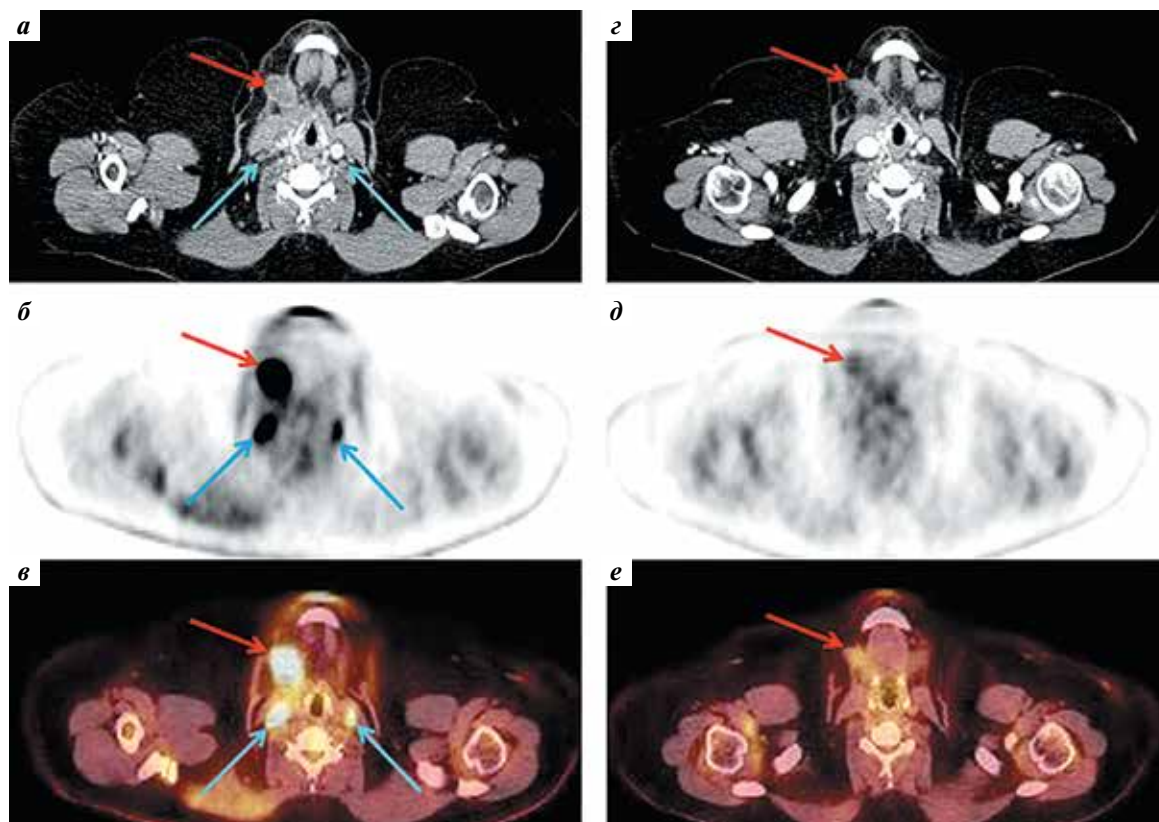


Рис. 2. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Новообразование правой подчелюстной слюнной железы (указано красными стрелками) и метастазы в лимфатических узлах шеи (указаны голубыми стрелками) до (а–в) и после (г–е) лечения. Уменьшение размеров первичного новообразования и метаболической активности, регрессия опухолевой активности в лимфатических узлах шеи

Fig. 2. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography scan. Tumor of the right submandibular gland (red arrows) and metastases in the cervical lymph nodes (blue arrows) before (a–c) and after (d–f) treatment. Reduced size of the primary tumor and reduced metabolic activity; tumor regression in the cervical lymph nodes

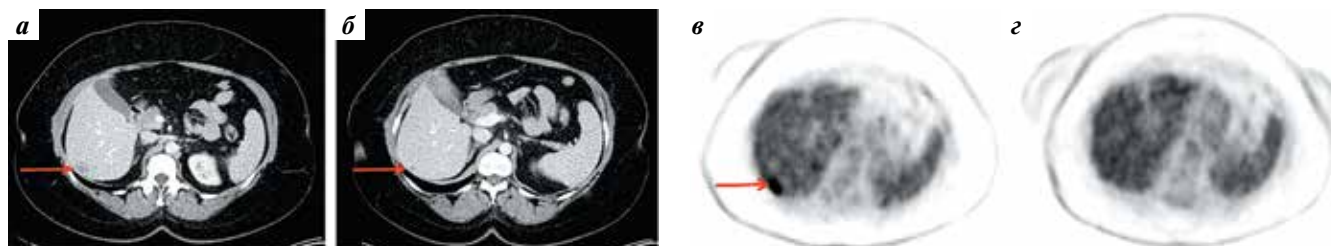


Рис. 3. Результаты обследования пациентки К.: компьютерная томография с внутривенным контрастированием до (а) и после (б) лечения, позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой до (в) и после (г) лечения, аксиальный срез. Метастаз в сегменте S6 правой доли печени (указан стрелкой). До лечения наблюдалось очаговое накопление радиофармацевтического лекарственного препарата в одиночном гиповаскулярном образовании правой доли печени, после лечения отмечаются уменьшение размеров образования (б) и отсутствие очаговой метаболической активности (г)

Fig. 3. Results of patient examination: contrast-enhanced computed tomography scan before (a) and after (b) treatment; ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan before (c) and after (d) treatment; axial view. Metastasis in the right lobe of the liver in the S6 segment (indicated by arrow). Pretreatment scans demonstrate focal accumulation of radiopharmaceutical in a single hypovascular formation of the right lobe of the liver; posttreatment scans demonstrate reduced size of this formation (b) and no focal metabolic activity (d)

С 10.02.2020 по 05.03.2020 проведен курс гипофракционной дистанционной лучевой терапии по схеме: разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 54 Гр на область первичного поражения и пораженные ЛУ; РОД 2 Гр, СОД 45 Гр на регионарные ЛУ шеи

(уровни Ia–V с 2 сторон) на фоне лечения трастузумабом с последующим продолжением таргетной терапии.

По данным контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 08.06.2020: правая подчелюстная железа прежних размеров (до $21,5 \times 16$ мм), $\text{SUV}_{\text{max}} = 7,7$ (ранее $\text{SUV}_{\text{max}} = 3,7$).

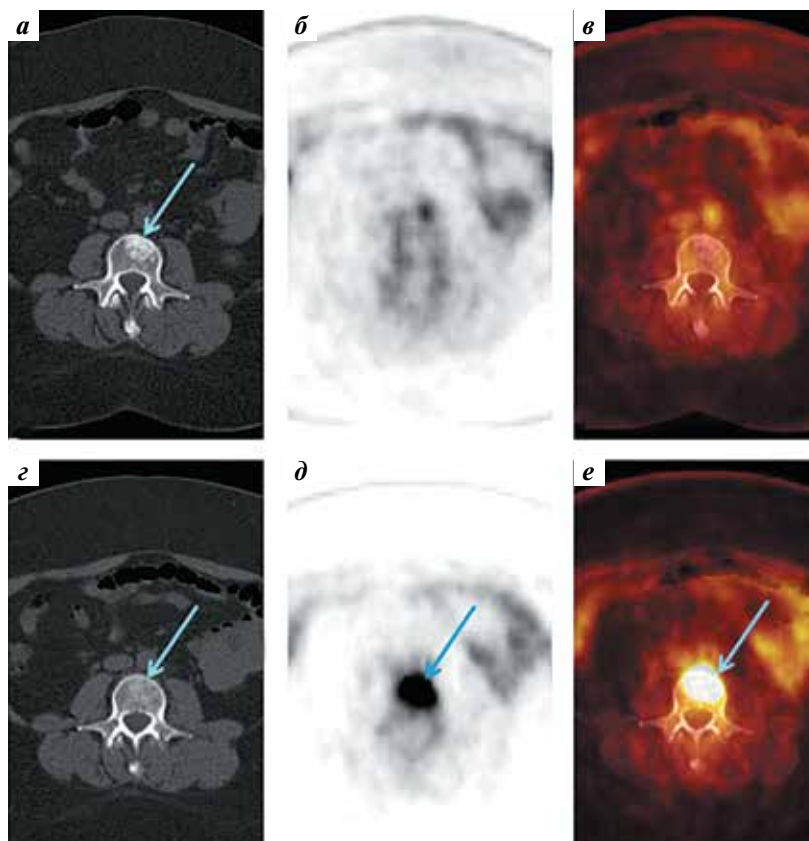


Рис. 4. Результаты обследования пациентки К.: компьютерная томография (КТ) (а, г); позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (б, д); ПЭТ/КТ (в, е). Аксиальные срезы. Метастаз в позвонке L3 (указан стрелками) до (г, д, е) и после (а) лечения. До терапии определяется смешанный очаг в теле поясничного позвонка с очаговым накоплением радиофармaceutического лекарственного препарата, после лечения отмечается значительное уплотнение структуры метастатического очага, патологическое накопление радиофармaceutического лекарственного препарата не дифференцируется (ниже накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в неизменной костной ткани)

Fig. 4. Results of patient examination: computed tomography (CT) scan (а, г); ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) scan (б, д); PET/CT scan (в, е). Axial view. Metastasis in the L3 vertebra (arrows) before (г, д, е) and after (а) treatment. The pretreatment scans demonstrate a mixed focus of radiopharmaceutical accumulation in the body of the lumbar vertebra; the posttreatment scans demonstrate significantly increased density of the metastatic tumor with no radiopharmaceutical accumulation (below the accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in intact bone tissue)

Единичный поднижнечелюстной ЛУ слева размером 8 мм (ранее – 8 мм), $\text{SUV}_{\text{max}} = 7,7$ (ранее $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,1$). ЛУ шеи справа не увеличены, без гиперфиксации РФЛП. Размеры печени не увеличены, очагов гиперметаболизма РФЛП не выявлено. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. В костях скелета (позвоночнике, ребрах, костях таза, бедренных и плечевых костях в зоне сканирования, лопатках) сохраняются преимущественно остеосклеротические очаги с накоплением РФЛП до $\text{SUV}_{\text{max}} = 8,5$ (ранее $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,6$ – позвонок L5).

Всего с 09.01.2020 по 16.06.2020 проведены 10 курсов химиотаргетной терапии. С учетом наличия метастатических узлов шеи на фоне полной регрессии других очагов в печени и костях скелета на онкологическом консилиуме принято решение о проведении радикальной операции на шее.

Хирургическое вмешательство в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи справа выполнено 10.07.2020. По данным гистологического исследования

послеоперационного материала жизнеспособных опухолевых клеток не обнаружено. С учетом ранее верифицированного рака слюнной железы изменения следует трактовать как картину лечебного патоморфоза IV степени. Установлена полная ремиссия первичного очага. Рекомендовано продолжить поддерживающую таргетную терапию трастузумабом.

Через 17 мес после хирургического вмешательства (27.12.2020) в ходе контрольной ПЭТ/КТ отмечено появление единичного очага в фазе контрастирования с нечеткими контурами в области правой околоушной слюнной железы, с признаками повышения накопления ^{18}F -ФДГ (до $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,83$), диаметром 10 мм. Метастатический процесс в костях – без динамики. Принято решение о динамическом наблюдении на фоне таргетной терапии.

По данным ПЭТ/КТ от 22.04.2021 выявлен очаг контрастирования с нечеткими контурами в области околоушной слюнной железы справа (рис. 5). Отмечена положительная динамика в виде снижения метаболизма

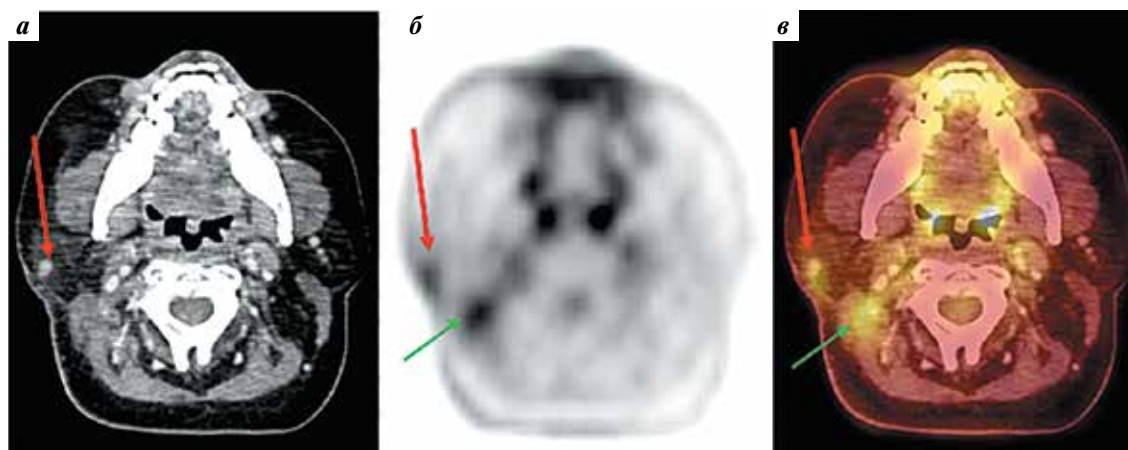


Рис. 5. Результаты обследования пациентки К.: а — компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием; б — позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой; в — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Аксиальные срезы. Узловое образование в правой околоушной слюнной железе (указано красными стрелками), неспецифическое накопление радиофармацевтического лекарственного препарата в верхней трети шеи — в области глубоких отделов послеоперационного рубца (указано зелеными стрелками)

Fig. 5. Results of patient examination: а — contrast-enhanced computed tomography (CT) scan; б — ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography scan; в — ^{18}F -FDG PET-CT scan. Axial view. Nodular formation in the right parotid gland (red arrows); nonspecific radiopharmaceutical accumulation in the upper third of the neck deeply in the postoperative scar (green arrows)

до $SUV_{max} = 3,19$ и уменьшения размеров опухолевого очага до 7 мм (ранее $SUV_{max} = 6,83$; размер очага — 10 мм). Метастатический процесс в костях — без отрицательной динамики.

Тонкоигольная аспирационная биопсия узла в правой околоушной слюнной железе выполнена 06.05.2021. По данным цитологического исследования выявлен метастаз.

Проведен онкологический консилиум. С учетом положительной динамики на фоне таргетной терапии трастузумабом принято решение о продолжении лечения и динамического наблюдения.

Обсуждение

Трастузумаб эффективен при HER2-положительном раке молочной железы как в качестве монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией. Суммарная эффективность лечения при использовании данного препарата в качестве монотерапии при метастатическом, HER2-положительном раке молочной железы IV стадии у первичных больных составляет 23 %. При комбинации с паклитакселем этот показатель увеличивается до 62 % [20–22]. Медиана ответа на лечение составляет от 6,6 до 9,1 мес, при этом у 57 % пациентов за 12 мес не отмечено признаков прогрессирования [23–25]. Полный клинический (патологический) ответ на предоперационную химиотерапию у пациентов с агрессивными типами рака молочной железы улучшает прогноз заболевания [26].

Какая стратегия лечения может быть выбрана при прогрессии HER2-положительных опухолей на фоне поддерживающей терапии трастузумабом?

В 2014 г. в России зарегистрирован первый HER2-ингибитор нового поколения — конъюгат антитело-цито-

статик трастузумаб эмтанзин — T-DM1 (кадсила). В состав препарата входят трастузумаб и цитотоксический агент эмтанзин, стабилизирующий микротрубочки и способный ингибировать деление клеток и индуцировать их гибель [27]. Механизм действия T-DM1 заключается в следующем. Препарат достигает HER2-положительной опухолевой клетки-мишени и специфически связывается с HER2-рецептором. Цитотоксический агент (эмтанзин) высвобождается внутрь опухолевой клетки, воздействуя таким образом исключительно на опухолевые очаги [28]. В свое время данный подход был прорывом в области биотехнологий. В крупном международном рандомизированном открытом исследовании III фазы EMILIA сравнивали эффективность трастузумаба эмтанзина в режиме монотерапии и комбинации лапатиниба и капецитабина во 2-й линии анти-HER2-терапии. Результаты исследования послужили основанием для регистрации T-DM1 как препарата 2-й линии для лечения распространенного HER2-положительного рака молочной железы [29].

В настоящее время T-DM1 применяется только при раке молочной железы и не является агностическим, поэтому его использование при других злокачественных новообразованиях с гиперэкспрессией HER2 является терапией не по показаниям (off-label).

Длительное время оставался открытым вопрос о лечении опухолей с различными уровнями экспрессии белка HER2 (1–2+) и опухолей FISH– (HER2-low), так как ни ингибиторы тирозинкиназы, ни моноклональные антитела, ни конъюгат T-DM1 не продемонстрировали клиническую эффективность в отношении данных новообразований, в связи с чем такая ситуация расценивалась как отсутствие экспрессии HER2.

Настоящим прорывом в лечении опухолей HER2-low стало открытие трастузумаба дерукстекана (T-DXd), который является конъюгатом нового поколения — антитело-цитостатик. В ходе исследования DESTINY-PanTumor02 выявлена эффективность применения T-DXd при HER2-положительных опухолях [30]. В этой работе оценивалась эффективность T-DXd (в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед) при местно-распространенном или диссеминированном HER2-положительном (3+/2+) раке молочной железы и желудка, немелкоклеточном раке легкого с мутацией *HER2*, солидных опухолях с экспрессией HER2.

В исследовании приняли участие 267 пациентов, в том числе больные, которым ранее проведена системная анти-HER2-терапия, рандомизированные на группы по локализации злокачественного процесса: рака эндометрия, шейки матки, яичников, мочевого пузыря, желчных протоков, поджелудочной железы, слюнных желез и др. Медиана наблюдения составила 12,7 мес, частота объективного ответа в общей популяции — 37,1 % ($n = 99$) (95 % доверительный интервал (ДИ) 31,3–43,2). Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась равной 11,3 мес (95 % ДИ 9,6–17,8), медиана общей выживаемости — 13,4 мес (95 % ДИ 11,9–15,5). Нежелательные явления III степени тяжести по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0, связанные с приемом препарата, наблюдались у 40,8 % пациентов. В 10,5 % случаев диагностировано интерстициальное заболевание легких, связанное с лечением, в 3 случаях констатирована смерть.

Результаты этого глобального многоцентрового исследования II фазы продемонстрировали высокую клиническую эффективность T-DXd, обеспечивающую долгосрочную клиническую пользу для пациентов с солидными опухолями, экспрессирующими HER2, которым ранее не проводилось лечение. Наблюдаемый профиль безопасности, включая интерстициальное заболевание легких, соответствовал данным, полученным в ранее опубликованных исследованиях. Эти результаты свидетельствуют о противоопухолевой активности T-DXd при различных типах опухолей, что позволяет предположить потенциальную активность препарата и в отношении HER2-положительной протоковой аденокарциномы слюнных желез.

Еще в одном исследовании I фазы, проведенном в Японии, T-DXd также продемонстрировал высокие эффективность и безопасность при аденокарциноме слюнных желез с экспрессией HER2 [31]. В него вошли 17 пациентов с аденокарциномой слюнных желез, 14 из которых ранее получали анти-HER2-терапию, а 13 — лучевую терапию. Медиана наблюдения составила 12 (2,3–34,8) мес, частота объективного ответа за время наблюдения — 58,8 %, продолжительность ответа и выживаемость без прогрессирования — 17,6 и 20,5 мес соответственно. У 76,5 % пациентов побочные эффекты, связанные с лечением, соответствовали III и меньшей степени тяжести. Чаще всего отмечались снижение аппетита (94,1 % случаев), тошнота (88,2 % случаев), нейтропения (76,5 % случаев). Лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких разной степени возникло у 5 (29,4 %) пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют о клинических преимуществах применения анти-HER2-ингибиторов нового поколения при протоковой аденокарциноме слюнных желез, в том числе при опухолях с гипоекспрессией HER2. Однако необходимы дополнительные исследования для определения влияния этого вида терапии на общую выживаемость как при первичных, так и при диссеминированных опухолевых процессах.

Заключение

С учетом того, что протоковая аденокарцинома слюнных желез встречается довольно редко, выбор тактики лечения диссеминированных форм новообразований в настоящее время остается открытым и чрезвычайно актуальным.

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность (вплоть до полного патоморфологического ответа) подхода с применением анти-HER2-таргетной терапии (трастузумаб) в комбинации с традиционной цитостатической терапией (доцетаксел, карбоплатин) у пациентов с диссеминированным HER2-положительным раком слюнных желез. Однако с учетом редкости данного гистологического типа опухолей необходимы дополнительные исследования для изучения отдаленных результатов анти-HER2-терапии у пациентов этой группы.

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

1. Jaehne M., Roeser K., Jaekel T. et al. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases. *Cancer* 2005;103(12):2526–33. DOI: 10.1002/cncr.21116
2. Luukkaa H., Klemi P., Leivo I. et al. Salivary gland cancer in Finland 1991–96: an evaluation of 237 cases. *Acta Otolaryngol* 2005;125(2):207–14. DOI: 10.1080/00016480510003174
3. Barnes L., Rao U., Krause J. et al. Salivary duct carcinoma. Part I. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78(1):64–73. DOI: 10.1016/0030-4220(94)90119-8
4. Laurie S.A., Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2673–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3025
5. Seifert G., Brocheriou C., Cardesa A., Eveson J.W. WHO international histological classification of tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours. *Pathol Res Pract* 1990;186(5):555–81. DOI: 10.1016/S0344-0338(11)80220-7
6. Kleinsasser O., Klein H.J., Hubner G. Salivary duct carcinoma. A group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 1968;192(1):100–5. (In German).
7. Scholl S., Beuzebec P., Pouillart P. Targeting HER2 in other tumor types. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 1):S81–7. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s81
8. Williams M.D., Roberts D., Blumenschein G.R. et al. Differential expression of hormonal and growth factor receptors in salivary duct carcinomas: biologic significance and potential role in therapeutic stratification of patients. *Am J Surg Pathol* 2007;31(11):1645–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3180caa099
9. Otsuka K., Imanishi Y., Habu N. et al. Survival analysis and immunohistochemical study of HER-2 and AR (androgen receptor) expression in salivary duct carcinoma. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2013;116(9):1024–32. DOI: 10.3950/jibiinkoka.116.1024
10. Masubuchi T., Tada Y., Maruya S. et al. Clinicopathological significance of androgen receptor, HER2, Ki-67 and EGFR expressions in salivary duct carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2015;20(1):35–44. DOI: 10.1007/s10147-014-0674-6
11. Skálová A., Stárek J., Vanacek T. et al. Expression of HER2/neu gene and protein in salivary duct carcinomas of parotid gland as revealed by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology* 2003;42(4):348–56. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01600.x
12. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as firstline treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265–74. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.173
13. Nabili V., Tan J.W., Bhuta S. et al. Salivary duct carcinoma: a clinical and histologic review with implications for trastuzumab therapy. *Head Neck* 2007;29(10):907–12. DOI: 10.1002/hed.20614
14. Limaye S.A., Posner M.R., Krane J.F. et al. Trastuzumab for the treatment of salivary duct carcinoma. *Oncologist* 2013;18(3):294–300. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0369
15. Brandwein-Gensler M.S., Skalova A., Nagao T. Salivary duct carcinoma. In: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Ed. by L. Barnes, J.W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky. Lyon: IARC Press, 2005. Pp. 236–237.
16. Etges A., Pinto D.S., Kowalski L.P. et al. Salivary duct carcinoma: immunohistochemical profile of an aggressive salivary gland tumour. *J Clin Pathol* 2003;56(12):914–8. DOI: 10.1136/jcp.56.12.914
17. Haddad R., Colevas A.D., Krane J.F. et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol* 2003;39(7):724–7. DOI: 10.1016/s1368-8375(03)00097-6
18. Press M.F., Pike M.C., Hung G. et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer Res* 1994;54(21):5675–82.
19. Glisson B., Colevas A.D., Haddad R. et al. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. *Clin Cancer Res* 2004;10(3):944–6. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-025
20. McKeage K., Perry C.M. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER-2. *Drugs* 2002;62(1):209–43. DOI: 10.2165/00003495-200262010-00008
21. Bell R. Ongoing trials with trastuzumab in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 1):S69–73. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s69
22. Treish I., Schwartz R., Lindley C. Pharmacology and therapeutic use of trastuzumab in breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(22):2063–79.
23. Baselga J. Clinical trials of Herceptin (trastuzumab). *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 1):S18–24.
24. Baselga J. Clinical trials of single-agent trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 2000;27(5, Suppl 9):20–6.
25. Vogel C., Cobleigh M., Tripathy et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719–26. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.719
26. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
27. Peddi P.F., Hurvitz S.A. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol* 2013;9(3):319–26. DOI: 10.2217/fon.13.7
28. Lambert J.M., Chari R.J. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate (ADC) for HER2-positive breast cancer. *J Med Chem* 2014;57(16):6949–64. DOI: 10.1021/jm500766w
29. Welslau M., Diéras V., Sohn J.H. et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014;120(5):642–51. DOI: 10.1002/cncr.28465
30. Meric-Bernstam F., Makker V., Oaknin A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with her2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol* 2024;42(1):47–58. DOI: 10.1200/JCO.23.02005
31. Takahashi S., Bando H., Kinoshita I. et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with human epidermal growth factor receptor 2-expressing salivary gland carcinoma: a pooled analysis of two phase I studies. *Jpn J Clin Oncol* 2024;54(4):434–43. DOI: 10.1093/jjco/hyad181

Вклад авторов

А.М. Мудунов, И.М. Гельфанд: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;
О.Д. Рыжова, М.Б. Пак: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование;
А.С. Тараканова, И.О. Тараканов, А.С. Морозова, Х. Чэнь: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov, I.M. Gelfand: obtaining data for analysis of the obtained data, article writing, editing;
O.D. Ryzhova, M.B. Pak: analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, editing;
A.S. Tarakanova, I.O. Tarakanov, A.S. Morozova, H. Chen: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>
О.Д. Рыжова / O.D. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-8483-0081>
М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
А.С. Тараканова / A.S. Tarakanova: <https://orcid.org/0009-0009-2014-1250>
И.О. Тараканов / I.O. Tarakanov: <https://orcid.org/0009-0008-3522-3040>
А.С. Морозова / A.S. Morozova: <https://orcid.org/0009-0009-7914-5539>
Х. Чэнь / H. Chen: <https://orcid.org/0000-0001-7690-731X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patient signed informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 15.08.2025. **Принята к публикации:** 04.09.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

Article submitted: 15.08.2025. **Accepted for publication:** 04.09.2025. **Published online:** 31.10.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-131-139>

Efficacy of trastuzumab in treatment of disseminated HER2-positive ductal adenocarcinoma of the submandibular gland (a case report)

A.M. Mudunov^{1,2}, I.M. Gelfand³, O.D. Ryzhova⁴, M.B. Pak⁵, A.S. Tarakanova², I.O. Tarakanov², A.S. Morozova⁶, H. Chen⁷

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

²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

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

⁵Specialized Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolsky Prospekt, 116152 Moscow, Russia;

⁶Clinic "K+31"; Bld. 44, 2 Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia;

⁷Beijing Chao-Yang hospital, Capital Medical University; 8 South Gongren Gymnasium Road, Chaoyang District, Beijing 100006, China

Contacts: Igor Mikhailovich Gelfand igorgelf@yandex.ru

Ductal adenocarcinoma of the gland is a rare malignancy characterized by high rate of metastasis and poor survival. Immunohistochemical findings indicate that 40 % of patients demonstrate overexpression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) (2–3+). In patients with distant metastases, targeted anti-HER2 therapy is the only effective method.

This article describes our experience of successful targeted therapy in a patient with HER2-positive ductal adenocarcinoma of the submandibular gland.

Keywords: submandibular gland, ductal adenocarcinoma, epidermal growth factor receptor type 2, distant metastases, trastuzumab, paclitaxel

For citation: Mudunov A.M., Gelfand I.M., Ruzhova O.D. et al. Efficacy of trastuzumab in treatment of disseminated HER2-positive ductal adenocarcinoma of the submandibular gland (a case report). *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025; 15(3):131–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-131-139>

Introduction

Ductal adenocarcinoma accounts for 3–9 % of all gland cancers [1, 2]. This disorder is characterized by rapid progression and poor outcomes. The 3-year mortality rate reaches 3 % [3]. The efficacy of standard chemotherapeutic regimens for recurrent and metastatic disease is relatively low with an objective response rate of 20–30 % [4].

Parotid gland cancers encompass various histological variants with a wide range of genetic impairments that affect treatment strategy [4, 5]. One of these impairments is overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Malignant HER2-positive tumors resemble breast ductal adenocarcinomas in their structure, which was first described in 1968 by O. Kleinsasser et al. [6]. Both tumors demonstrate HER2 overexpression.

HER2 overexpression is observed in many different tumors, including breast cancer, ovarian cancer, bladder cancer, gland cancer, endometrial cancer, and lung cancer

[4, 7]. Approximately 20–40 % of patients with ductal adenocarcinoma have HER2 overexpression [8–12].

Of note, other tumors of the glands rarely demonstrate HER2 overexpression. Despite the fact that this disorder is associated with a poor prognosis, it is an indication for therapy with HER2 inhibitors.

Gland tumors account only for 5 % of all head and neck tumors. Therefore, there is still no consensus on the role of pharmacotherapy in the treatment of disseminated disease [4, 13–18]. We found several studies comparing the efficacy of trastuzumab for ductal and non-ductal adenocarcinomas of the glands [17, 19]. One of these studies included 14 patients, one of whom had partial response for 45 months and other two had stable disease for 19 and 36 months. It was impossible to evaluate the effectiveness of trastuzumab due to small number of patients.

Numerous studies identified high levels of HER2 expression in ductal carcinomas (mucoepidermoid and

squamous cell) in contrast to non-ductal carcinomas (adenoid cystic, acinous cell, myoepithelial carcinomas and adenocarcinoma). Glisson et al. detected HER2 overexpression in 12 (83 %) of patients with ductal adenocarcinoma with 9 of them having +3 status [19]. HER2 expression was identified using immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization (FISH). Such results can be explained by morphological and immunophenotypic similarities of ductal carcinomas of the and mammary glands, since these disorders are characterized by a desmoplastic reaction of the stroma. Both tumor types exhibit HER2 overexpression, which suggests potential effectiveness of HER2 inhibitors (trastuzumab, etc.) in the treatment of ductal adenocarcinoma of the glands [13, 17, 19].

Recently, much attention has been paid to therapy based on molecular targets and, as a result, the widespread use of targeted cancer therapy to improve outcomes.

We report a case of successful anti-HER2 therapy with trastuzumab in combination with docetaxel and carboplatin in HER2-positive disseminated ductal adenocarcinoma of the submandibular gland.

Case report

A 45-year-old female patient considered herself sick since June 2019, when she first noticed a nodular formation in the right submandibular region, which gradually increased in size. The patient underwent examination in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the neck performed on 06.07.2021 revealed an enlarged ($29 \times 24 \times 28$ mm) right submandibular gland with uneven edges, tuberos contour, and increased density (+40 HU). The adjacent subcutaneous fat was cord-like and infiltrated; enlarged lymph nodes (LNs) (up to 8×13 mm) actively accumulating contrast agent were visualized around the gland; enlarged LNs were also seen on the opposite side. The tumor accumulated radiopharmaceutical in a heterogeneous manner with a maximum during the delayed scanning phase. On 08.07.2019, the patient underwent trepanobiopsy. Pathomorphological examination revealed ductal carcinoma of the gland. Immunohistochemical examination demonstrated expression of HER2 (3+), as well as expression of SC7, GATA-3, estrogen receptors (score 3), and androgen receptors (score 7) in tumor cells, but no expression of progesterone receptors (score 0); tumor cell proliferation index (Ki-67) was 8 %.

^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (^{18}F -FDG PET-CT) performed on 18.07.2019 revealed an enlarged right submandibular gland ($33 \times 28 \times 29$ mm) with a heterogeneous structure and heterogeneous enhancement pattern (standardized uptake value maximum (SUV_{max}) up to 26.3). Multiple enlarged LNs with an increased radiopharmaceutical accumulation were visualized on the scan: superior cervical and middle jugular, submandibular on both sides with those on the right measuring

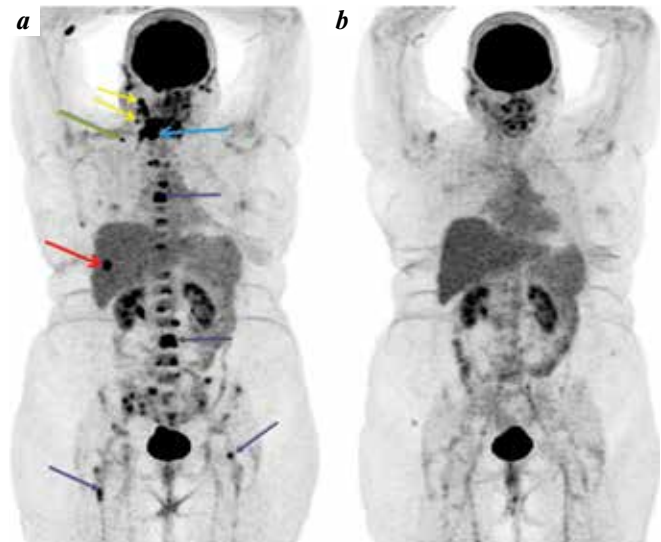


Fig. 1. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan: a – maximum intensity projection (MIP), frontal view before treatment. Focal accumulation of radiopharmaceutical in the tumor of the right submandibular gland (blue arrow), cervical lymph nodes (yellow arrows), right supraclavicular region (green arrow), liver (red arrow), and bones (purple arrows); b – MIP after treatment. Regression of metabolically active lesions

up to 19×17 mm ($\text{SUV}_{\text{max}} = 16.3$) (middle jugular), on the left measuring up to 15×14 mm ($\text{SUV}_{\text{max}} = 5.5$) (submandibular), supraclavicular on the right measuring up to 12×9 mm ($\text{SUV}_{\text{max}} = 5.8$). A 21×16 mm formation with unclear contours accumulating radiopharmaceutical in the right lobe of the liver in the S6 segment ($\text{SUV}_{\text{max}} = 11.8$). Multiple metastatic lesions of a mixed nature (in the right scapula, manubrium, sternal end of the right clavicle, vertebrae of all departments, anterior segment of the VII rib on the left, sacrum, pelvic bones, and distal femoral bones) with radiopharmaceutical hypermetabolism were visualized (right half of the sacrum is up to 20×19 mm in size ($\text{SUV}_{\text{max}} = 13.9$), the body of the L3 vertebra is 31×25 mm in size ($\text{SUV}_{\text{max}} = 14.9$)) (fig. 1, a).

The patient was diagnosed with stage IVC T3–N2c–M1c ductal cancer of the right submandibular gland with bilateral metastases to cervical LNs, bones, and liver.

The multidisciplinary consilium decided to initiate combinational targeted chemotherapy. Between 25.07.2019 and 07.11.2019, the patient received 6 courses of polychemotherapy plus targeted therapy according to the following scheme: docetaxel at a dose of 75 mg/m^2 , carboplatin AUC 6, trastuzumab at a dose of 6 mg/kg , and zoledronic acid at a dose of 4 mg with each cycle lasting 21 days. The patient tolerated the treatment (controllable toxicity). After 6 courses of targeted chemotherapy, we observed clinically significant positive dynamics. From 28.11.2019, the patient started to receive supportive targeted therapy with trastuzumab at a dose of 6 mg/kg every 21st day.

Follow-up ^{18}F -FDG PET/CT performed on 10.12.2019 showed that the right submandibular gland ($33 \times 19 \times 32$ mm in size) was metabolically active with $\text{SUV}_{\text{max}} = 3.66$

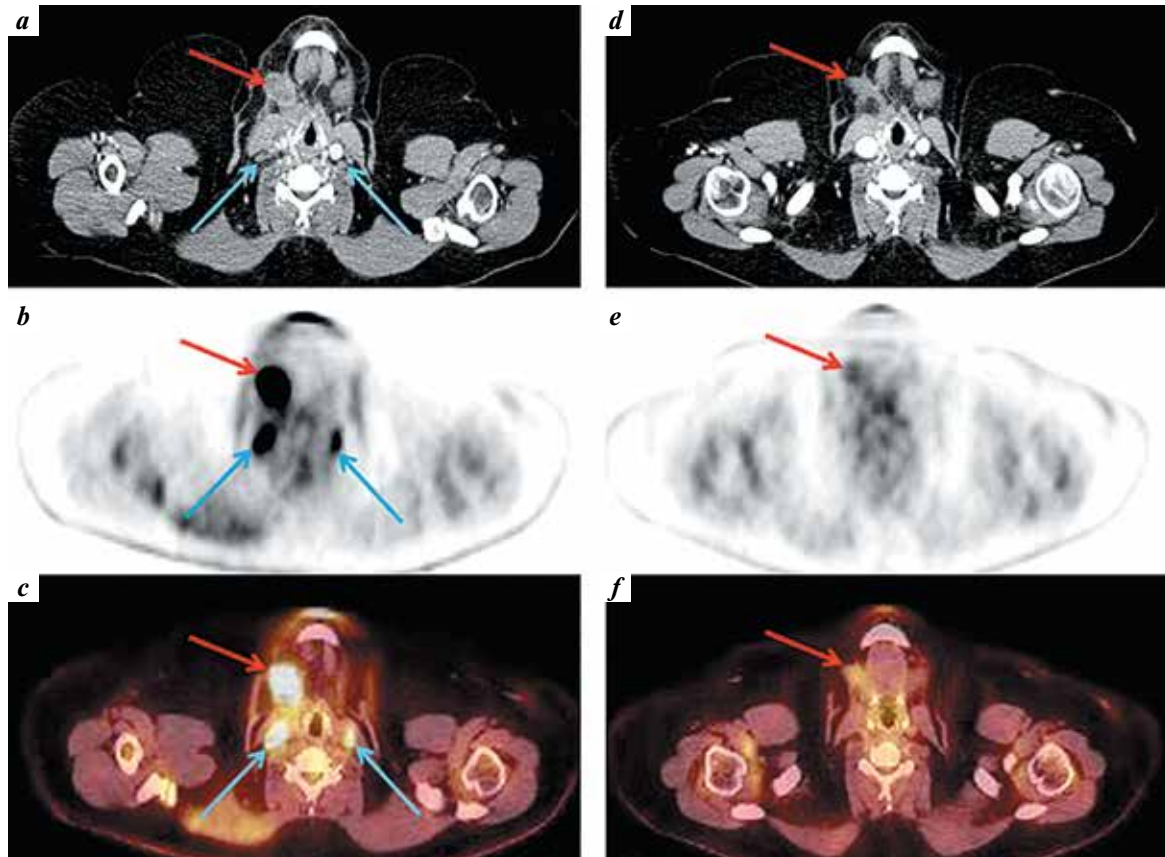


Fig. 2. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography scan. Tumor of the right submandibular gland (red arrows) and metastases in the cervical lymph nodes (blue arrows) before (a–c) and after (d–f) treatment. Reduced size of the primary tumor and reduced metabolic activity; tumor regression in the cervical lymph nodes

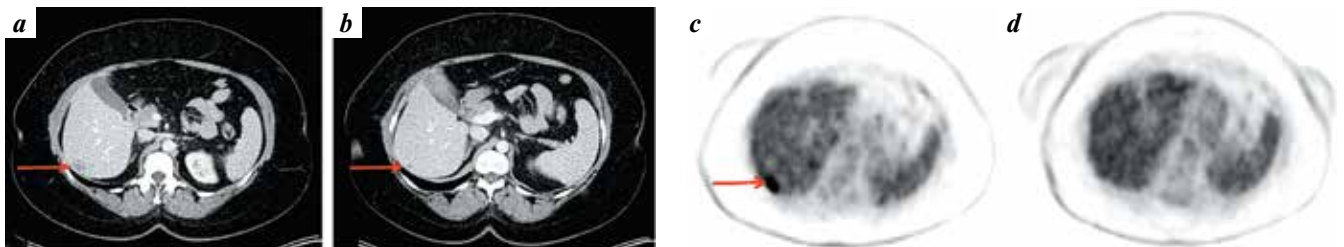


Fig. 3. Results of patient examination: contrast-enhanced computed tomography (CT) scan before (a) and after (b) treatment; ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan before (c) and after (d) treatment; axial view. Metastasis in the right lobe of the liver in the S6 segment. Pretreatment scans demonstrate focal accumulation of radiopharmaceutical in a single hypovascular formation of the right lobe of the liver; posttreatment scans demonstrate reduced size of this formation (b) and no focal metabolic activity (d)

(vs $33 \times 28 \times 38 \text{ mm}$ and $\text{SUV}_{\text{max}} = 26.3$ at previous examination) (fig. 2). The scan also demonstrated a reduced number of metastatic lesions and complete regression of some of them (see fig. 1), lower metabolic activity of lesions in enlarged LNs that were earlier classified as active (see fig. 2), reduced size of lesions in the right lobe of the liver and less active radiopharmaceutical accumulation (fig. 3), reduced metabolic activity in the bones with increasing osteosclerotic changes (fig. 4). Regression of tumor lesions indicated complete clinical response according to the Response evaluation criteria in solid tumors version 1.1 (RECIST 1.1).

Between 10.02.2020 and 05.03.2020, the patient received a course of hypofractionated external beam therapy according to the following plan: single focal dose of 3 Gy and total dose of 54 Gy for the primary tumor and affected LNs; single focal dose of 2 Gy and total dose of 45 Gy for regional cervical LNs (levels 1a–V on both sides) along with trastuzumab therapy, followed by continued targeted therapy.

Follow-up ^{18}F -FDG PET/CT performed on 08.06.2020 showed that the right submandibular gland had the same size (up to $21.5 \times 16 \text{ mm}$) with $\text{SUV}_{\text{max}} = 7.7$ (vs $\text{SUV}_{\text{max}} = 3.7$ at previous examination). A single 8-mm submandibular LN

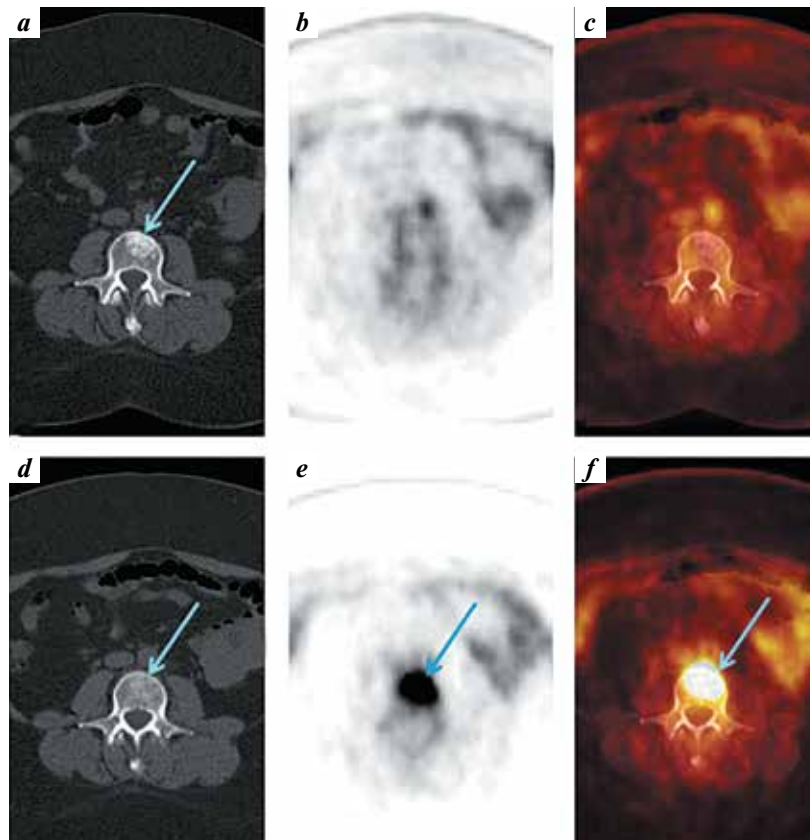


Fig. 4. Results of patient examination: computed tomography (CT) scan (a, d); ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) scan (b, e); PET/CT scan (c, f). Axial view. Metastasis in the L3 vertebra (blue arrows) before (d, e, f) and after (a) treatment. The pretreatment scans demonstrate a mixed focus of radiopharmaceutical accumulation in the body of the lumbar vertebra; the posttreatment scans demonstrate significantly increased density of the metastatic tumor with no radiopharmaceutical accumulation (below the accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in intact bone tissue)

with $\text{SUV}_{\text{max}} = 7.7$ was visualized (vs 8 mm and $\text{SUV}_{\text{max}} = 4.1$ at previous examination). Cervical LNs on the left side were not enlarged with no radiopharmaceutical accumulation. The liver was not enlarged with no signs of radiopharmaceutical hypermetabolism. The intrahepatic and extrahepatic bile ducts were not dilated. Several osteosclerotic foci with radiopharmaceutical accumulation and $\text{SUV}_{\text{max}} = 8.5$ were identified in the bones (spine, ribs, pelvic bones, femoral and humerus bones in the scanning area, shoulder blades) (vs $\text{SUV}_{\text{max}} = 4.6$ for the L5 vertebra at previous examination).

Between 09.01.2020 and 16.06.2020, the patient received 10 courses of chemotherapy. She had complete regression of metastases in the liver and bones, but cervical LNs were still affected by metastatic lesions, it was decided to perform radical surgery on the neck.

The patient underwent right-sided fascial-sheath excision of the neck on 10.07.2020. Histological examination demonstrated no viable tumor cells in the excised tissue. Since the patient was initially diagnosed with gland cancer, this finding can be interpreted as a sign of grade IV therapeutic pathomorphosis and complete regression of the primary tumor. The patient was recommended to continue supportive targeted therapy with trastuzumab.

The follow-up PET/CT performed 17 months after surgery (27.12.2020) demonstrated the development of a single 10-mm lesion with indistinct contours accumulating ^{18}F -FDG in the area of the right parotid gland ($\text{SUV}_{\text{max}} = 6.83$). Bone metastases demonstrated no dynamics. It was decided to continue follow-up while the patient was receiving targeted therapy.

PET/CT performed on 22.04.2021 revealed a lesion with indistinct contours in the area of the right parotid gland (fig. 5). The scan demonstrated positive dynamics reflected in lower metabolic activity ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3.19$ vs $\text{SUV}_{\text{max}} = 6.83$ earlier) and reduced tumor size (7 mm vs 10 mm earlier). Bone metastases demonstrated no negative dynamics.

Fine-needle aspiration biopsy of the node located in the right parotid gland was performed on 06.05.2021. Cytological examination showed no metastasis.

An oncological consultation was conducted. Given the positive dynamics in response to targeted therapy with trastuzumab, it was decided to continue treatment and dynamic monitoring.

Discussion

Trastuzumab is effective for HER2-positive breast cancer both as a monotherapy and in combination with

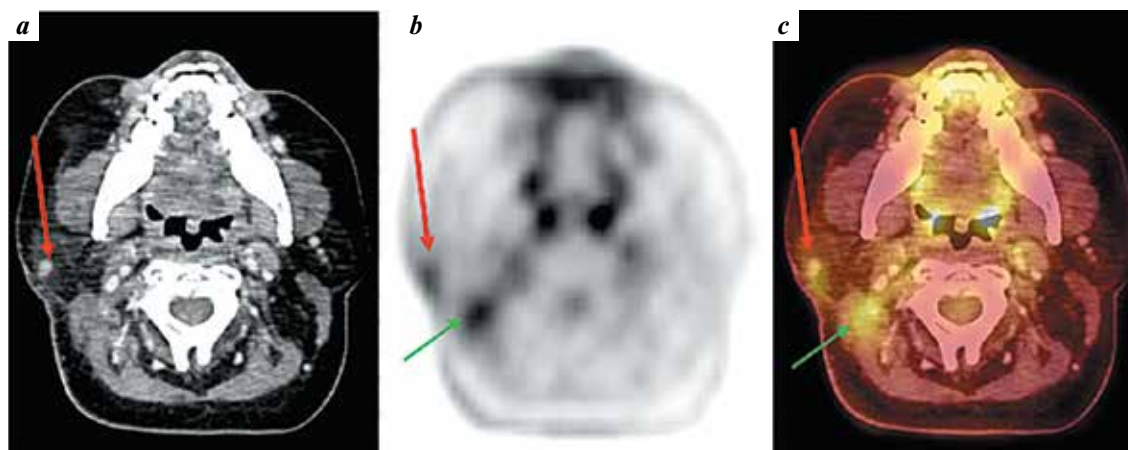


Fig. 5. Results of patient examination: *a* – contrast-enhanced computed tomography (CT) scan; *b* – ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography scan; *c* – ^{18}F -FDG PET-CT scan. Axial view. Nodular formation in the right parotid gland (red arrows); nonspecific radiopharmaceutical accumulation in the upper third of the neck deeply in the postoperative scar (green arrows)

chemotherapy. The overall efficacy of trastuzumab monotherapy for metastatic, HER2-positive stage IV breast cancer in newly diagnosed patients is 23 %. Combination therapy with trastuzumab and paclitaxel increases treatment efficacy to 62 % [20–22]. The median response duration varies between 6.6 and 9.1 months with 57 % of patients having no signs of disease progression within 12 months [23–25]. A complete clinical (pathological) response to preoperative chemotherapy in patients with aggressive breast cancer improves the disease prognosis [26].

What treatment strategy can be chosen for progressive disease in patients with HER2-positive tumors receiving supportive therapy with trastuzumab?

In 2014, trastuzumab emtansine (T-DM1; kadcyla), an antibody – drug conjugate and next-generation HER2-inhibitor was registered in Russia. This drug contains trastuzumab and the cytotoxic agent emtansine, which stabilizes microtubules, inhibits cell division and induces their death [27]. T-DM1 acts via the following mechanism: it reaches a HER2-positive target tumor cell and specifically binds to the HER2 receptor; then the cytotoxic agent (emtansine) is released inside the tumor cell, thus acting exclusively on cancer cells [28]. This approach was considered as a significant breakthrough in biotechnology. A large international randomized open-label phase III study EMILIA compared the efficacy trastuzumab emtansine monotherapy versus a combination of lapatinib and capecitabine in the second-line anti-HER2 therapy. Findings of the study laid a ground for the registration of T-DM1 as a second-line treatment for advanced HER2-positive breast cancer [29].

Currently, T-DM1 is used only in breast cancer patients and is not agnostic, so its use in other malignancies with HER2 overexpression is an off-label therapy.

For a long time, treatment of tumors with different levels of HER2 (1–2+) expression, as well as FISH-negative tumors (HER2 – low) remained controversial, since neither tyrosine

kinase inhibitors, nor monoclonal antibodies, nor T-DM1 conjugate demonstrated sufficient clinical efficacy for these cancers. Thus, such tumors were considered as HER2-negative.

The discovery of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), a new generation antibody-cytostatic conjugate, became a significant advance in the treatment of HER2-low tumors. DESTINY-PanTumor02 trial demonstrated the efficacy of T-DXd in patients with HER2-positive tumors [30]. This study assessed the efficacy of T-DXd (at a dose of 5.4 mg/kg once every 3 weeks) with locally advanced or disseminated HER2-positive (3+/2+) breast and stomach cancer, non-small cell lung cancer with *HER2* mutations, and solid tumors expressing HER2.

The study involved 267 patients (including those who had earlier received systemic anti-HER2 therapy) randomized into groups by tumor location: endometrium, cervix, ovaries, bladder, bile ducts, pancreas, glands, etc. The median follow-up time was 12.7 months; the objective response rate among all participants was 37.1 % ($n = 99$) (95 % confidence interval (CI) 31.3–43.2). The median progression-free survival was 11.3 months (95 % CI 9.6–17.8); median overall survival was 13.4 months (95 % CI 11.9–15.5). Treatment-related grade III adverse events according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0 scale were observed in 40.8 % of patients. Drug-induced interstitial lung disease was diagnosed in 10.5 % of cases; 3 patients died.

The results of this global multicenter phase II trial demonstrated high clinical efficacy of T-DxD, which provided long-term clinical benefit for newly diagnosed patients with solid HER2-positive tumors. The safety profile, including interstitial lung disease, was similar to that described in previous studies. These findings indicate high effectiveness of T-DxD for various types of tumors, which suggests its potential activity against HER2-positive ductal adenocarcinoma of the glands.

Another phase I trial conducted in Japan also demonstrated high efficacy and safety of T-DxD in patients with HER2-positive gland adenocarcinoma [31]. It included 17 patients with gland adenocarcinoma, of whom 14 patients had previously received anti-HER2 therapy and 13 patients had received radiation therapy. The median follow-up was 12 (2.3–34.8) months; the objective response rate was 58.8 %; the median response duration was 17.6 months; the median progression-free survival was 20.5 months. A total of 76.5 % of patients experienced grade III or lower treatment-related adverse events, most common of which included decreased appetite (94.1 % of cases), nausea (88.2 % of cases), neutropenia (76.5 % of cases). Drug-induced interstitial lung disease of varying severity was observed in 5 (29.4 %) patients.

All of the abovementioned findings indicate that patients with the gland adenocarcinoma, including those with HER2

overexpression, are likely to benefit from treatment with next-generation anti-HER2 inhibitors. However, additional studies are needed to analyze the effect of this therapy on overall survival in both local and disseminated cancers.

Conclusion

Given that ductal adenocarcinoma of the glands is a relatively rare disorder, the choice of an optimal treatment strategy is highly relevant.

The case described in this article demonstrates high efficacy (complete pathomorphological response) of anti-HER2 therapy with trastuzumab in combination with traditional cytostatic therapy (docetaxel, carboplatin) in a patient with disseminated HER2-positive gland cancer. However, the rarity of this histological type of tumors necessitates additional studies to evaluate long-term outcomes of anti-HER2 therapy in such patients.

REFERENCES

1. Jaehne M., Roeser K., Jaekel T. et al. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases. *Cancer* 2005;103(12):2526–33. DOI: 10.1002/cncr.21116
2. Luukkaa H., Klemi P., Leivo I. et al. Salivary gland cancer in Finland 1991–96: an evaluation of 237 cases. *Acta Otolaryngol* 2005;125(2):207–14. DOI: 10.1080/00016480510003174
3. Barnes L., Rao U., Krause J. et al. Salivary duct carcinoma. Part I. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78(1):64–73. DOI: 10.1016/0030-4220(94)90119-8
4. Laurie S.A., Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2673–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3025
5. Seifert G., Brocheriou C., Cardesa A., Eveson J.W. WHO international histological classification of tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours. *Pathol Res Pract* 1990;186(5):555–81. DOI: 10.1016/S0344-0338(11)80220-7
6. Kleinsasser O., Klein H.J., Hubner G. Salivary duct carcinoma. A group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 1968;192(1):100–5. (In German).
7. Scholl S., Beuzebec P., Pouillart P. Targeting HER2 in other tumor types. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 1):S81–7. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s81
8. Williams M.D., Roberts D., Blumenschein G.R. et al. Differential expression of hormonal and growth factor receptors in salivary duct carcinomas: biologic significance and potential role in therapeutic stratification of patients. *Am J Surg Pathol* 2007;31(11):1645–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3180caa099
9. Otsuka K., Imanishi Y., Habu N. et al. Survival analysis and immunohistochemical study of HER-2 and AR (androgen receptor) expression in salivary duct carcinoma. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2013;116(9):1024–32. DOI: 10.3950/jibiinkoka.116.1024
10. Masubuchi T., Tada Y., Maruya S. et al. Clinicopathological significance of androgen receptor, HER2, Ki-67 and EGFR expressions in salivary duct carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2015;20(1):35–44. DOI: 10.1007/s10147-014-0674-6
11. Skálová A., Stárek I., Vanecek T. et al. Expression of HER2/neu gene and protein in salivary duct carcinomas of parotid gland as revealed by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology* 2003;42(4):348–56. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01600.x
12. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as firstline treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265–74. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.173
13. Nabili V., Tan J.W., Bhuta S. et al. Salivary duct carcinoma: a clinical and histologic review with implications for trastuzumab therapy. *Head Neck* 2007;29(10):907–12. DOI: 10.1002/hed.20614
14. Limaye S.A., Posner M.R., Krane J.F. et al. Trastuzumab for the treatment of salivary duct carcinoma. *Oncologist* 2013;18(3):294–300. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0369
15. Brandwein-Gensler M.S., Skalova A., Nagao T. Salivary duct carcinoma. In: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Ed. by L. Barnes, J.W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky. Lyon: IARC Press, 2005. Pp. 236–237.
16. Etges A., Pinto D.S., Kowalski L.P. et al. Salivary duct carcinoma: immunohistochemical profile of an aggressive salivary gland tumour. *J Clin Pathol* 2003;56(12):914–8. DOI: 10.1136/jcp.56.12.914
17. Haddad R., Colevas A.D., Krane J.F. et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol* 2003;39(7):724–7. DOI: 10.1016/s1368-8375(03)00097-6
18. Press M.F., Pike M.C., Hung G. et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer Res* 1994;54(21):5675–82.
19. Glisson B., Colevas A.D., Haddad R. et al. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. *Clin Cancer Res* 2004;10(3):944–6. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-025
20. McKeage K., Perry C.M. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER-2. *Drugs* 2002;62(1):209–43. DOI: 10.2165/00003495-200262010-00008

21. Bell R. Ongoing trials with trastuzumab in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 1):S69–73. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s69
22. Treish I., Schwartz R., Lindley C. Pharmacology and therapeutic use of trastuzumab in breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(22):2063–79.
23. Baselga J. Clinical trials of Herceptin (trastuzumab). *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 1):S18–24.
24. Baselga J. Clinical trials of single-agent trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 2000;27(5, Suppl 9):20–6.
25. Vogel C., Cobleigh M., Tripathy et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719–26. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.719
26. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
27. Peddi P.F., Hurvitz S.A. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol* 2013;9(3):319–26. DOI: 10.2217/fon.13.7
28. Lambert J.M., Chari R.J. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate (ADC) for HER2-positive breast cancer. *J Med Chem* 2014;57(16):6949–64. DOI: 10.1021/jm500766w
29. Welslau M., Diéras V., Sohn J.H. et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) *versus* capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014;120(5):642–51. DOI: 10.1002/cncr.28465
30. Meric-Bernstam F., Makker V., Oaknin A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with her2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol* 2024;42(1):47–58. DOI: 10.1200/JCO.23.02005
31. Takahashi S., Bando H., Kinoshita I. et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with human epidermal growth factor receptor 2-expressing salivary gland carcinoma: a pooled analysis of two phase I studies. *Jpn J Clin Oncol* 2024;54(4):434–43. DOI: 10.1093/jjco/hyad181

Authors' contributions

A.M. Mudunov, I.M. Gelfand: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing, editing;
O.D. Ryzhova, M.B. Pak: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, editing;
A.S. Tarakanova, I.O. Tarakanov, A.S. Morozova, H. Chen: review of publications on the topic of the article.

ORCID of authors

A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>
O.D. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-8483-0081>
M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
A.S. Tarakanova: <https://orcid.org/0009-0009-2014-1250>
I.O. Tarakanov: <https://orcid.org/0009-0008-3522-3040>
A.S. Morozova: <https://orcid.org/0009-0009-7914-5539>
H. Chen: <https://orcid.org/0000-0001-7690-731X>

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

Funding. The work was performed without external funding.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patient signed informed consent for the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-140-146>

Трудности голосового протезирования, или *Via trita via tuta* (проторенный путь безопасен)

Е.Н. Новожилова^{1,2}, В.И. Попадюк¹, А.Н. Мелишева¹, Е.Г. Ахтырская², К.И. Чудаков², А.И. Чернолев¹, А.В. Бицаева¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27

Контакты: Елена Николаевна Новожилова E-Novozhilova@yandex.ru,
Антонина Валерьевна Бицаева bitsaeva_av@pfur.ru

В статье представлен обзор литературы, посвященной проблемам голосового протезирования, с которыми специалисты сталкиваются в реальной клинической практике. Приведено сравнение этого метода с другими способами восстановления голосовой функции, описаны нестандартные клинические случаи лечения пациентов со злокачественными опухолями гортани, которым выполнена ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием и установкой голосового протеза.

Ключевые слова: голосовая реабилитация, трахеопищеводное шунтирование, рак гортани, голосовое протезирование

Для цитирования: Новожилова Е.Н., Попадюк В.И., Мелишева А.Н. и др. Трудности голосового протезирования, или *Via trita via tuta* (проторенный путь безопасен). Опухоли головы и шеи 2025;15(3):140–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-140-146>

The difficulties of voice prosthetics, or *Via trita via tuta* (the beaten path is safe)

E.N. Novozhilova^{1,2}, V.I. Popadyuk¹, A.N. Melisheva¹, E.G. Akhtyrskaya², K.I. Chudakov², A.I. Chernolev¹, A.V. Bitsaeva¹

¹RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Elena Nikolaevna Novozhilova E-Novozhilova@yandex.ru,
Antonina Valeryevna Bitsaeva bitsaeva_av@pfur.ru

The article provides a review of the literature on the problems of voice prosthetics that specialists face in real clinical practice. A comparison of this method with other methods of restoring vocal function is presented, and non-standard clinical cases of treating patients with malignant tumors of the larynx who underwent laryngectomy with tracheoesophageal bypass surgery and the installation of a vocal prosthesis are described.

Keywords: voice rehabilitation, tracheoesophageal bypass, laryngeal cancer, voice prosthesis

For citation: Novozhilova E.N., Popadyuk V.I., Melisheva A.N. et al. The difficulties of voice prosthetics, or *Via trita via tuta* (the beaten path is safe). *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):140–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-140-146>

Введение

Ежегодно в России выявляют около 7000 случаев рака гортани и около 1500 случаев рака гортаноглотки. Смертность от рака гортани в 2019 г. составила 7,2 % [1]. При этом, несмотря на рост медицинской грамотности населения и совершенствование диагностических методов,

большинство пациентов с раком гортани обращаются за медицинской помощью с выраженными симптомами заболевания. В связи с этим при первичном обращении в основном выявляют заболевание III–IV стадии [2–4].

Методом выбора для подавляющего большинства пациентов с распространенными формами рака

гортани является ларингэктомия в комбинации с пред- или послеоперационной лучевой терапией (ЛТ) [5]. Радикальное хирургическое вмешательство спасает жизнь, обеспечивает стойкую ремиссию, но нарушает жизненно важные функции. Пациенты, перенесшие ларингэктомию, получают тяжелую психологическую травму. Нарушение дыхания, голосообразования и изменения внешности обуславливают коммуникативную изоляцию человека, наносят тяжелый психоэмоциональный урон, приводят к возникновению тревожно-депрессивных расстройств, а впоследствии — к инвалидизации [6–8]. Поэтому для лечения пациентов с распространенными формами рака гортани необходимо применять мультидисциплинарный подход, предполагающий слаженную работу хирурга, радиолога, логопеда и медицинского психолога.

Способы восстановления голосовой функции после ларингэктомии

На сегодняшний день восстановление голосовой функции после ларингэктомии возможно 3 путями: логопедическим методом обучения пищеводной речи, использованием электрогортани и трахеопищеводным шунтированием с протезированием [9, 10]. Пищеводной речью овладеть довольно трудно, несмотря на то что данный метод является неинвазивным. Пищевод способен удерживать небольшой объем воздуха (до 250 мл), в то время как жизненная емкость легких составляет 3–5 л. Поэтому пищеводная речь больных резкая, обрывистая, безэмоциональная. Больные, которым выполнена ларингэктомия, после долгих безуспешных попыток овладения такой речью зачастую бросают упражнения и предпочитают молчать. Голос, образуемый с помощью электрогортани, подобен голосу робота: он лишен эмоциональной окраски, неживой, с металлическим оттенком. По этим причинам электрогортань используют всего около 10–15 % пациентов. Пищеводная речь и электрогортань не получили широкого распространения, поскольку больные остаются неудовлетворенными качеством речи.

Одним из наиболее распространенных способов восстановления голосовой функции является трахеопищеводное шунтирование с протезированием. По сравнению с другими методами голосовой реабилитации основными преимуществами протезирования являются возможность выполнения до и после него ЛТ и быстрое обучение в течение нескольких дней. Пациенты овладевают звучной и громкой речью еще до выписки из стационара. В обществе они чувствуют себя уверенно и способны быстро вернуться к привычной жизни. С помощью голосового протезирования удается достичь удовлетворительных результатов у 90–95 % больных [11–13].

После удаления гортани анатомическое соотношение трахеи и пищевода позволяет хирургическим путем

сформировать между ними соустье (шунт) и установить в нем голосовой протез. В настоящее время при ларингэтомии с трахеопищеводным шунтированием используют различные модификации голосовых протезов — Provox, Groningen, Blom-Singer, а также отечественные разработки. Однако существуют проблемы, связанные с их установкой, эксплуатацией и восстановлением голосовой функции.

Проблемы голосового протезирования

В Московской городской онкологической больнице № 62 за 20 лет с лишним накоплен большой опыт голосового протезирования: проведено более 200 манипуляций. Мы пришли к выводу, что протезирование — не столь простая процедура, как кажется на первый взгляд. Проблемы, возникающие после его проведения, можно разделить на 3 большие группы:

- 1) проблемы, связанные с особенностями тонуса глоточно-пищеводного сегмента, — повышенный тонус, фарингоспазм, гипотонус;
- 2) проблемы, связанные с самим протезом, — дефекты установки, неверно подобранный размер протеза, подтекание слюны и пищи через протез;
- 3) проблемы с шунтом — снижение эластичности его стенок, риск инфицирования и возникновения отека, что нередко бывает в облученных тканях.

Повышенный тонус фарингоэзофагеального сегмента (*pseudoglottis* — образован нижним констриктором глотки и *m. cricopharyngeus*) является основной причиной неудач при использовании голосовых протезов. Больной при наличии протеза выполняет все рекомендации врача, однако не может произнести ни слова. Воздух, предназначенный для голоса, уходит в желудок, что приводит к появлению аэрофагии (рис. 1). Это



Рис. 1. Фарингоспазм

Fig. 1. Pharyngospasm

вызывает у пациентов психоэмоциональное напряжение и разочарование результатом операции.

Разработаны различные подходы к устранению фарингоспазма, каждый из которых имеет существенные недостатки. В начале 90-х годов XX в. Н. Hoffman и Т. McCulloch предложили методику введения ботулотоксина в глоточное сплетение [14]. Несмотря на перспективность, данный метод не получил широкого признания из-за 2 ключевых недостатков: высокой стоимости процедуры и необходимости ее повторения через каждые 6 мес. В 1993 г. М. Clevens и соавт. разработали альтернативный способ устранения фарингоспазма, предусматривающий наложение однорядного непрерывного шва на завершающем этапе ларингэктомии [15]. Однако практическое применение этого метода было существенно ограничено в связи с высоким риском развития несостоятельности шва (до 52 % случаев). Кроме того, нижний констриктор глотки, располагающийся ниже уровня швов, может рефлекторно спазмироваться. Позднее, в 1996 г., М. Singer и R. Namaker предложили хирургическое пересечение верхнего гортанного нерва на уровне верхней щитовидной артерии [16]. Этот метод также не оказался востребованным в медицинской практике, поскольку верхний гортанный нерв обеспечивает иннервацию преимущественно среднего констриктора глотки, в то время как фарингоспазм сохраняется за счет верхнего и нижнего констрикторов глотки.

На наш взгляд, наиболее надежным и перспективным методом устранения фарингоспазма является миотомия констрикторов глотки. Она проводится от уровня основания языка до входа в пищевод. Эту манипуляцию целесообразно выполнять как одномоментно с ларингэктомией, так и отсроченно [17]. Всем больным перед операцией необходимо провести тест на вдвухание воздуха в пищевод, позволяющий выявить больных с фарингоспазмом, при котором трахеопищеводное шунтирование с протезированием окажется неэффективным. Инсуффляционный тест выполняется следующим образом: предварительно получив согласие больного и закапав 2 % раствор лидокаина в ту половину носа, которая наиболее проходима, в шейный отдел пищевода через нос вводят тонкий катетер длиной 50 см. Наружная часть катетера соединяется с адаптером, закрепленным над трахеостомой. Больного просят сделать глубокий вдох и на выходе произнести протяжный звук «а». Тест считается положительным, если пациент может без напряжения, свободно и громко, на одном дыхании произнести звук более 8 с или сосчитать от 1 до 15. Отрицательный результат и все сомнительные варианты являются показаниями к выполнению миотомии. Эта тактика позволяет достичь хорошего качества голоса. Поэтому мы считаем, что любую ларингэктомию целесообразно дополнить миотомией.

Еще одной не менее значимой проблемой является протекание жидкости через протез. В ряде случаев это представляет угрозу жизни пациента из-за риска развития аспирационных осложнений. С жалобами на протекание жидкости больные обращаются спустя 7–12 мес после операции. На осмотре при хорошем освещении можно увидеть капли воды, вытекающие в трахею через отверстие протеза. Чаще всего это связано с поражением защитного клапана грибками и бактериями при длительном использовании протеза. Пациенты обычно поздно обращаются к врачу, поскольку фонаторная функция длительное время не страдает. Раннее начало антифунгальной терапии дает возможность продлить срок службы протеза. В запущенных случаях показана замена протеза.

Если протекание возникло сразу после замены протеза, это чаще всего связано с его адаптацией в тканях. В редких случаях возможно повреждение защитного клапана устройством для замены протеза. Кроме того, мы советуем больным исключить из рациона мелкие твердые продукты (сухарики, орешки, семечки), поскольку попадание инородных тел также нарушает работу клапанного механизма протеза.

Совершенно иная картина наблюдается при протекании слюны вокруг протеза. Чаще всего это возникает, если его размер подобран неправильно. Протез, подобно поршню, движется в просвете шунта то в сторону трахеи, то в сторону пищевода, способствуя подтеканию слюны и жидкой пищи. Это затрудняет уход за ним и вызывает выраженный дискомфорт. Еще одной причиной протекания жидкости вокруг протеза может быть потеря эластичности стенок шунта, что часто встречается после лучевого воздействия. Стенки шунта становятся ригидными, «каменными». В этом случае протез удаляют на 7–14 дней, чтобы ткани сократились, и только после этого повторно выполняют протезирование. Мы также используем методику введения гиалуронового филлера средней плотности Juvederm Ultra 3 в окружающие ткани шунта (рис. 2). Данная техника довольно эффективна у ослабленных больных при неудовлетворительных результатах других методов [18].

При отсроченном протезировании на следующий день после операции у некоторых больных может наблюдаться реактивный отек в области трахеопищеводного шунта. Нередко из-за выраженного отека мягких тканей протез в трахее не удается визуализировать в 1-е сутки после операции. Как правило, это связано с интраоперационной травматизацией пищевода и трахеи. Для минимизации травмирования мягких тканей во время трахеопищеводного шунтирования мы используем мягкие силиконовые трубки вместо жесткого эзофагоскопа. Кроме того, отек тканей в области трахеостомы часто наблюдается после ЛТ, что сильно влияет на качество извлекаемого звука. В процессе нарастания

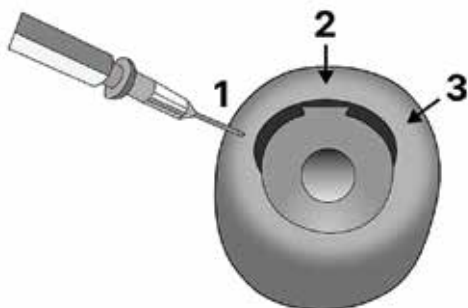


Рис. 2. Схема введения гиалуронового филлера в окружающие ткани шунта. Цифрами обозначены точки введения филлера (по порядку введения)

Fig. 2. Schematic representation of hyaluronic acid filler injection into the surrounding shunt tissues. The numbers indicate the injection points of the filler (in the order of administration)

реактивных изменений возникает ложное впечатление, что длина протеза неправильно подобрана. Однако через 3–4 нед после окончания курса ЛТ отек спадает, и протез принимает правильное положение.

Еще одной проблемой, встречающейся у 1–6 % пациентов после протезирования, является дислокация протеза в просвете шунта. Чаще это связано с непра-

вильным подбором размера протеза и ростом грануляций вокруг него. Перед отсроченным протезированием требуется тщательно осматривать трахеостому пациента. Если отверстие трахеостомы деформировано рубцами, грануляциями, имеет воронкообразную форму, необходимо в первую очередь заняться реконструкцией трахеостомы и лишь затем выполнить протезирование [3]. Для профилактики сужения и деформации трахеостомического отверстия мы рекомендуем больным использовать короткие силиконовые трахеостомические трубки или трубки с перфорацией (рис. 3).

Представляем нестандартные клинические случаи лечения злокачественных опухолей гортани с использованием ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием и установкой голосового протеза.

Клинический случай 1

Пациент К., 69 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи Московской городской онкологической больницы №62 в 2022 г. Диагноз: рак гортани T3N0M0, III стадия, состояние после ларингэктомии и ЛТ (суммарная очаговая доза – 40 Гр), проведенных в 2019 г.



Рис. 3. Силиконовые трахеостомические трубки Provox LaryTube

Fig. 3. Fenestrated silicone tracheostomy tubes Provox LaryTube

Лечение проводилось в одном из региональных онкологических диспансеров России. На 1-м этапе выполнена операция в объеме ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием и установкой протеза Provox. Однако больной не смог пользоваться протезом, поскольку отверстие трахеопищеводной фистулы на фоне ЛТ существенно расширилось. Это повлекло выпадение протеза и проблемы с принятием пищи. Врачи диспансера приняли решение об установке назогастрального зонда через отверстие шунта, через который пациент питался в течение 1,5 года.

На момент осмотра трахеостома с выраженными воспалительными явлениями. В области ее задней стенки определяется массивное отверстие с некротическими тканями диаметром около 3 см, лимфатические узлы не увеличены. Питание больной осуществлял через зонд, установленный прямо в отверстие шунта.

Первоначально обсуждался вопрос о закрытии шунта с использованием кожно-мышечных лоскутов, но было принято решение о назначении антибактериальных препаратов и удалении зонда. Больной обучен установке зонда только на время принятия пищи. Через 1 нед значительно уменьшилось воспаление в области шунта и мягких тканей шеи и диаметр шунта. Позже с использованием синего лазера TmeBlue выполнены круговые насечки по всему диаметру шунта. Через 10 дней его отверстие уменьшилось на 50 %. Процедура повторена в таком же режиме 3 раза. При этом довольно быстро достигнуто видимое на глаз сокращение размеров окружности дефекта. Через 1 мес удалось достичь сокращения диаметра шунта до 1 см, через 1,5 мес — до 0,7 см. В него без проблем был установлен голосовой протез Provox диаметром 8 мм. Больной сразу же смог свободно разговаривать.

Описанный клинический случай демонстрирует, что в результате лучевого повреждения тканей стенки шунта потеряли эластичность, растянулись и некротизировались. Это повлекло за собой выпадение голосового протеза и невозможность разговаривать, адекватно питаться. Решение проблемы оказалось простым. Только опробовав описанную методику, мы убедились в ее эффективности. Ранее этот прием уже был использован, но при значительно меньших размерах шунта.

В своей практике мы столкнулись с уникальным клиническим случаем дислокации протеза в средостение.

Клинический случай 2

Пациент Г., 68 лет, с раком гортани T3N0M0, III стадия. Состояние после ларингэктомии, выполненной в 2013 г. Голосовое протезирование проведено в 2017 г. Пациент обратился к нам в апреле 2021 г. с жалобой на отсутствие голосового протеза в шунте. Со слов больного, протез при чистке «проскочил» в пищевод.

При локальном осмотре трахеопищеводная фистула обычного вида, протез не визуализируется. Принято ре-

шение установить новый протез в свободную фистулу. Спустя 3 дня после замены протеза пациент вновь обратился с жалобами на чувство инородного тела в пищеводе. Выполнены рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием и компьютерная томография (КТ). Выявлено, что протез расположен на уровне Th3 в толще стенки пищевода в пределах мышечного слоя (рис. 4, 5). Ситуация осложнялась близким расположением крупных магистральных сосудов.

На врачебном консилиуме с учетом отсутствия признаков медиастинита (их не было и ранее — у пациента не наблюдалось боли, повышения температуры тела,



Рис. 4. Дислокация голосового протеза в средостение. Компьютерная томография в сагиттальном разрезе

Fig. 4. Dislocation of the vocal prosthesis into the mediastinum. Computed tomography in sagittal section



Рис. 5. Дислокация голосового протеза в средостение. Компьютерная томография в поперечном разрезе

Fig. 5. Dislocation of the vocal prosthesis into the mediastinum. Computed tomography in transverse section

лейкоцитоза), а также биологической инертности материала, из которого выполнен протез (силикон), его расположения в толще стенки пищевода, анатомической сложности и опасности при удалении решено оставить больного под строгим динамическим наблюдением. Через 1 мес проведена контрольная эзофагогастродуоденоскопия, по результатам которой выявлено, что голосовой протез сместился в направлении просвета пищевода. При эндоскопическом исследовании фланец протеза частично выступал и визуализировался в просвете пищевода.

Данный клинический случай был повторно обсужден на междисциплинарном консилиуме в составе хирургов-оториноларингологов, торакальных хирургов, врачей ультразвуковой диагностики (УЗИ), КТ-диагностов, эндоскопистов. Принято решение о попытке эндоскопического удаления протеза. Операция завершилась его успешным извлечением в сторону просвета пищевода за счет рассечения слизистой оболочки пищевода под контролем датчика УЗИ. На данный момент пациент жив, работает, находится под динамическим наблюдением.

Таким образом, важно обучать пациентов грамотному и бережному уходу за голосовым протезом, поскольку это является основой профилактики множества проблем. Мы разработали рекомендации по свободному

продуванию воздуха через протез, правильному дыханию во время фонации и прикрыванию стомы. Их соблюдение увеличивает срок службы протеза и улучшает качество жизни пациентов.

В настоящее время при участии пациентов и нашей активной поддержке создано сообщество «Говорить легко» (в социальной сети ВКонтакте и на Telegram-канале). Здесь больные, перенесшие ларингэктомию, общаются, делятся опытом, поддерживают тех, кому операция только предстоит.

Заключение

На сегодняшний день пациенты, перенесшие ларингэктомию, обладают высоким реабилитационным потенциалом. По данным литературы и согласно нашему клиническому опыту, трахеопищеводное шунтирование с голосовым протезированием остается самым эффективным методом восстановления голосовой функции после удаления гортани. Однако эту методику не стоит расценивать как рутинную операцию. Требуется индивидуальный подход и специальная подготовка врачей. Задача мультидисциплинарной команды специалистов — минимизировать риски осложнений и проблем, связанных с восстановлением голосовой функции, без ущерба радикализму лечения.

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

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. The state of oncological care for the Russian population in 2023. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. (In Russ.).
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2001. Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2001. (In Russ.).
3. Новожилова Е.Н., Попадюк В.И., Баранов А.Н. и др. Рациональная реабилитация пациентов в клинике опухолей головы и шеи с использованием современных ИТ-технологий и искусственного интеллекта. Оториноларингология. Восточная Европа 2025;15(1):54–64. Novozhilova E.N., Popadyuk V.I., Baranov A.N. et al. Rational rehabilitation of patients in the clinic of head and neck tumors using modern IT-technologies and artificial intelligence. Otorhinolaryngology. Eastern Europe 2025;15(1):54–64. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2025.15.1.030
4. Кожанов А.Л. Современные аспекты диагностики и лечения рака гортани. Голова и шея 2016;4:43–6. Kozhanov A.L. Modern aspects of laryngeal cancer diagnosis and treatment. Golova i sheya = Head and Neck. Russian Journal 2016;4:43–6. (In Russ.).
5. Алиева С.Б., Азизян Р.И., Мудунов А.М. и др. Принципы лучевой терапии рака гортани. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):24–33. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-24-33
6. Алиева С.Б., Азизян Р.И., Мудунов А.М. et al. Principles of radiotherapy for laryngeal cancer. Head and Neck Tumors (HNT) 2021;11(1):24–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-24-33
7. Ткаченко Г.А., Подвызников С.О., Мудунов А.М., Обухова О.А., Ахундов А.А., Хуламханова М.М., Скворцова Е.И. Психологический дистресс у онкологических больных после ларингэктомии. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):104–10. Tkachenko G.A., Podvyaznikov S.O., Mudunov A.M., Obukhova O.A., Akhundov A.A., Khulamkhanova M.M., Skvortsova E.I. Psychological distress in cancer patients after laryngectomy. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(1):104–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-104-110
8. Perry A., Casey E., Cotton S. Quality of life after total laryngectomy: functioning, psychological well-being and self-efficacy. Int J Lang Commun Disord 2015;50(4):467–75. DOI: 10.1111/1460-6984.12148
9. Meyer A., Keszte J., Wollbrück D. et al. Psychological distress and need for psycho-oncological support in spouses of total laryngectomised cancer patients: results for the first 3 years after surgery. Support Care Cancer 2015;23(5):1331–9. DOI: 10.1007/s00520-014-2485-8
10. Iype E.M., Janardhanan D., Patil S. et al. Voice rehabilitation after laryngectomy: a regional cancer centre experience and review of literature. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2020;72(4):518–23. DOI: 10.1007/s12070-019-01707-w
11. Кожанов Л.Г. Хирургические методы восстановления голоса после полного удаления гортани. В кн.: Функционально-щадящее лечение больных со злокачественными опухолями. М., 1991. С. 43–46.

- Kozhanov L.G. Surgical methods of voice restoration after complete removal of the larynx. In: Functional-sparing treatment of patients with malignant tumors. Moscow, 1991. Pp. 43–46. (In Russ.).
11. Олышанский В.О., Решетов И.В., Дворниченко В.В. и др. Сравнительная оценка современных методов реабилитации голосовой функции после ларингэктомии. Сибирский онкологический журнал 2006;S1:74.
Olshansky V.O., Reshetov I.V., Dvornichenko V.V. et al. Comparative assessment of modern methods of voice function restoration after laryngectomy. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncology Journal* 2006;S1:74. (In Russ.).
 12. Олышанский В.О., Решетов И.В., Новожилова Е.Н., Дворниченко В.В. Восстановление голоса у больных раком гортани после ларингэктомии при помощи голосовых протезов. Материалы регионального семинара «Современные методы лечения и реабилитации больных раком гортани». Сибирский онкологический журнал 2003;2(6):40–3.
Olshansky V.O., Reshetov I.V., Novozhilova E.N., Dvornichenko V.V. Voice recovery of patients with laryngeal cancer after laryngectomy with the use of voice prostheses. Materials of the regional workshop “Modern methods of treatment and rehabilitation of patients with laryngeal cancer”. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncological Journal* 2003;2(6):40–3. (In Russ.).
 13. Олышанский В.О., Новожилова Е.Н. Реабилитация голосовой функции с помощью голосовых протезов после удаления гортани по поводу рака. Вестник оториноларингологии 2003;5:4–7.
Olshansky V.O., Novozhilova E.N. Voice rehabilitation using voice prostheses after laryngectomy for cancer. *Vestnik Otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology* 2003;5:4–7. (In Russ.).
 14. Hoffman H.T., Fischer H., VanDenmark D., Peterson K.L. et al. Botulinum neurotoxin injection after total laryngectomy. *Head Neck* 1997;19(2):92–7. DOI: 10.1002/(sici)1097-0347(199703)19:2<92::aid-hed2>3.0.co;2-p
 15. Clevens M., Hartshorn H., Esclamado A., Lewin S. Voice rehabilitation after total laryngectomy using nonmuscle closure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102(10):792–6. DOI: 10.1177/000348949310201010
 16. Blom E., Singer M., Hamaker R. Tracheoesophageal voice restoration following total laryngectomy. San Diego: Singular Publishing Group Inc, 1998. Pp. 83–8.
 17. Новожилова Е.Н., Олышанский В.О. Восстановление голосовой функции у больных с фарингоспазмом, возникшим после ларингэктомии по поводу рака гортани. Вестник оториноларингологии 2007;2:13–15.
Novozhilova E.N., Olshansky V.O. Voice function rehabilitation in patients with pharyngospasm following laryngectomy for laryngeal cancer. *Vestnik Otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology* 2007;2:13–15. (In Russ.).
 18. Twomey K., Lehn B., Vasani S. Management of leaking tracheoesophageal puncture with hyaluronic acid injection. *Head and Neck* 2018;40(7):1573–6. DOI: 10.1002/hed.25162

Вклад авторов

Е.Н. Новожилова: проведение хирургического лечения, наблюдение за пациентами, написание текста статьи, редактирование;
В.И. Попадюк, Е.Г. Ахтырская, К.И. Чудаков, А.И. Чернолев, А.В. Бицаева: анализ и интерпретация полученных данных, редактирование;
А.Н. Мелишева: обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала.

Authors' contributions

E.N. Novozhilova: conducting surgical treatment, monitoring patients, article writing, editing;
V.I. Popadyuk, E.G. Akhtyrskaya, K.I. Chudakov, A.I. Chernolev, A.V. Bitsaeva: analysis and interpretation of the received data, editing;
A.N. Melisheva: review of publications on the topic of the article, data collection and processing, article writing, preparing of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Новожилова / E.N. Novozhilova: <https://orcid.org/0000-0001-8553-3487>
В.И. Попадюк / V.I. Popadyuk: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>
А.Н. Мелишева / A.N. Melisheva: <https://orcid.org/0009-0001-0545-0161>
Е.Г. Ахтырская / E.G. Akhtyrskaya: <https://orcid.org/0009-0007-2330-9376>
К.И. Чудаков / K.I. Chudakov: <https://orcid.org/0009-0005-3919-1232>
А.И. Чернолев / A.I. Chernolev: <https://orcid.org/0000-0003-3082-3182>
А.В. Бицаева / A.V. Bitsaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3941-3729>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 24.04.2025. Принята к публикации: 29.06.2025. Опубликовано онлайн: 31.10.2025.

Article submitted: 24.04.2025. Accepted for publication: 29.06.2025. Published online: 31.10.2025.



К юбилею Алевтины Федоровны Бровкиной

On the anniversary of Alevtina Fedorovna Brovkina

30 июня 2025 г. свой юбилей отметила доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, замечательный врач, выдающийся ученый и педагог, организатор медицинской службы Алевтина Федоровна Бровкина.

В 1954 г. А.Ф. Бровкина с отличием окончила лечебный факультет Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (ныне — Сеченовский Университет), затем — интернатуру по специальности «терапия» и до 1957 г. проработала врачом-офтальмологом в Брянской областной больнице. Позже она работала в поликлинике Городской клинической больницы № 36 г. Москвы. С 1957 г. по 1959 г. А.Ф. Бровкина обучалась в городской клинической ординатуре по специальности «офтальмология» на базе Московской глазной клинической больницы и в 1959 г. после окончания 4-месячных курсов по рентгенологии в Центральном институте усовершенствования врачей (г. Москва) стала врачом отделения рентгенологии и рентгенотерапии этой больницы.

А.Ф. Бровкина в 1965 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Ангиография при опухолях орбиты». С 1965 по 1970 г. работала ассистентом кафедры глазных болезней Центрального института усовершенствования врачей. В 1970 г. она защитила докторскую диссертацию на тему «Опухоли орбиты». В этом же году Алевтина Федоровна была избрана старшим научным сотрудником лаборатории радиологии Московского научно-исследовательского института глазных болезней им. Гельмгольца, где организовала и возглавила офтальмоонкологическую группу в составе старшего научного сотрудника, врача и медсестры. Дальнейшее развитие этого направления позволило А.Ф. Бровкиной создать отдел офтальмоонкологии и радиологии. В 1976 г. Алевтина Федоровна была избрана руководителем этого отдела, который она возглавляла на протяжении 28 лет.

С 2004 г. по настоящее время А.Ф. Бровкина — профессор кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии, офтальмоонкологии и орбитальной патологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России.

В 1982 г. А.Ф. Бровкиной присвоено ученое звание профессора, в 1990 г. — почетное звание «Заслуженный деятель науки РСФСР». В 2000 г. она избрана членом-корреспондентом РАМН, в 2005 г. — действительным членом РАМН, в 2013 г. — действительным членом РАН.

Академик А.Ф. Бровкина — крупный ученый с мировым именем в области офтальмологии. Основными направлениями ее научной и лечебной деятельности являются офтальмоонкология и патология орбиты. Ее научными статьями в российских и зарубежных журналах и монографиями интересуются специалисты многих стран, по ее книгам и учебникам учатся тысячи врачей-офтальмологов. Результаты научных исследований А.Ф. Бровкиной отражены в 492 научных публикациях, в том числе в 22 монографиях, руководствах, 4 учебниках по глазным болезням и 26 методических пособиях. Она имеет 40 патентов на изобретения.



А.Ф. Бровкина с профессором РАН А.М. Мудуновым (слева) и профессором С.О. Подвизниковым (справа)



Алевтина Федоровна Бровкина с коллегами



А.Ф. Бровкина на конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи

За цикл работ по орбитальной хирургии в 1976 г. А.Ф. Бровкиной присуждена именная премия АМН СССР им. академика В.П. Филатова. В 1984 г. за разработку новых методов облучения опухолей глаза с помощью узкого медицинского протонного пучка Алевтина Федоровна получила Государственную премию СССР. В 1986 г. она была награждена орденом Дружбы народов. В 2000 г. ей присуждена премия Правительства РФ за разработку микрохирургических методов орбитальной хирургии, в 2004 г. — премия РАМН им. академика М.И. Авербаха за руководство для врачей «Офтальмоонкология». В 2025 г. А.Ф. Бровкина награждена орденом Пирогова.

Наставничество является неотъемлемой частью научно-практической деятельности А.Ф. Бровкиной. Под ее научным руководством защищены 11 докторских и 42 кандидатские диссертации. Тысячи врачей-ординаторов прошли обучение у Алевтины Федоровны, побывали на ее лекциях, семинарах и практических занятиях.

На протяжении многих лет А.Ф. Бровкина является членом Президиума Общества офтальмологов России, Президиума Ассоциации офтальмологов России, Правления Общества офтальмологов г. Москвы, членом редколлегии медицинских журналов «Вестник офтальмологии», «Офтальмологические ведомости», «Российский офтальмологический журнал», «Офтальмология», «Клиническая офтальмология», «Детская онкология», «Российская педиатрическая офтальмология», «Опухоли головы и шеи», «Head & neck. Russian Journal».

С огромным энтузиазмом А.Ф. Бровкина участвует в работе конгрессов Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, организует и проводит секции по актуальным вопросам офтальмоонкологии.

А.Ф. Бровкина пользуется заслуженным авторитетом среди коллег за свою высокую трудоспособность, энергичность, обязательность, трудолюбие, любознательность, целеустремленность, преданность профессии педагога и врача. Алевтина Федоровна обладает выдающимися организаторскими способностями, оптимизмом, великолепным чувством юмора и надежностью.

*Российское общество специалистов
по опухолям головы и шеи,
редакционная коллегия журнала
«Опухоли головы и шеи»*

**От всей души поздравляем Алевтину Федоровну с юбилеем!
Желаем крепкого здоровья и успехов!**

