

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Химиотерапия на фоне таргетной
терапии цетуксимабом
при плоскоклеточном раке
органов головы и шеи*

*Влияние ассоциированности опухоли
с вирусом папилломы человека
на результаты иммунотерапии у пациентов
с рецидивным и метастатическим
плоскоклеточным раком головы и шеи*

*Методические рекомендации по проведению
радиойодтерапии при дифференцированном
раке щитовидной железы
и посттерапевтическому контролю*

1

2024 / ТОМ 14

HEAD
and NECK
TUMORS

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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный

научно-практический
рецензируемый
журнал

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мудунов Али 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 .

1
ТОМ 14
'24

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.

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)
Опухоли головы и шеи.
2024. Том 14. № 1. 1–96.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 82408.
Отпечатано в типографии
«Лайдер Принт». 142104, Подольск,
ст. Свердлова, 26.
Тираж 2000 экз. Бесплатно
www.ogsh.abvpress.ru

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»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

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

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

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



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY SENIOR EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

1
VOL. 14
'24

Founder: PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opukholi Golovy i Shei.
2024. Vol. 14. No. 1. 1–96.

© Design, layout PH "ABV-Press",
2024

Pressa Rossii catalogue index: 82408.

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

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

RESEARCH EDITORS

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

EDITORIAL BOARD

Matiakin, Eugene 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)
Azizyan, Ruben I., MD, PhD, Professor, member of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Leading Researcher at the Department of Surgical Treatment No. 10 (Head and Neck Tumors) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Aleshin, Vladimir A., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Neurosurgical Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Akhundov, Azer A., MD, PhD, Senior Leading Research Fellow at the Department of Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Bolotin, Mikhail 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)
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)
Zaitsev, Anton M., PhD, Head of Neurooncology Department of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Ivanov, Sergei Yu., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, President of the Russian Stomatological Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Moscow, Russia)
Katukova, Svetlana I., MD, Professor of the Department of Dentistry of Surgical and Maxillofacial Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology of the Pavlov University of the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Department No. 10 (Antineoplastic Drug Therapy) of the Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg, Russia)
Kozhanov, Leonid G., MD, PhD, Professor, Member of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, member of the Problem Committee for Head and Neck Tumors Study of the Scientific Council on the Malignancy of Medical Sciences and the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Highest Qualification Category, Deputy Chief Physician at the Medical Unit of Moscow City Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Moscow, Russia)
Krylov, Valeriy V., MD, Head of the Department of Radiosurgical Treatment with Open Radionuclides of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Kaluga Nuclear Medicine Society, Representative of Russia in the World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy (WARMTH) (Obninsk, Russia)
Novozhilova, Elena N., MD, PhD, Doctor of Highest Qualification Category, Head of Head and Neck Tumors Department of the No. 62 Moscow Cancer Hospital, member of the Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists, member

of the Russian Problem Commission and the Expert Council for Head and Neck Tumors, member of ESMO, RUSSCO and IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

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

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Е.Б. Васильева, Д.М. Ростовцев, К.А. Толпейкина, Д.М. Фаткуллин, А.О. Гузь

Клинический опыт применения препарата лenvатиниб в неоадьювантном режиме при лечении нерезектабельного дифференцированного рака щитовидной железы 10

А.И. Стукань, С.И. Кутукова, Е.А. Нефедова, В.А. Порханов, В.Н. Бодня, Т.Ю. Семиглазова, Н.А. Цыган, В.В. Кудрина, И.И. Асеева, Ю.А. Стефанова, А.А. Курманалиев, М.А. Чагиев

Химиотерапия на фоне таргетной терапии цетуксимабом при плоскоклеточном раке органов головы и шеи: иммунологические аспекты и маркеры эффективности в клинической практике 16

Д.М. Белов, В.Б. Карахан, А.Х. Бекашев, Е.В. Митрофанов, Е.В. Прозоренко, В.А. Алешин, Р.А. Суфианов, Д.Р. Насхлеташвили

Хирургическое лечение пациентов с множественными церебральными метастазами 31

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

А.В. Игнатова, Ю.В. Алымов

Влияние ассоциированности опухоли с вирусом папилломы человека на результаты иммунотерапии у пациентов с рецидивным и метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи 39

А.М. Крянев, И.Д. Розанов, С.С. Лебедев, Д.Н. Греков, К.С. Титов, Т.А. Якушева, М.Х. Салпагаров

Диффузная срединная глиома ствола головного мозга: генетические особенности, сложности и перспективы лечения 49

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.В. Гаврилюк, Р.А. Зуков

Метахронный рак аберрантной струмы и щитовидной железы (клиническое наблюдение) 56

Д.М. Вонтлая, О.В. Стряпихина, А.А. Егорин, А.В. Логвиненко, Р.И. Тамразов

Анапластический рак щитовидной железы: редкое клиническое наблюдение выраженного ответа на иммунотерапию. 63

И.Н. Ворожцов, Н.С. Грачев, Е.И. Чечев, А.С. Краснов

Неоадьювантная терапия ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа с хорошим клиническим результатом (клинический случай). 70

А.А. Егорин, Д.М. Вонтлая, Ю.Г. Беликова, Р.И. Тамразов

Клинический случай хирургического лечения саркомы верхнечелюстной пазухи с одномоментной и отсроченной реконструкцией послеоперационного дефекта 77

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

А.Ю. Шуринов, Е.В. Бородавина, В.В. Крылов, М.А. Сигов, А.А. Родичев, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Методические рекомендации по проведению радиойодтерапии при дифференцированном раке щитовидной железы и посттерапевтическому контролю 83

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 96

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

E.B. Vasilyeva, D.M. Rostovtsev, K.A. Tolpeikina, D.M. Fatkullin, A.O. Guz

Clinical experience in the neoadjuvant treatment of unresectable differentiated thyroid cancer with the lenvatinib 10

A.I. Stukan, S.I. Kutukova, E.A. Nefedova, V.A. Porkhanov, V.N. Bodnya, T.Yu. Semiglazova, N.A. Tsygan, V.V. Kudrina, I.I. Aseeva, Yu.A. Stefanova, A.A. Kurmanaliev, M.A. Chagiev

Chemotherapy with cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma: immunological aspects and markers of treatment effectiveness in clinical practice. 16

D.M. Belov, V.B. Karakhan, A.Kh. Bekyashev, E.V. Mitrofanov, E.V. Prozorenko, V.A. Aleshin, R.A. Sufianov, D.R. Nashletashvili

Surgical treatment of patients with multiple brain metastases 31

REVIEW REPORT

A.V. Ignatova, Yu.V. Alymov

The results of immunotherapy in patients with recurrent and metastatic human papilloma virus positive head and neck squamous cell carcinoma 39

A.M. Kryanev, I.D. Rozanov, S.S. Lebedev, D.N. Grekov, K.S. Titov, T.A. Yakusheva, M.Kh. Salpagarov

Diffuse midline glioma of the brainstem: genetic features, complications and treatment prospects. 49

CLINICAL CASE

D.V. Gavriluk, R.A. Zukov

Metachronous carcinoma of aberrant struma and thyroid gland (clinical case) 56

D.M. Vontlaya, O.V. Stryapikhina, A.A. Egorin, A.V. Logvinenko, R.I. Tamrazov

Rare clinical observation of pronounced response to immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer 63

I.N. Vorozhtsov, N.S. Grachev, E.I. Chechev, A.S. Krasnov

Neoadjuvant therapy of juvenile angiofibroma of the nasopharynx and base of the skull with good clinical outcome (clinical case) 70

A.A. Egorin, D.M. Vontlaya, Yu.G. Belikova, R.I. Tamrazov

Clinical case of surgical treatment of sarcoma of the maxillary sinus with one-step and delayed reconstruction of the postoperative defect. 77

METHODOLOGICAL RECOMMENDATIONS

A.Yu. Shurinov, E.V. Borodavina, V.V. Krylov, M.A. Sigov, A.A. Rodichev, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

Guidelines for radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer and post-therapeutic follow-up 83

INFORMATION FOR AUTHORS 96

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-10-15>

Клинический опыт применения препарата лenvатиниб в неоадьювантном режиме при лечении нерезектабельного дифференцированного рака щитовидной железы

Е.Б. Васильева, Д.М. Ростовцев, К.А. Толпейкина, Д.М. Фаткуллин, А.О. Гузь

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

Контакты: Екатерина Борисовна Васильева v_kat@rambler.ru

Введение. В ряде случаев, когда дифференцированный рак щитовидной железы распространяется на магистральные сосуды и соседние органы, выполнить хирургическое вмешательство не всегда представляется возможным. Успешных случаев использования таргетной терапии в неоадьювантном режиме при нерезектабельном дифференцированном раке щитовидной железы не так много, но эта опция может быть вариантом ведения таких пациентов. **Цель исследования** – анализ клинического опыта применения лenvатиниба у пациентов с первично-нерезектабельным дифференцированным раком щитовидной железы в качестве неоадьювантной терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 7 пациентов с первично-нерезектабельным дифференцированным раком щитовидной железы лenvатинибом в качестве неоадьювантной терапии в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины в 2021–2023 гг.

Результаты. Ответ на лечение оценен у 4 (71,4 %) пациентов. В 2 (50 %) случаях зарегистрирован частичный ответ, в 2 – стабилизация заболевания. Проведение хирургического вмешательства в радикальном объеме стало возможным у 2 пациентов. Других 2 больных прооперировать не удалось: у 1 пациента время до прогрессирования составило 17,8 мес, проведена смена линии терапии на препарат 2-й линии кабозантиниб; 1 пациентка с наилучшим ответом (частичным) в настоящее время продолжает лечение лenvатинибом, опухоль нерезектабельная, продолжительность приема препарата – 8,9 мес.

Заключение. Наш опыт применения препарата лenvатиниб у пациентов с нерезектабельным дифференцированным раком щитовидной железы показывает, что данная терапия может быть успешно использована в качестве неоадьювантного лечения у больных этой группы.

Ключевые слова: лenvатиниб, нерезектабельный рак щитовидной железы, неоадьювантная терапия рака щитовидной железы, щитовидная железа

Для цитирования: Васильева Е.Б., Ростовцев Д.М., Толпейкина К.А. и др. Клинический опыт применения препарата лenvатиниб в неоадьювантном режиме при лечении нерезектабельного дифференцированного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):10–5. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-10-15>

Clinical experience in the neoadjuvant treatment of unresectable differentiated thyroid cancer with the lenvatinib

E.B. Vasilyeva, D.M. Rostovtsev, K.A. Tolpeikina, D.M. Fatkullin, A.O. Guz

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia

Contacts: Ekaterina Borisovna Vasilyeva v_kat@rambler.ru

Introduction. In some cases of differentiated thyroid cancer expansion into the main vessels and adjacent organs, surgical intervention is impossible. Not many cases of successful use of targeted therapy as neoadjuvant regimen to treat nonresectable differentiated thyroid cancer were reported, but this approach can be an option in management of such patients.

Aim. To analyze clinical experience of using lenvatinib as neoadjuvant therapy in patients with primary nonresectable differentiated thyroid cancer.

Materials and methods. Retrospective analysis of treatment of 7 patients with primary nonresectable differentiated thyroid cancer with lenvatinib as neoadjuvant therapy at Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine between 2021 and 2023 was performed.

Results. Treatment response was evaluated in 4 (71.4 %) patients. In 2 (50 %) patients, partial response was observed, in 2 – stable disease. Radical surgical intervention became possible in 2 patients. The other 2 patients could not undergo surgery: in 1 patients time to progression was 17.8 months, therapy was changed to the 2nd line drug cabozantinib; 1 female patient with best response (partial) currently continues lenvatinib treatment, tumor is nonresectable, duration of drug administration is 8.9 months.

Conclusion. Our experience of using lenvatinib in patients with nonresectable differentiated thyroid cancer shows that this therapy can be successfully used as neoadjuvant treatment in this patient group.

Keywords: lenvatinib, nonresectable thyroid cancer, neoadjuvant therapy of thyroid cancer, thyroid

For citation: Vasilyeva E.B., Rostovtsev D.M., Tolpeikina K.A. et al. Clinical experience in the neoadjuvant treatment of unresectable differentiated thyroid cancer with the lenvatinib. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024; 14(1): 10–5. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-10-15>

Введение

В большинстве случаев при дифференцированном раке щитовидной железы (ДРЩЖ) эффективны хирургическое вмешательство и радиойодтерапия [1]. Однако в ситуациях, когда процесс исходно нерезектабелен, проводить радиойодтерапию нельзя, что значительно ухудшает прогноз.

По данным N. Arki и соавт., в 7–16 % случаев опухоль щитовидной железы (ЩЖ) распространяется на расположенные вблизи анатомические структуры: гортань, трахею, глотку, пищевод, возвратный гортанный нерв, прямые мышцы шеи, сонную артерию [2]. В связи с обширностью инвазии в определенных ситуациях процесс может быть признан нерезектабельным. Согласно практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) тактику лечения в таких случаях нужно выбирать по тем же принципам, что и при радиойодрефрактерном ДРЩЖ [3].

В 2017 г. на базе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба успешно проведено комбинированное лечение (таргетная терапия и хирургическое вмешательство) пациентки 53 лет с нерезектабельным прогрессирующим ДРЩЖ с применением в качестве неoadъювантной терапии препарата сорафениб. У этой больной рецидивная опухоль ЩЖ деформировала просвет ротоглотки и преддверия гортани, плотно прилежала к левой стенке пищевода и трахеи [4].

В 2017 г. японские авторы описали случай лечения мужчины 73 лет с местно-распространенной папиллярной карциномой ЩЖ, которая была нерезектабельна из-за инвазии новообразования в яремную вену, трахею и пищевод. В конечном счете опухоль была резецирована. Периоперационных осложнений после предоперационного курса таргетной терапии леватинибом отмечено не было [5]. Леватиниб — мультикиназный ингибитор рецепторов факторов роста фибробластов 1–4 (FGFR 1–4), факторов роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR 1–3), рецептора тромбоцитарного фактора

роста α (PDGFR- α), а также рецепторов RET и KТ, обеспечивающий комплексное противоопухолевое воздействие за счет блокады ангио- и лимфоангиогенеза, ингибирования микроокружения опухоли и контроля за ее ростом [6].

Успешных случаев использования таргетной терапии в неoadъювантном режиме при нерезектабельном ДРЩЖ, по данным литературы, не так много, но эта опция может быть вариантом ведения таких пациентов.

Цель исследования — анализ клинического опыта применения леватиниба у пациентов с первично-нерезектабельным ДРЩЖ в качестве неoadъювантной терапии.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективный анализ лечения 7 пациентов с первично-нерезектабельным ДРЩЖ леватинибом в качестве неoadъювантной терапии, проведенного в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины в 2021–2023 гг. У 6 (85,7 %) больных верифицирован папиллярный рак, у 1 (14,3 %) — Гюртле-клеточный рак. В исследование вошли 2 (28,6 %) мужчины и 5 (71,4 %) женщин. Медиана возраста больных составила 67 лет. В 4 (57,1 %) случаях опухоль была распространенностью Т4а, в 3 (42,9 %) — Т4б. У 3 (42,8 %) пациентов наблюдалось поражение лимфатических узлов (N1b), у 4 (57,2 %) метастазов в лимфатических узлах не было (N0). В 3 случаях в опухолевый процесс была вовлечена внутренняя яремная вена, в 3 — общая сонная артерия, в 3 — трахея, в 3 — пищевод. Также встречалась инвазия в гортаноглотку, гортань, переднюю лестничную, длинную мышцы шеи, констриктор глотки. Всем пациентам назначен леватиниб в стандартной дозе — 24 мг/сут.

Результаты

Ответ на лечение оценен у 4 (71,4 %) пациентов. Из оставшихся 3 (28,6 %) больных у 1 возникло нежелательное явление IV степени (гипертонический криз,

острое нарушение мозгового кровообращения), что потребовало отмены препарата; 2 пациента выбыли из-под наблюдения. В 2 (50 %) случаях зарегистрирован частичный ответ (у 1 пациента с Портле-клеточным раком и 1 — с папиллярным), в 2 — стабилизация заболевания. Ответ на лечение оценивался по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1).

Проведение хирургического вмешательства в объеме тиреоидэктомии, шейной лимфаденэктомии в радикальном объеме стало возможным у 2 пациентов. Больные прооперированы через 3,9 и 12,3 мес после начала терапии леватинобом.

У 1 пациентки в ходе первой контрольной компьютерной томографии (КТ) зафиксирован частичный ответ, опухоль стала резектабельной. Выполнена радикальная тиреоидэктомия с лимфаденэктомией. У 1 больной через 3,9 мес достигнута стабилизация заболевания, продолжительность которой составила 12,3 мес. Тем не менее опухоль была переведена в резектабельное состояние, выполнен хирургический этап в радикальном объеме (R0). На сегодняшний момент пациентка полностью излечена, относится к III клинической группе и находится под наблюдением. Этот клинический случай представлен ниже в качестве примера успешного использования леватинобида в неoadъювантном лечении первично-нерезектабельного ДРЩЖ.

Двух пациентов прооперировать не удалось. У 1 больного время до прогрессирования составило 17,8 мес. Проведена смена линии терапии на препарат 2-й линии кабозантиниб. Одна пациентка с наилучшим ответом (частичным) в настоящее время продолжает лечение леватинобом. Опухоль нерезектабельная; продолжительность приема препарата — 8,9 мес.

Клинический случай

Больная К., 57 лет. Клинический диагноз «рак ЩЖ, cT4aN0M0, III стадия» установлен в ноябре 2021 г. Общий статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) — 0 баллов.

Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (2-й функциональный класс), гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4, хроническая сердечная недостаточность 2А стадии, 3-й функциональный класс, варикозное расширение вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность С3 по CEAP, хронический пиелонефрит, латентное воспаление.

Образование в области шеи справа пациентка заметила в 2016 г. Обратилась к врачу в ноябре 2021 г. Жалоб на проблемы с глотанием и дыханием не было.

По данным КТ мягких тканей шеи от 29.11.2021 в правой доле ЩЖ выявлено образование размерами 87 × 70 мм (краниокаудальный размер 82 мм) с вовлече-

нием в патологический процесс правой внутренней яремной вены, правой общей сонной артерии, инвазией в правые и задние стенки гортаноглотки, гортань, переднюю лестничную и длинную мышцы шеи справа, нижний констриктор глотки (рис. 1). При обследовании других органов и систем отдаленных метастазов не выявлено.

Трепанобиопсия образования ЩЖ выполнена 29.11.2021. Гистологическое заключение: рост тиреоидной папиллярной карциномы.

Проведен консилиум, процесс признан нерезектабельным, рекомендовано проведение лекарственной терапии леватинобом в дозе 24 мг/сут.

С 17.12.2021 по 22.12.2022 пациентка принимала леватинобид в дозе 24 мг/сут внутрь. Общая продолжительность терапии составила 12,3 мес. С 21.02.2022 по 10.03.2022 лечение было прервано в связи с тем, что пациентка не явилась для прохождения очередного курса по семейным обстоятельствам.

С 14.04.2022 по 13.05.2022 доза препарата редуцирована до 20 мг/сут в связи с развитием нежелательных явлений: повышения артериального давления 2-й степени, общей слабости 1-й степени. После антигипертензивной терапии пациентка вернулась к приему леватинобида в исходной дозировке — 24 мг/сут.

Каждые 3–4 мес с целью оценки результата лечения и решения вопроса о возможности проведения хирургического лечения выполнялись контрольные КТ (рис. 2–4; см. таблицу).

По данным КТ мягких тканей шеи от 23.12.2022 (см. рис. 4) распространенность опухоли уменьшилась, признаков вовлечения в окружающие структуры не выявлено. Несмотря на то, что частичного ответа достигнуто не было, опухоль переведена в резектабельную стадию.

В Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины 21.02.2023 выполнено хирургическое вмешательство в объеме тиреоидэктомии

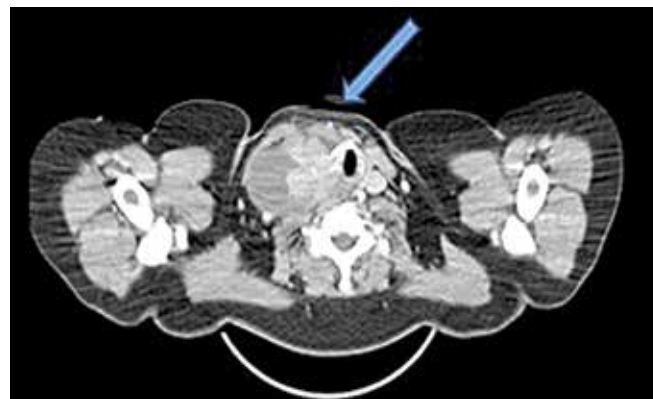


Рис. 1. Компьютерная томография мягких тканей шеи с контрастным усилением пациентки К. от 29.11.2021

Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography of the soft tissues of the neck of female patient K. from 29.11.2021

Контрольные компьютерные томографии мягких тканей шеи

Control computed tomography scans of soft tissues of the neck

Дата Date	Размер опухоли, мм Tumor size, mm	Ответ на лечение по критериям оценки ответа солидных опухолей Treatment response per the Response evaluation criteria in solid tumors 1.1, (RECIST 1.1)	Инвазия в окружающие органы и ткани Invasion into surrounding organs and tissues
29.11.2021	87 × 70 × 82	—	+
13.04.2022	80 × 55 × 58	Стабилизация заболевания (8 %) Stable disease (8 %)	+
19.07.2022	75 × 50 × 58	Стабилизация заболевания (14 %) Stable disease (14 %)	+
23.12.2022	70 × 50 × 58	Стабилизация заболевания (20 %) Stable disease (20 %)	—

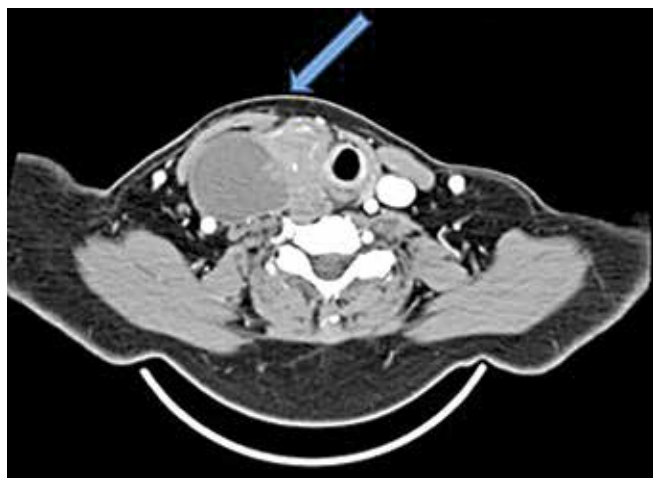


Рис. 2. Компьютерная томография мягких тканей шеи с контрастным усилением пациентки К. от 13.04.2022

Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography of the soft tissues of the neck of female patient K. from 13.04.2022

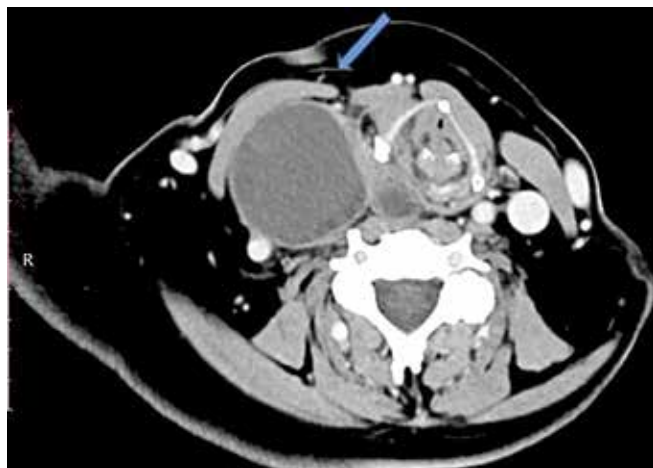


Рис. 3. Компьютерная томография мягких тканей шеи с контрастным усилением пациентки К. от 19.07.2022

Fig. 3. Contrast-enhanced computed tomography of the soft tissues of the neck of female patient K. from 19.07.2022

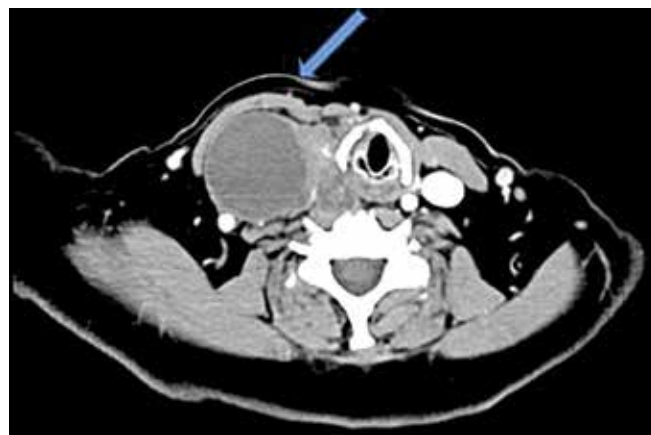


Рис. 4. Компьютерная томография мягких тканей шеи с контрастным усилением пациентки К. от 23.12.2022

Fig. 4. Contrast-enhanced computed tomography of the soft tissues of the neck of female patient K. from 23.12.2022

и селективной шейной лимфаденэктомии II–VII уровня справа. Гистологически выявлена папиллярная карцинома правой доли ЩЖ размерами 4 × 3 × 4 см с распространением на перешеек, инвазией в прилежащие мягкие ткани, периневральным ростом и опухолевыми эмболами в сосудах. В 8 лимфатических узлах клетчатки шеи обнаружены метастазы с субтотальным замещением лимфоидной ткани и инвазией в капсулу узлов протяженностью 0,3–0,5 см.

По данным послеоперационного ультразвукового исследования мягких тканей шеи признаков очаговой патологии не обнаружено; уровни онкомаркеров от 13.03.2023: тиреоглобулин — 1,11 нг/мл, антитела к тиреоглобулину — <0,90 ед/мл.

Курс радиойодтерапии проведен 21.03.2023. Активность ¹³¹I составила 3,7 Гбк. Выполнена посттерапевтическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела. По ее данным на шее, в проекции удаленной ЩЖ, визуализируется гиперфиксация радиофармпрепарата — 3,3 %

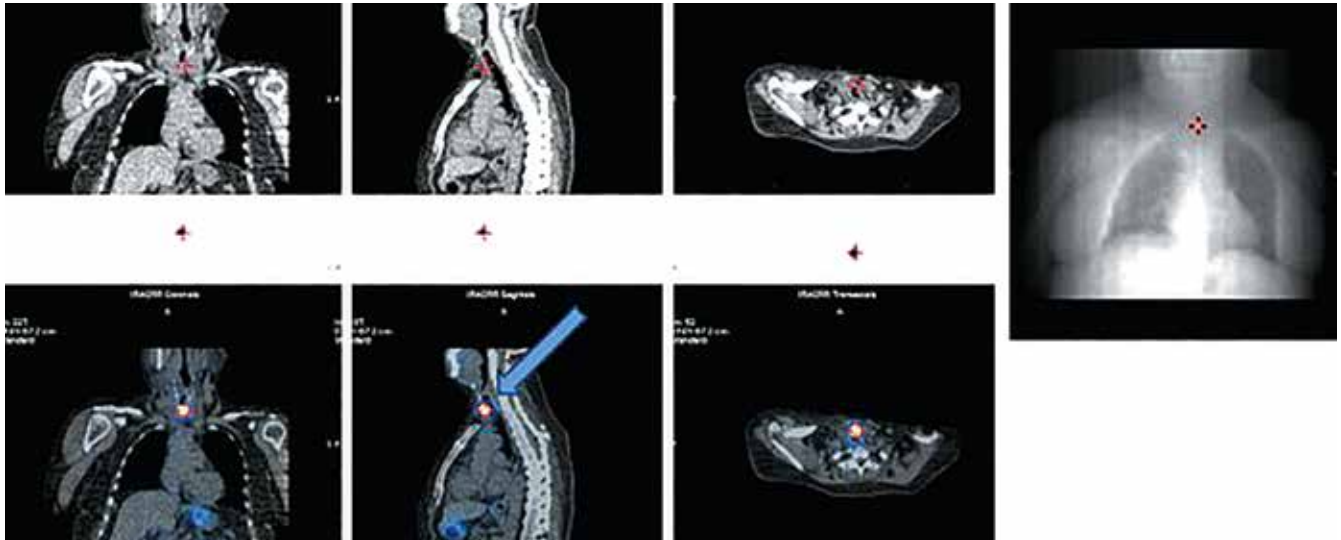


Рис. 5. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела пациентки К. от 24.03.2023. Остаточная ткань щитовидной железы

Fig. 5. Single photon emission computed tomography/computed tomography of the whole body of female patient K. from 24.03.2023. Residual tissue of the thyroid

счета над всем телом (СВТ). Заключение: остаточная ткань ЩЖ. Патологическая гиперфиксация радиофарм-препарата в других органах и системах не обнаружена (рис. 5).

В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением по III клинической группе. В течение 9 мес сохраняется структурная и биохимическая ремиссия.

Таким образом, несмотря на то, что по RECIST 1.1 наилучшим ответом на лечение была стабилизация процесса, у пациентки наблюдалась значимая положительная

динамика на фоне терапии леватинибом, что позволило перевести нерезектабельную опухоль в статус резектабельной, поддающейся радикальному хирургическому вмешательству.

Заключение

Наш опыт применения леватиниба у пациентов с нерезектабельным ДРЩЖ показывает, что данный препарат может быть успешно использован в качестве неoadъювантного лечения этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418–28. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90321-2
- Ark N., Zemo S., Nolen D. et al. Management of locally invasive well-differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin* 2008;17(1): 145–55. DOI: 10.1016/j.soc.2007.10.009
- Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли 2023;13:113. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-100-119
- Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of tumors of the head and neck. Practical recommendations of RUSSCO. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2023;13:113. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-100-119
- Исаев П.А., Васильков С.В., Пимонова И.С. и др. Неoadъювантная таргетная терапия дифференцированного рака щитовидной железы (клиническое наблюдение). *Опухоли головы и шеи* 2017;7(1):86–90. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-86-90
- Isaev P.A., Vasilkov S.V., Pimonova I.S. et al. Neoadjuvant targeted therapy for differentiated thyroid cancer (clinical observation). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2017;7(1):86–90. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-86-90
- Tsuboi M., Takizawa H., Aoyama M., Tangoku A. Surgical treatment of locally advanced papillary thyroid carcinoma after response to lenvatinib: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2017;41:89–92. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.10.010
- Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008;14(17):5459–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5270

Вклад авторов

Е.Б. Васильева: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Д.М. Ростовцев: разработка концепции и дизайна исследования, техническая и административная поддержка, руководство исследованием;

К.А. Толпейкина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор клинических данных, получение данных для анализа, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Д.М. Фаткуллин: получение данных для анализа, проверка подлинности данных, написание текста статьи;

А.О. Гузь: валидация диагноза, получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

E.B. Vasilyeva: development of the concept and design of the study, interpretation of data, review of publications on the topic of the article, article writing;

D.M. Rostovtsev: development of the concept and design of the study, technical and administrative support, study management;

K.A. Tolpeikina: development of the concept and design of the study, collection of clinical data, obtaining data for analysis, interpretation of data, review of publications on the topic of the article, article writing;

D.M. Fatkullin: obtaining data for analysis, data authentication, article writing;

A.O. Guz: validation of the diagnosis, obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID authors

Е.Б. Васильева / E.B. Vasilyeva: <https://orcid.org/0000-0003-1285-2182>

Д.М. Ростовцев / D.M. Rostovtsev: <https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>

К.А. Толпейкина / K.A. Tolpeikina: <https://orcid.org/0000-0002-0864-6493>

Д.М. Фаткуллин / D.M. Fatkullin: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4107>

А.О. Гузь / A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4107>

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 локальным этическим комитетом ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 20.03.2024. **Принята к публикации:** 19.04.2024.

Article submitted: 20.03.2024. **Accepted for publication:** 19.04.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-16-30>

Химиотерапия на фоне таргетной терапии цетуксимабом при плоскоклеточном раке органов головы и шеи: иммунологические аспекты и маркеры эффективности в клинической практике

А.И. Стукань^{1,2}, С.И. Кутукова^{3,4}, Е.А. Нефедова^{1,5}, В.А. Порханов^{1,6}, В.Н. Бодня^{1,6}, Т.Ю. Семиглазова^{2,7}, Н.А. Цыган⁵, В.В. Кудрина^{1,5}, И.И. Асеева⁵, Ю.А. Стефанова^{1,5}, А.А. Курманалиев⁵, М.А. Чагиев¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 191023 Санкт-Петербург, ул. Малая Садовая, 1;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁵ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁶Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167;

⁷ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Введение. Химиотерапия с таргетной терапией (ХТ + ТТ) с использованием моноклонального антитела к рецептору эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) цетуксимаба и последующей поддерживающей таргетной терапией (ХТ + ТТ/ТТ) занимает лидирующие позиции в 1-й линии терапии рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи. Такое лечение применяется при необходимости достижения объективного ответа независимо от уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (programmed death-ligand 1, PD-L1). Однако зачастую в клинической практике «портрет» пациента не соответствует характеристикам больных, включенных в регистрационные исследования. Выбор терапии основывается на массивной распространенности опухолевого процесса, низком общесоматическом статусе больного, применении различных химиотерапевтических режимов, что зачастую снижает результативность лечения. Это диктует необходимость поиска возможных клинических маркеров эффективности терапии, основанных на фармакодинамических особенностях препарата и реализации механизма его действия.

Цель исследования – анализ влияния клинических характеристик, показателей периферической крови и системной воспалительной реакции на отдаленные результаты ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба при раке слизистой оболочки органов головы и шеи.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование, проведенное на кафедре онкологии с курсом торакальной хирургии Кубанского государственного медицинского университета, включены 52 больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получивших ХТ + ТТ/ТТ с 2020 по 2023 г. Ретроспективно проанализированы клинические характеристики и данные общего анализа периферической крови пациентов, рассчитаны индексы системной воспалительной реакции до начала лечения и через 12–16 нед после ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба. Статистический анализ выполнен с помощью программ Med Calc ver. 20.218 и IBM SPSS Statistics 22.

Результаты. Проведение ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба привело к статистически значимому увеличению абсолютного числа эритроцитов (АЧЭ), повышению лимфоцитарно-моноцитарного индекса (lymphocyte-monocyte ratio, LMR) и снижению индекса системных воспалительных маркеров (systemic inflammatory markers, SIM) ($p < 0,05$) через 12–16 нед от момента начала лечения. Выявлено статистически значимое снижение показателей выживаемости без прогрессирования при исходном АЧЭ $< 3,9 \times 10^{12}/л$ (площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC) = 0,780; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,616–0,944; $p = 0,0008$), АЧЭ $\leq 3,8 \times 10^{12}/л$ через 12–16 нед после терапии (AUC = 0,748; 95 % ДИ 0,554–0,941; $p = 0,0120$). На ухудшение показателей выживаемости без прогрессирования близко

к статистической значимости оказывал влияние индекс LMR >3,27 через 12–16 нед терапии (AUC = 0,685; 95 % ДИ 0,486–0,885; $p = 0,0691$). Медиана продолжительности жизни пациентов с момента начала ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба составила 28 мес (95 % ДИ 17–48), а выживаемости без прогрессирования – 8 мес (95 % ДИ 5–36). При АЧЭ >3,8 × 10¹²/л через 12–16 нед от момента начала терапии наблюдалось снижение риска прогрессирования на 79 % (отношение рисков 0,21; 95 % ДИ 0,07–0,62; $p = 0,0047$). Достижение частичного ответа через 12–16 нед на фоне ХТ + ТТ/ТТ уменьшило риск прогрессирования более чем в 4 раза ($p < 0,05$). Модель, снижающая показатели выживаемости без прогрессирования, включала АЧЭ ≤3,9 × 10⁹/л до лечения, АЧЭ ≤3,8 × 10⁹/л через 12–16 нед ХТ + ТТ/ТТ с применением цетуксимаба и отсутствие частичного ответа на терапию по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1) (AUC = 0,792; 95 % ДИ 0,706–0,877; $p = 0,0079$).

Заключение. Для прогнозирования эффективности ХТ + ТТ/ТТ с применением цетуксимаба у больных плоскоклеточным раком головы и шеи можно использовать исходные показатели периферической крови и индексы системной воспалительной реакции. Кроме того, обнаружены корреляции этих показателей через 12–16 нед от начала терапии с эффективностью лечения. Увеличение АЧЭ как маркера анемии можно рассматривать в качестве опосредованного механизма блокирования сигнального пути EGFR цетуксимабом путем снижения концентрации маркера системного воспаления интерлейкина-6 и, соответственно, фактора анемии хронических заболеваний гепсидина. Для достижения максимальной эффективности ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба необходима не только персонализация терапии, но и коррекция анемии у больных плоскоклеточным раком головы и шеи.

Ключевые слова: химиотерапия, таргетная терапия, цетуксимаб, системная воспалительная реакция, плоскоклеточный рак головы и шеи

Для цитирования: Стукань А.И., Кутукова С.И., Неведова Е.А. и др. Химиотерапия на фоне таргетной терапии цетуксимабом при плоскоклеточном раке органов головы и шеи: иммунологические аспекты и маркеры эффективности в клинической практике. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):16–30.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-16-30>

Chemotherapy with cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma: immunological aspects and markers of treatment effectiveness in clinical practice

A. I. Stukan^{1,2}, S. I. Kutukova^{3,4}, E. A. Nefedova^{1,5}, V. A. Porkhanov^{1,6}, V. N. Bodnya^{1,6}, T. Yu. Semiglazova^{2,7}, N. A. Tsygan⁵, V. V. Kudrina^{1,5}, I. I. Aseeva⁵, Yu. A. Stefanova^{1,5}, A. A. Kurmanaliev⁵, M. A. Chagiev¹

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³City Clinical Oncological Dispensary; 1 Malaya Sadovaya St., Saint Petersburg 191023, Russia;

⁴Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁵Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

⁶Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof.S. V. Ochapovsky; 167 1st May St., Krasnodar 350086, Russia;

⁷I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Anastasia Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Introduction. Chemotherapy in combination with targeted therapy (CT + TT) using a monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor (EGFR) cetuximab and subsequent maintenance targeted therapy (CT + TT/TT) is the leading 1st line therapy of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma to achieve objective response irrespective of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression level. However, often in clinical practice patient profile does not match characteristics of patients included in registration studies. Therapy selection is based on massive advancement of the tumor, low performance status of the patient, use of various chemotherapy regimes which often decreases therapy effectiveness. This creates a necessity of identification of clinical markers of effectiveness based on the drug's pharmacodynamics and mechanism of action.

Aim. To analyze the effect of clinical characteristics, peripheral blood markers, and systemic inflammation on long-term results of CT + TT/TT with cetuximab in cancer of the mucosa of the head and neck.

Materials and methods. The prospective observational study performed at the Oncology Department with a course on thoracic surgery of the Kuban State Medical University, included 52 patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving CT + TT/TT between 2020 and 2023. Clinical characteristics and results of peripheral blood tests were retrospectively analyzed, indices of inflammatory reaction prior to treatment and 12–16 weeks after CT + TT/TT with cetuximab were calculated. Statistical analysis was performed using the Med Calc ver. 20.218 and IBM SPSS Statistics 22 software.

Results. CT + TT/TT with cetuximab significantly increased red blood cell count (RBC), lymphocyte-monocyte ratio (LMR), and decreased systemic inflammatory markers (SIM) ($p < 0.05$) 12–16 weeks after the start of treatment. Statistically significant decrease in progression-free survival for baseline RBC $< 3.9 \times 10^{12}/L$ (area under the ROC-curve, AUC) = 0.780; 95 % confidence interval (CI) 0.616–0.944; $p = 0.0008$), RBC $\leq 3.8 \times 10^{12}/L$ 12–16 weeks after the start of therapy (AUC = 0.748; 95 % CI 0.554–0.941; $p = 0.0120$) was observed. Survival was negatively affected by LMR > 3.27 after 12–16 weeks of therapy (AUC = 0.685; 95 % CI 0.486–0.885; $p = 0.0691$). Median survival of patients after the start of CT + TT/TT with cetuximab was 28 months (95 % CI 17–48), progression-free survival was 8 months (95 % CI 5–36). For RBC count $> 3.8 \times 10^{12}/L$ 12–16 weeks after the start of therapy, risk of progression decreased by 79 % (hazard ratio 0.21; 95 % CI 0.07–0.62; $p = 0.0047$). Partial response after 12–16 weeks of CT + TT/TT decreased progression risk more than 4-fold ($p < 0.05$). The model decreasing progression-free survival includes baseline RBC $\leq 3.9 \times 10^9/L$, RBC $\leq 3.8 \times 10^9/L$ after 12–16 weeks of CT + TT/TT with cetuximab and absence of partial response per the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) (AUC = 0.792; 95 % CI 0.706–0.877; $p = 0.0079$).

Conclusion. For prediction of CT + TT/TT with cetuximab effectiveness in patients with head and neck squamous cell carcinoma, baseline characteristics of the peripheral blood and systemic inflammation can be used. Additionally, correlations between these characteristics 12–16 weeks after the start of therapy and treatment effectiveness were observed. Increased RBC as an anemia marker can be considered an indirect mechanism of EGFR signaling pathway blocking by cetuximab through decreased level of interleukin 6, marker of systemic inflammation, and factor of chronic disease anemia hepcidin. In patients with head and neck squamous cell carcinoma, maximal effectiveness of CT + TT/TT with cetuximab requires not only therapy personalization but also anemia correction.

Keywords: chemotherapy, targeted therapy, cetuximab, systemic inflammation, head and neck squamous cell carcinoma

For citation: Stukan A.I., Kutukova S.I., Nefedova E.A. et al. Chemotherapy with cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma: immunological aspects and markers of treatment effectiveness in clinical practice. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2024;14(1):16–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-16-30>

Введение

Несмотря на достижения в терапии плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), в том числе внедрение иммуноонкологических стратегий, 5-летняя выживаемость пациентов с данной патологией составляет не более 50 %. Химиотерапия с таргетной терапией (ХТ + ТТ) с использованием моноклонального антитела к рецептору эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) цетуксимаба и последующей поддерживающей таргетной терапией (ХТ + ТТ/ТТ) занимает лидирующие позиции в 1-й линии терапии рецидивирующего/метастатического заболевания. Такое лечение применяется при необходимости достижения объективного ответа независимо от уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (programmed death-ligand 1, PD-L1) — значения отношения количества клеток, которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток (combined positive score, CPS).

Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали, что сочетание цетуксимаба с ХТ значительно улучшает результаты лечения пациентов с ПРГШ [1, 2]. В исследовании EXTREME использование комбинации данного лекарственного средства с препаратами платины и 5-фторурацилом привело к снижению риска смерти на 20 %, риска прогрессирования заболевания — на 36 %. Исследование TPRExtreme показало, что применение цетуксимаба в сочетании с доцетакселом и цисплатином обеспечивает достижение аналогичных показателей общей выжива-

емости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) с частотой объективного ответа 57 % [3, 4]. Однако зачастую в клинической практике «портрет» пациента не соответствует характеристикам больных, включенных в регистрационные исследования, что обусловлено распространенностью заболевания, общесоматическим статусом, отсутствием альтернативы в поздних линиях лечения, а также экономическим фактором. Вероятно, именно в связи с этими особенностями не у всех больных наблюдается ответ на терапию. К тому же еще не до конца изучены механизм действия цетуксимаба и маркеры эффективности терапии. Как известно, EGFR является рецептором тирозинкиназы и принадлежит к семейству ErbB [5, 6]. Связывание этого рецептора с лигандом обеспечивает его димеризацию, активируя множество сигнальных каскадов, включая MAPK, сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/протеинкиназы B (AKT) и сигнальный каскад фосфолипазы C (PLC)/протеинкиназы C (PKC) [7–9]. Эти сигналы влияют на функционирование клеток — пролиферацию, дифференцировку, выживание и подвижность, что при гиперэкспрессии EGFR или его мутации приводит к прогрессированию опухоли.

Интересен факт наличия дополнительного иммуноопосредованного противоопухолевого действия цетуксимаба при активации механизма антителозависимой клеточной цитотоксичности путем связывания Fc-фрагмента гуманизированного антитела IgG1 с рецептором FcγR NK-клеток (NK — естественные киллеры) [10, 11]. При этом активированные NK-клетки

обладают способностью осуществлять комплементзависимый лизис опухолевых клеток [12]. Это, в свою очередь, приводит к дополнительной антигенной презентации дендритными клетками и активации адаптивного опухолеспецифичного иммунного ответа [13].

Рецепторы FcγR экспрессированы не только на NK-клетках, но и на антигенпрезентирующих клетках миелоидного происхождения. Очевидно, что цетуксимаб способен модулировать их фенотип и функцию. Миелоидные антигенпрезентирующие клетки с потенциальной иммуносупрессивной активностью — супрессивные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), поляризованные макрофаги 2-го фенотипа (M2), моноциты — активируются факторами опухолевого микроокружения и используются опухолевыми клетками для ускользания от иммунологического контроля и промотирования опухолевой прогрессии, что негативно влияет на прогноз заболевания [14–20]. Эти клетки представляют собой перспективную терапевтическую мишень для модулирования иммунного ответа. Супрессивные MDSCs представляют собой довольно гетерогенную популяцию клеток врожденного иммунного ответа, экспрессирующих маркеры CD11b⁺Gr-1⁺. Гранулоцитарные MDSCs с фенотипом LIN[−]CD11b⁺CD15⁺ ингибируют Т-клеточный ответ с помощью свободных радикалов кислорода (reactive oxygen species, ROS) [21–23]. Моноцитарные MDSCs с фенотипом CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{low} блокируют иммунный ответ при снижении уровня L-аргинина с помощью аргиназы-I и индуцируемой синтазы оксида азота (inducible nitric oxide synthase, iNOS) [24–26].

Тканевая поляризация макрофагов в M1- и M2-фенотипы играет важную роль модулирования противоопухолевых иммунных ответов. Макрофаги 1-го фенотипа поляризуются при воздействии интерферона γ (IFN-γ) и бактериальных продуктов, демонстрируя антигенпрезентирующий потенциал в связи с экспрессией главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA-DR) и костимулирующих молекул (CD80 и CD86). При этом высокий уровень интрелейкина-12 (IL-12) и низкий уровень интерлейкина-10 (IL-10) активируют Tc1/Th1-направленный противоопухолевый ответ. M2-поляризованные макрофаги индуцированы противовоспалительными цитокинами. Они секретируют высокий уровень IL-10 и низкий уровень IL-12, тем самым ингибируя образование Th1 и реализацию цитотоксического ответа, что приводит к опухолевому прогрессированию [25]. Таким образом, поляризация макрофагов в M1-фенотип способна повысить эффективность противоопухолевой терапии. По данным исследований, при связывании Fc-фрагмента цетуксимаба с рецептором CD16 (FcγR) на миелоидных и NK-клетках внутриклеточный рецептор ITAM (tyrosine-based activation motif) индуцирует привлечение дендритных кле-

ток [27]. Вероятно, этот препарат влияет на переключение фенотипа миелоидных клеток с иммуносупрессивных MDSCs и M2-поляризованных макрофагов на M1-фенотип. Это показано в исследовании с участием больных местно-распространенным ПРГШ, которым до хирургического лечения назначали цетуксимаб в монорежиме. До и после применения данного препарата определено количество моноцитарных MDSCs (CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{low}), гранулоцитарных MDSCs (LIN[−]CD11b⁺CD15⁺) и CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{hi}-моноцитов с помощью проточной цитофлуометрии. Кроме того, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выполнен анализ транскриптов IL-10 и интрелейкина-12B (L-12B) моноцитов с фенотипом CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{hi}. Наивные моноциты больных ПРГШ сокультивированы с опухолевыми клеточными линиями *in vitro* в присутствии цетуксимаба или hIgG1. Выявлено увеличение уровня моноцитарных MDSCs у больных, не ответивших на терапию этим препаратом, и снижение уровня гранулоцитарных MDSCs у пациентов, ответивших на нее. В случае эффективности терапии циркулирующие CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{hi}-моноциты имели слабую M2-поляризацию со снижением экспрессии CD163⁺ и транскриптов IL-10, что является FcγR-зависимым событием. При этом связывание *in vitro* CD16 приводило к реверсии иммунной супрессии, вызванной MDSCs [28].

Данные литературы демонстрируют влияние эпидемиологических характеристик — пола, возраста и методов консервативной терапии — на иммунологические особенности опухолевого процесса при ПРГШ [29]. Таким образом, в представленном исследовании было решено оценить показатели периферической крови. Это наиболее простой способ анализа иммунного статуса и системной воспалительной реакции [30]. Кроме того, динамика показателей периферической крови может отражать изменения иммунологической реакции при условии отсутствия повторной биопсии в случае рецидивирующего течения заболевания.

Цель исследования — анализ влияния клинических характеристик и показателей системной воспалительной реакции (СВР) на отдаленные результаты ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба при раке слизистой оболочки органов головы и шеи.

Материалы и методы

В проспективное наблюдательное исследование, проведенное с 2020 по 2023 г. на кафедре онкологии с курсом торакальной хирургии Кубанского государственного медицинского университета, включены 52 больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получавших в любой линии терапии ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба в монорежиме. С целью оценки общих реакций организма пациентов до начала лечения и через 12–16 нед после его старта определены

абсолютные числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов (АЧЛ), моноцитов, эритроцитов (АЧЭ) и тромбоцитов периферической крови. Для определения СВР на основании данных общего анализа периферической крови на этих этапах рассчитаны следующие индексы:

- нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR): отношение абсолютного числа нейтрофилов к АЧЛ;
- тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (platelet-lymphocyte ratio, PLR): отношение абсолютного числа тромбоцитов к АЧЛ;
- лимфоцитарно-моноцитарный индекс (lymphocyte-monocyte ratio, LMR): отношение АЧЛ к абсолютному числу моноцитов;
- индекс системного воспаления (systemic inflammation index SII): отношение произведения абсолютного числа нейтрофилов и абсолютного числа тромбоцитов к АЧЛ;
- индекс маркеров системного воспалительного (systemic inflammatory markers, SIM): отношение произведения абсолютного числа нейтрофилов и абсолютного числа моноцитов к АЧЛ.

Статистический анализ выполнен с использованием программ Med Calc ver. 20.218 и IBM SPSS Statistics version 22. Количественные характеристики оценены с помощью методов описательной статистики. В зависимости от вида распределения результаты представлены как средневыворочное значение или медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). В случае отсутствия нормальности распределения признака применен сравнительный метод непараметрического анализа (U-критерий Манна–Уитни). С помощью анализа таблиц сопряженности оценена связь номинальных величин – зависимость исходов от факторов риска. Статистическую достоверность корреляции определяли с использованием критерия χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

С целью определения прогностической значимости и пороговых значений (cut-off) показателей периферической крови выполнен ROC-анализ. Для оценки значимости влияния клинических параметров и показателей периферической крови на ВБП проведены однофакторный и многофакторный регрессионные анализы пропорциональных рисков Кокса (proportional hazard regression model). Для определения ВБП построены кривые Каплана–Майера. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценена с помощью логрангового теста.

Результаты

В исследование включены 36 (69,23 %) мужчин и 16 (30,77 %) женщин. Возраст больных варьировал от 33 до 73 лет; средний возраст составил $54,75 \pm 9,54$ года (95 % доверительный интервал (ДИ) 52,06–57,43). У большинства пациентов первичный опухолевый очаг

локализовался в области ротоглотки (48,08 % случаев) и на слизистой оболочке полости рта (28,85 % случаев) ($p = 0,0001$). У 7,69 % больных он располагался на слизистой оболочке гортани и гортаноглотки, у 3,85 % – на слизистой оболочке носоглотки; у 1,92 % – в структуре околоушной слюнной железы. В 1,92 % случаев первичный очаг при обследовании обнаружен не был, но метастатическое поражение лимфатических узлов шеи расценено как опухоль органов головы и шеи.

У 59,62 % пациентов при первом обращении диагностировано заболевание IVA стадии ($p = 0,0001$), у 21,15 % – III стадии. Локализованные стадии заболевания (I и II) выявлены у 9,62 % больных (3,85 и 5,77 % случаев соответственно). У 5,77 % пациентов первичная опухоль признана нерезектабельной, или размер поражения регионарных лимфатических узлов был >6 см (N3) (IVB стадия). В 1,92 % случаев при первичной диагностике процесс уже был диссеминированным (M1), в 1,92 % – без выявленного первичного очага, TxN1M0.

У 50 % пациентов определен уровень экспрессии суррогатного маркера ассоциации опухоли с вирусом папилломы человека 16-го типа – белка p16^{INK4a}. В 69,23 % случаев его экспрессия оказалась положительной (окрашивание ≥ 70 % клеток). У 94,44 % пациентов наблюдалась опухоль орофарингеальной зоны, у 1 (5,56 %) – p16-положительная опухоль с неопределенным первичным очагом. У 62,5 % больных выявлена p16^{INK4a}-отрицательная опухоль орофарингеальной зоны, у 1/4 (25 %) больных первичный опухолевый очаг располагался в области слизистой оболочки полости рта, у 12,5 % – в гортаноглотке.

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

При назначении ХТ + ТТ/ТТ проводили 4–6 курсов полихимиотерапии или 10–16 еженедельных введений химиопрепаратов с учетом наступления непереносимой токсичности или биолучевой терапии с радиомодификацией цетуксимабом. Лечебные подходы представлены в табл. 2.

В ходе анализа динамики показателей периферической крови до начала ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба и через 12–16 нед от момента старта терапии с помощью критерия Уилкоксона установлено статистически значимое изменение АЧЭ ($p = 0,047$). При сравнении показателей СВР на этапе исходной оценки и через 12–16 нед от начала ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба выявлены значимое повышение LMR ($p = 0,0105$) и уменьшение значения SIM ($p = 0,0291$) (табл. 3).

Также определено влияние факторов системного воспаления на показатели выживаемости больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотерапию на фоне таргетной терапии с использованием цетуксимаба. У пациентов с ПРГШ, получающих

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 52$)**Table 1.** Characteristic of the patients included in the study ($n = 52$)

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Sex:	
мужской male	36 (69,23)
женский female	16 (30,77)
Локализация первичного очага: Primary lesion location:	
полость рта oral cavity	15 (28,85)
ротоглотка oropharynx	25 (48,08)
гортань larynx	4 (7,69)
гортаноглотка laryngopharynx	4 (7,69)
носоглотка nasopharynx	2 (3,85)
околоушная слюнная железа parotid gland	1 (1,92)
метастазы в лимфатические узлы без первичного очага lymph node metastases without primary lesion	1 (1,92)
Стадия опухолевого процесса: Tumor stage:	
I (T1N0M0)	2 (3,85)
II (T2N0M0)	3 (5,77)
III (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0)	11 (21,15)
IVA (T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4aN0–2M0)	31 (59,62)
IVB (TN3M0, T4b ^{любая} NM0)	3 (5,77)
IVB (TN3M0, T4b ^{ану} NM0)	
IVC (T ^{любая} N ^{любая} M1)	1 (1,92)
IVC (T ^{ану} N ^{ану} M1)	
TxN1M0	1 (1,92)
Статус экспрессии белка p16ink4a: p16ink4a protein expression status:	
положительный positive	18 (34)
отрицательный negative	8 (15)
неизвестный unknown	26 (51)

ХТ + ТТ/ТТ с применением цетуксимаба, статистически значимыми предикторами прогрессирования заболевания являлись исходное значение АЧЭ $<3,9 \times 10^{12}/л$ (AUC $0,780 \pm 0,084$; 95 % ДИ $0,616–0,944$; $p = 0,0008$) и АЧЭ $\leq 3,8 \times 10^{12}/л$ периферической крови через 12–16 нед от начала терапии (AUC $0,748 \pm 0,097$; 95 % ДИ $0,554–0,941$; $p = 0,0120$) (табл. 4; рис. 1).

Таблица 2. Лечебные подходы, применяемые в исследуемой когорте пациентов с эпителиальными новообразованиями органов головы и шеи ($n = 52$)**Table 2.** Treatment approaches used in the study cohort with epithelial tumors of the head and neck organs ($n = 52$)

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Хирургическое лечение первичного очага: Surgical treatment of the primary lesion:	
проводилось performed	14 (26,92)
не проводилось not performed	38 (73,08)
ЛТ/ХЛТ до ХТ + ТТ/ТТ: RT/CRT prior to CT + TT/TT:	
проводилась performed	34 (65,38)
не проводилась not performed	18 (34,62)
ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба: CT + TT/TT with cetuximab:	
индукционная induction	10 (19,23)
адьювантная adjuvant	2 (3,85)
в 1-й линии 1 st line	18 (34,62)
во 2-й линии 2 nd line	15 (28,85)
в 3-й и дальнейших линиях 3 rd and subsequent lines	7 (13,45)
Схема ХТ: CT scheme:	
цисплатин/карбоплатин + 5-фтор- урацил cisplatin/carboplatin + 5-fluorouracil	11 (21,2)
паклитаксел + карбоплатин (1 раз в 21 день или еженедельно) paclitaxel + carboplatin (1 time in 21 days or every week)	27 (51,9)
доцетаксел + цисплатин docetaxel + cisplatin	4 (7,7)
цетуксимаб в монорежиме cetuximab monotherapy	3 (5,8)
другие режимы монокимиотерапии (капецитабин/метотрексат/ цисплатин) other monochemotherapy regimens (capecita bin/methotrexate/cisplatin)	7 (13,5)
ЛТ с радиомодификацией цетуксима- бом после ХТ + ТТ/ТТ: RT with radiomodification using cetuximab after CT + TT/TT:	
проводилась performed	10 (19,2)
не проводилась not performed	42 (80,8)

Окончание табл. 2

The end of table 2

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Причина прекращения терапии: Reason for therapy cancellation:	
прогрессирование заболевания disease progression	32 (61,5)
проведение радикальной ЛТ radical RT	4 (7,7)
полный ответ complete response	6 (11,5)
летальный исход death	7 (13,5)
Эффект лечения спустя 12–14 нед от начала терапии по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1): Treatment outcome 12–14 weeks after the start of therapy per the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1):	
полный ответ complete response	1 (1,92)
частичный ответ partial response	8 (15,38)
стабилизация процесса stable disease	26 (50,00)
прогрессирование процесса progression	12 (23,07)
не оценен not evaluated	5 (9,62)
Реиндукция терапии с использованием цетуксимаба: Re-induction of cetuximab therapy:	
проводилась performed	5 (9,62)
не проводилась not performed	47 (90,38)
Схема при реиндукции ХТ + ТТ: Re-induction of CT + TT scheme:	
паклитаксел + карбоплатин (еженедельно) paclitaxel + carboplatin (weekly)	2/5 (40,00)
доцетаксел + цисплатин (цикл 21 день) docetaxel + cisplatin (21-day cycle)	2/5 (40,00)
метотрексат methotrexate	1/5 (20,00)

Примечание. ЛТ – лучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; ХТ – химиотерапия; ТТ – таргетная терапия.

Note. RT – radiotherapy; CRT – chemoradiotherapy; CT – chemotherapy; TT – targeted therapy.

По результатам ROC-анализа значение индексов СВР (NLR, PLR, LMR, SII, SIM) до лечения и через 12–14 нед от его начала не влияли на прогрессирование заболевания ($p > 0,05$). Тем не менее близко к статистической значимости на ВБП влиял $LMR > 3,27$ через

12–16 нед от начала ХТ + ТТ/ТТ ($AUC = 0,685$; 95 % ДИ 0,486–0,885; чувствительность – 55 %, специфичность – 83 %; $p = 0,0691$).

Показатели периферической крови и индексы СВР на исходном этапе и через 12–16 нед от момента старта терапии не влияли на продолжительность жизни больных ПРГШ ($p > 0,05$). Ее медиана с момента начала ХТ + ТТ/ТТ составила 28 мес (95 % ДИ 17,0–48,0), а ВБП – 8 мес (95 % ДИ 5,0–36,0). Однофакторный анализ показал, что только при $АЧЭ > 3,8 \times 10^{12}/л$ через 12–16 нед от начала терапии отмечалось снижение риска прогрессирования заболевания на 79 % (отношение рисков 0,21; 95 % ДИ 0,07–0,62; $p = 0,0047$; логранговый тест) (табл. 5; см. рис. 1).

По результатам однофакторного анализа с учетом клинических характеристик пациентов не выявлено влияния на ВБП локализации опухоли, пола, наличия/отсутствия хирургического лечения в анамнезе, лучевой терапии до ХТ + ТТ/ТТ, линии назначения ХТ + ТТ/ТТ и схемы ХТ ($p > 0,05$). Однако значимое воздействие на ВБП оказывало достижение частичного ответа на ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба ($p = 0,0065$) (табл. 6; рис. 2).

Согласно данным многофакторного анализа с оценкой пропорциональных рисков Кокса единственным независимым показателем, значимо снижающим риск прогрессирования заболевания, явилось достижение частичного ответа в первые 12–16 нед от момента старта ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба (табл. 7; рис. 3).

Разработана модель, позволяющая оценить влияние рассматриваемых факторов на ВБП с включением следующих показателей: АЧЭ до лечения ($\leq 3,9 \times 10^9/л$) и через 12–16 нед от момента начала терапии с использованием цетуксимаба ($\leq 3,8 \times 10^9/л$); ответ опухоли на терапию по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1). В целом построенная модель обладала статистической значимостью ($p = 0,0079$), а ее качество было хорошим ($AUC = 0,792$; 95 % ДИ 0,706–0,877).

Обсуждение

В представленном исследовании ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба привела к статистически значимому увеличению АЧЭ, что может быть косвенно связано с ингибированием сигнального пути EGFR. Установлено, что побочным эффектом активации EGFR лигандами (эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактор роста α (TGF- α)) является повышенная выработка интерлейкина-6 (IL-6). Его секреция также увеличивается при проведении лучевой терапии и ХТ из-за реализации воспалительной реакции. Интерлейкин-6 вызывает повышенную выработку гепсидина – ключевого белка регуляции метаболизма железа. Гепсидин приводит к перераспределению железа

Таблица 3. Показатели периферической крови и индексов системной воспалительной реакции больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи, получающих химиотерапию на фоне таргетной терапии с использованием цетуксимаба ($n = 52$)

Table 3. Peripheral blood and inflammatory characteristics in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemotherapy in combination with cetuximab targeted therapy ($n = 52$)

Показатель Parameter	До лечения Prior to treatment	Через 12–16 нед от начала терапии 12–16 weeks after therapy start	p (критерий Уилкоксона) p (Wilcoxon test)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$: Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$: Ме/М $\pm$ SD квартили $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ ДИ quartiles $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ CI min–max	7,79 $\pm$ 2,99 6,63–8,75 2,59–13,54	6,09 [5,44–7,50] 3,5–14,0	0,2139
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$: Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$: Ме/М $\pm$ SD квартили $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ ДИ quartiles $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ CI min–max	5,44 $\pm$ 2,55 4,54–6,34 1,40–11,40	3,95 [3,16–4,80] 1,70–11,10	0,2068
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$: Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$: Ме/М $\pm$ SD квартили $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ ДИ quartiles $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ CI min–max	1,30 [1,08–1,73] 0,70–3,30	1,55 $\pm$ 0,49 1,36–1,73 0,60–3,00	0,4484
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$: Monocytes, $\times 10^9/\text{L}$: Ме/М $\pm$ SD квартили $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ ДИ quartiles $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ CI min–max	0,61 [0,46–0,78] 0,27–1,59	0,58 $\pm$ 0,29 0,47–0,68 0,10–1,40	0,1528
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$: Red blood cells, $\times 10^{12}/\text{L}$: Ме/М $\pm$ SD квартили $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ ДИ quartiles $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ CI min–max	3,90 [3,58–4,53] 3,10–5,80	3,91 $\pm$ 0,73 3,64–4,19 2,50–5,50	0,0407
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$: Platelets, $\times 10^9/\text{L}$: Ме/М $\pm$ SD квартили $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ ДИ quartiles $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ CI min–max	265,85 $\pm$ 85,05 235,69–296,01 26,00–495,00	247,00 [212,00–297,00] 151,00–428,00	0,8314
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс: Neutrophil-to-lymphocyte ratio: Ме/М $\pm$ SD квартили $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ ДИ quartiles $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ CI min–max	3,31 [2,56–5,27] 1,56–10,36	2,63 [1,17–3,75] 1,23–15,83	0,2181
Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс: Platelet-to-lymphocyte ratio: Ме/М $\pm$ SD квартили $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ ДИ quartiles $[Q_{25}-Q_{75}]/95\%$ CI min–max	205,26 $\pm$ 97,86 170,56–239,96 21,67–450,00	160,41 [120,83–212,00] 108,75–713,33	0,3029

Окончание табл. 3

The end of table 3

Показатель Parameter	До лечения Prior to treatment	Через 12–16 нед от начала терапии 12–16 weeks after therapy start	<i>p</i> (критерий Уилкоксона) <i>p</i> (Wilcoxon test)
Лимфоцитарно-моноцитарный индекс: Lymphocyte-to-monocyte ratio: Me/M ± SD квартили [Q ₂₅ –Q ₇₅]/95 % ДИ quartiles [Q ₂₅ –Q ₇₅]/95 % CI min–max	2,47 ± 0,98 2,13–2,82 0,88–5,33	3,12 [2,29–3,71] 0,93–14,00	0,0105
Индекс системного воспаления (systemic inflammation index, SII): Systemic inflammation index (SII): Me/M ± SD квартили [Q ₂₅ –Q ₇₅]/95 % ДИ quartiles [Q ₂₅ –Q ₇₅]/95 % CI min–max	820,43 [524,53–1185,16] 132,17–5130,0	548,08 [425,50–1044,22] 280,50–6776,67	0,3748
Индекс маркеров системного воспаления (systemic inflammatory markers, SIM): Systemic inflammatory markers (SIM): Me/M ± SD квартили [Q ₂₅ –Q ₇₅]/95 % ДИ quartiles [Q ₂₅ –Q ₇₅]/95 % CI min–max	2,02 [1,36–2,95] 0,47–10,90	1,27 [0,92–1,91] 0,16–10,35	0,0291

Примечание. Здесь и в табл. 5–7: жирным шрифтом выделены статистически значимые значения ($p < 0,05$). Me – медиана; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; min – минимальное значение; max – максимальное значение.

Note. Here and in tables 5–7: statistically significant values are shown bold ($p < 0.05$). Me – median; M – mean; SD – standard deviation; min – minimum; max – maximum.

Таблица 4. Влияние абсолютного числа эритроцитов периферической крови на прогрессирование заболевания при химиотаргетной/таргетной терапии с использованием цетуксимаба (данные ROC-анализа), $\times 10^{12}/л$

Table 4. Effect of peripheral blood red blood cell count on disease progression during chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab (ROC analysis), $\times 10^{12}/L$

Показатель Parameter	До лечения Prior to treatment	Через 12–14 нед от начала лечения 12–14 weeks after the start of treatment
Порог отсечения (cut-off) Cutoff value	≤3,9	≤3,8
Площадь под кривой (AUC – area under curve) (95 % доверительный интервал) Area under the curve (AUC) (95 % confidence interval)	0,780 ± 0,084 (0,654–0,980)	0,748 ± 0,097 (0,554–0,941)
<i>p</i>	0,0008	0,0120
Чувствительность, % Sensitivity, %	71,43	61,11
Специфичность, % Specificity, %	83,33	83,33

в печени, делая его недоступным для синтеза гемоглобина, что приводит к функциональному дефициту данного микроэлемента [31–33]. Однако в ходе исследований выявлено как снижение частоты развития анемии при лучевой терапии, так и отсутствие влияния

на частоту ее возникновения при назначении радиомодификации с применением цетуксимаба и цисплатина в ходе лучевой терапии [34–36]. Тем не менее при лечении рецидивирующего/метастатического ПРГШ добавление цетуксимаба к ХТ платиной

Таблица 5. Влияние показателей периферической крови на выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба

Table 5. Effect of peripheral blood characteristics on progression-free survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab

Показатель Parameter	Медиана, мес (95 % доверительный интервал) Median, months (95 % confidence interval)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p (логран- говый тест) p (log-rank test)
Абсолютное число эритроцитов до лечения, $\times 10^{12}/л$: Red blood cell count prior to treatment, $\times 10^{12}/L$: >3,9 $\leq 3,8$	10,0 (5–10) 5,0 (4–36)	0,48 (0,19–1,23)	0,6867
Абсолютное число эритроцитов через 12–16 нед от начала терапии с использованием цетуксимаба, $\times 10^{12}/л$: Red blood cell count 12–16 weeks after the start of cetuximab therapy, $\times 10^{12}/L$: >3,8 $\leq 3,8$	17,0 (5,0–36,0) 5,0 (3,0–17,0)	0,21 (0,07–0,62)	0,0047
Лимфоцитарно-моноцитарный индекс: Lymphocyte-to-monocyte ratio: $\leq 3,27$ >3,27	11 (4–13) 8,0 (4–36)	0,98 (0,34–2,85)	0,9758

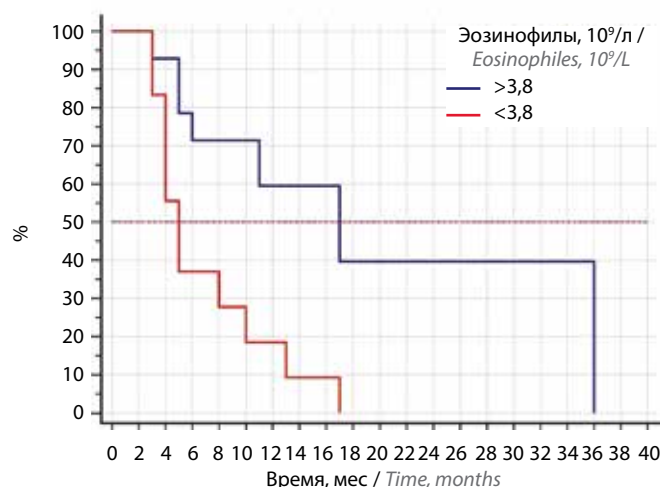


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба, в зависимости от абсолютного числа эритроцитов через 12–16 нед после начала лечения (порог отсечения = $3,8 \times 10^{12}/л$)

Fig. 1. Progression-free survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab depending on red blood cell count 12–16 weeks after the start of treatment (cut-off = $3,8 \times 10^{12}/L$)

и 5-фторурацилом приводило к снижению частоты возникновения анемии [1].

Кроме того, выявленное в нашем исследовании повышение LMR и снижение SIM ($p < 0,05$) через 12–16 нед после начала лечения могут быть связаны как с иммуномодулирующим действием цетуксимаба, так и с эффективностью терапии — уменьшением уровня

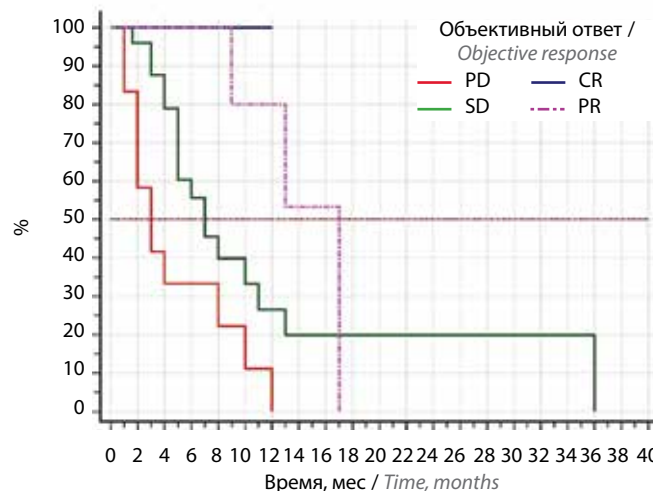


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба, в зависимости от ответа опухоли на лечение PD — прогрессирование заболевания; SD — стабилизация заболевания; CR — полный ответ; PR — частичный ответ

Fig. 2. Progression-free survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab depending on tumor response to treatment. PD — progressive disease; SD — stable disease; CR — complete response; PR — partial response

СВР. При этом АЧЭ $< 3,9 \times 10^{12}/л$ как один из маркеров анемии ухудшает показатели ВВП, что, вероятно, обусловлено неблагоприятным влиянием тканевой гипоксии на опухолевый процесс [37]. Однако, если через 12–16 нед сохраняются низкие значения АЧЭ ($\leq 3,8 \times 10^{12}/л$) или значения данного показателя уменьшаются,

то риск прогрессирования заболевания в ходе ХТ + ТТ/ТТ увеличивается. Согласно многофакторному анализу достижение частичного ответа опухоли через 12–16 нед на фоне данной терапии было единственным фактором, снижающим риск прогрессирования.

Заключение

С учетом крайне разнородной когорты больных ПРГШ для прогнозирования эффективности ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба можно применять исходные показатели периферической крови

Таблица 6. Влияние клинических характеристик на выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба

Table 6. Effect of clinical characteristics on progression-free survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab

Показатель Parameter	Медиана, мес (95 % доверительный интервал) Median, months (95 % confidence interval)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
Пол: Sex: мужской male женский female	8 (5–36) 9 (3–17)	0,96 (0,45–2,07)	0,9175
Локализация первичного очага: Primary lesion location: полость рта oral cavity ротоглотка oropharynx гортань larynx гортаноглотка laryngopharynx носоглотка nasopharynx околоушная слюнная железа parotid gland метастазы в лимфатические узлы без первичного очага lymph node metastases without primary lesion	6 (4–10) 12 (4–17) 2 (2–10) 11 (9–11) 3 (3–36) 17 (17–17) 1 (1–1)	—	—
Хирургическое лечение первичного очага: Surgical treatment of the primary tumor: проводилось performed не проводилось not performed	9 (3–17) 7 (5–36)	0,82 (0,38–1,83)	0,6412
Лучевая/химиолучевая терапия до лечения: Radio/chemoradiotherapy prior to treatment: проводилась performed не проводилась not performed	9 (6–12) 5 (2–36)	0,73 (0,31–1,67)	0,4502
Линия терапии с использованием цетуксимаба: Cetuximab therapy line: индукционная induction адьювантная adjuvant 1-я линия 1 st line 2-я линия 2 nd line 3-я и дальнейшие линии 3 rd and subsequent lines	13 (1,6–13) 7 (2–36) 10 (5–13) не достигнута not achieved 4 (3–11)	—	0,5612

Окончание табл. 6

The end of table 6

Показатель Parameter	Медиана, мес (95 % доверительный интервал) Median, months (95 % confidence interval)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Схема лечения: Treatment scheme: цетуксимаб в монорежиме cetuximab monotherapy цисплатин + 5-фторурацил cisplatin + 5-fluorouracil карбоплатин + 5-фторурацил carboplatin + 5-fluorouracil паклитаксел + карбоплатин (цикл 21 день) paclitaxel + carboplatin (21-day cycle) паклитаксел + карбоплатин (еженедельно) paclitaxel + carboplatin (weekly) доцетаксел + цисплатин (цикл 21 день) docetaxel + cisplatin (21-day cycle) метотрексат methotrexate капецитабин capecitabin цисплатин cisplatin	11 (2–36) 13 (3–17) 4 (4–13) 12 (1–12) 8 (5–10) не достигнута not achieved 8 (8–8) 3 (3–3) 2 (2–10)	—	0,6949
Эффект терапии через 3 мес: Therapy outcome after 3 months: полный ответ complete response частичный ответ partial response стабилизация процесса stable disease прогрессирование заболевания disease progression	не достигнута not achieved 17 (9–17) 7 (5–36) 3 (1–12)	4,94 (1,58–7,02)	0,0065

Таблица 7. Риск прогрессирования заболевания у больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба, по результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса

Table 7. Risk of disease progression in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab per Cox multivariate regression analysis

Показатель Parameter	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p (регрессионный анализ Кокса) p (Cox regression analysis)
Абсолютное число эритроцитов до лечения, $\times 10^{12}/л$: Red blood cell count before treatment, $\times 10^{12}/L$: >3,9 >3,8	0,42 0,38	0,06–2,79 0,13–1,11	0,3671 0,0062
Ответ опухоли по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumor, RECIST 1.1), PD + SD против PR Tumor response per the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, (RECIST 1.1) PD + SD vs PR	0,29	0,10–0,79	0,0156

Примечание. PD — прогрессирование заболевания; SD — стабилизация заболевания; PR — частичный ответ.

Note. PD — progressive disease; SD — stable disease; PR — partial response.

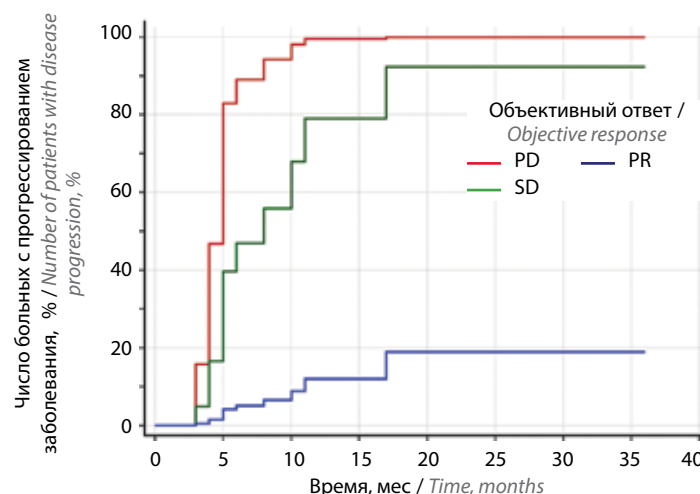


Рис. 3. Модель относительного риска прогрессирования заболевания у больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба, в зависимости от ответа опухоли на лечение по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumor, RECIST 1.1). PD – прогрессирование заболевания; SD – стабилизация заболевания; PR – частичный ответ

Fig. 3. Relative risk of progression model in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab depending on tumor response per the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). PD – progressive disease; SD – stable disease; PR – partial response

и индексы СВР. Кроме того, обнаружены корреляции этих параметров периферической крови через 12–16 нед от начала лечения с его эффективностью. Увеличение АЧЭ как маркера анемии описано в качестве опосредованного механизма блокирования сигнального пути EGFR цетуксимабом путем снижения концентрации маркера системного воспаления IL-6, а также, соответственно, и фактора анемии хронического заболевания гепсидина.

На основании выявленных корреляций разработана модель, позволяющая прогнозировать ВБП в ходе

терапии ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба: исходное АЧЭ $\leq 3,9 \times 10^9/\text{л}$, АЧЭ $\leq 3,8 \times 10^9/\text{л}$ через 12–16 нед лечения и отсутствие частичного ответа на терапию по критериям RECIST 1.1. Данная модель продемонстрировала хорошее качество (AUC = 0,792; 95 % ДИ 0,706–0,877; $p = 0,0079$). Очевидно, что для достижения максимального результата при назначении ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба необходима не только персонализация терапии, но и увеличение уровня эритроцитов путем коррекции анемии у больных ПРГШ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vermorken J.B., Trigo J., Hitt R. et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2171–7. DOI: 10.1200/jco.2006.06.7447
- Langer C.J. Targeted therapy in head and neck cancer: state of the art 2007 and review of clinical applications. *Cancer* 2008;112(12):2635–45. DOI: 10.1002/cncr.23521
- Guigay J., Aupérin A., Fayette J. et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463–75. DOI: 10.2139/ssrn.3700967
- Mirabile A., Miceli R., Calderone R.G. et al. Prognostic factors in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2019;41(6):1895–902. DOI: 10.1002/hed.25636
- Schlessinger J. Receptor tyrosine kinases: legacy of the first two decades. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2014;6(3):a008912. DOI: 10.1101/cshperspect.a008912
- Yarden Y., Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat Rev Cancer* 2012;12(8):553–63. DOI: 10.1038/nrc3309
- Zhang X., Gureasko J., Shen K. et al. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell* 2006;125(6):1137–49. DOI: 10.1016/j.cell.2006.05.013
- Lemmon M.A., Schlessinger J., Ferguson K.M. The EGFR family: not so prototypical receptor tyrosine kinases. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2014;6(4):a020768. DOI: 10.1101/cshperspect.a020768
- Lemmon M.A., Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010;141(7):1117–34. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.011
- Trivedi S., Concha-Benavente F., Srivastava R.M. et al. Immune biomarkers of anti-EGFR monoclonal antibody therapy. *Ann Oncol*;41(5):678–84. DOI: 10.1093/annonc/mdu156

11. Li S., Schmitz K.R., Jeffrey P.D. et al. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell* 2005;7(4):301–11. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.03.003
12. Bhat R., Watzl C.J.P. Serial killing of tumor cells by human natural killer cells – enhancement by therapeutic antibodies. *PLoS One* 2007;2(3):e326. DOI: 10.1371/journal.pone.0000326
13. Srivastava R.M., Lee S.C., Andrade Filho P.A. et al. Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2013;19(7):1858–72. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-2426
14. Gabrilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* 2012;12(4):253–68. DOI: 10.1038/nri3175
15. Ostrand R.S. Myeloid-derived suppressor cells: more mechanisms for inhibiting antitumor immunity. *Cancer Immunol* 2010;59(10):1593–600. DOI: 10.1007/s00262-010-0855-8
16. Ochando J.C., Chen S.H. Myeloid-derived suppressor cells in transplantation and cancer. *Immunol Res* 2012;54(1–3):275–85. DOI: 10.1007/s12026-012-8335-1
17. Gabitass R.F., Annels N.E., Stocken D.D. et al. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13. *Cancer Immunol* 2011;60(10):1419–30. DOI: 10.1007/s00262-011-1028-0
18. Qian B.Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010;141(1):39–51. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014
19. Mantovani A., Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol* 2010;22(2):231–7. DOI: 10.1016/j.coi.2010.01.009
20. Liu C.Y., Wang Y.M., Wang C.L. et al. Population alterations of L-arginase- and inducible nitric oxide synthase-expressed CD11b+/CD14(-)/CD15+/CD33+ myeloid-derived suppressor cells and CD8+ T lymphocytes in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(1):35–45. DOI: 10.1007/s00432-009-0634-0
21. Kusmartsev S., Nefedova Y., Yoder D., Gabrilovich D.I. Antigen-specific inhibition of CD8+ T cell response by immature myeloid cells in cancer is mediated by reactive oxygen species. *J Immunol* 2004;172(2):989–99. DOI: 10.4049/jimmunol.172.2.989
22. Cheng P., Corzo C.A., Luetteke N. et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med* 2008;205(10):2235–49. DOI: 10.1084/jem.20080132
23. Brandau S., Trellakis S., Bruderek K. et al. Myeloid-derived suppressor cells in the peripheral blood of cancer patients contain a subset of immature neutrophils with impaired migratory properties. *J Leukoc Biol* 2011;89(2):311–7. DOI: 10.1189/jlb.0310162
24. Gallina G., Dolcetti L., Serafini P. et al. Tumors induce a subset of inflammatory monocytes with immunosuppressive activity on CD8+ T cells. *J Clin Invest* 2006;116(10):2777–90. DOI: 10.1172/jci28828
25. Bronte V., Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 2005;5(8):641–54. DOI: 10.1038/nri1668
26. Vazquez-Dunddel D., Pan F., Zeng Q. et al. STAT3 regulates arginase-I in myeloid-derived suppressor cells from cancer patients. *J Clin Invest* 2013;123(4):1580–9. DOI: 10.1172/jci60083
27. Williams M., Bruhns P., Saeys Y. et al. The function of Fcγ receptors in dendritic cells and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2014;14:94–108. DOI: 10.1038/nri3582
28. Jing L., Srivastava R.V., Etyreddy A. et al. Cetuximab ameliorates suppressive phenotypes of myeloid antigen presenting cells in head and neck cancer patients. *J Immunother Cancer* 2015;3:54. DOI: 10.1186/s40425-015-0097-6
29. Стукань А.И., Мурашко Р.А., Цыган Н.А. и др. Адаптивный иммунный ответ в патогенезе и лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: влияние факторов иммуносупрессии и гендерных особенностей. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(3):114–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126
30. Стукань А.И., Мурашко Р.А., Тсыган Н.А. et al. Adaptive immune response in pathogenesis and treatment of head and neck squamous cell carcinoma: the influence of immunosuppression factors and gender. *Опухоли головы и шеи* = Head and Neck Tumors 2022;12(3):114–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126
31. Кутукова С.И., Беляк Н.П., Раскин Г.А. и др. Системное воспаление и иммунологическое микроокружение в прогнозе течения солидных опухолей. *Злокачественные опухоли* 2019;9(1):29–37. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-29-37
32. Zimmermann M., Zouhair A., Azria D. et al. The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role and treatment implications. *Radiat Oncol* 2006;1:11. DOI: 10.1186/1748-717x-1-11
33. Ray K., Ujvari B., Ramana V. et al. Cross-talk between EGFR and IL-6 drives oncogenic signaling and offers therapeutic opportunities in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2018;41:18–27. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.04.002
34. Grellier N., Deray G., Yousfi A. et al. Carence martiale fonctionnelle, inflammation et fatigue après radiothérapie Functional iron deficiency, inflammation and fatigue after radiotherapy. *Bull Cancer* 2015;102(9):780–5. DOI: 10.1016/j.bulcan.2015.06.001
35. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–78. DOI: 10.1056/nejmoa053422
36. Ang K.K., Zhang Q., Rosenthal D.I. et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2940–50. DOI: 10.1200/jco.2013.53.5633
37. Maahs L., Ghanem A.I., Gutta R. Cetuximab and anemia prevention in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy *BMC Cancer* 2022;22:626. DOI: 10.1186/s12885-022-09708-9
38. Horsman M.R., Soresen B.S., Busk M. et al. Therapeutic modification of hypoxia. *Clin Oncol* 2021;33(11):492–509. DOI: 10.1016/j.clon.2021.08.014

Вклад авторов

А.И. Стукань: написание текста статьи, сбор данных для первичной документации, статистический анализ данных, ведение пациентов, наблюдение за пациентами;

С.И. Кутукова: написание текста статьи, статистический анализ данных;

В.А. Порханов, В.Н. Бодня: разработка концепции исследования, редактирование;

Т.Ю. Семиглазова: разработка концепции исследования, научное редактирование;

Н.А. Цыган: лабораторный анализ периферической крови;

Е.А. Нefeldова, И.И. Асеева, В.В. Кудрина: сбор данных первичной документации, ведение пациентов, наблюдение за пациентами;

Ю.А. Стефанова: обзор литературы по теме статьи, сбор данных первичной документации;

А.А. Курманалиев, М.А. Чагиев: формирование базы данных пациентов, сбор результатов лабораторных исследований.

Authors' contribution

A.I. Stukan: article writing, collecting data for primary documentation, statistical analysis of data, patient management, patient monitoring;

S.I. Kutukova: article writing, statistical analysis of data;

V.A. Porkhanov, V.N. Bodnya: development of the research concept, editing;

T.Yu. Semiglazova: development of the research concept, scientific editing;

N.A. Tsygan: laboratory analysis of peripheral blood;

E.A. Nefeldova, I.I. Aseeva, V.V. Kudrina: collection of primary documentation data, patient management, patient monitoring;

Yu.A. Stefanova: literature review on the topic of the article, collection of primary documentation data;

A.A. Kurmanaliev, M.A. Chagiev: formation of a patient database, collection of laboratory results.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

Е.А. Нefeldова / E.A. Nefeldova: <https://orcid.org/0000-0002-5035-4486>

В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

В.Н. Бодня / V.N. Bodnya: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

В.В. Кудрина / V.V. Kudrina: <https://orcid.org/0000-0002-0006-3306>

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

М.А. Чагиев / M.A. Chagiev: <https://orcid.org/0009-0002-5890-3467>

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 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (протокол № 87 от 24.03.2020 г.).

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 Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 87 dated 24.03.2020).

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

Статья поступила: 20.03.2024. **Принята к публикации:** 23.04.2024.

Article submitted: 20.03.2024. **Accepted for publication:** 23.04.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-31-38>

Хирургическое лечение пациентов с множественными церебральными метастазами

Д.М. Белов¹, В.Б. Карахан¹, А.Х. Бекашев¹, Е.В. Митрофанов¹, Е.В. Прозоренко², В.А. Алешин¹, Р.А. Суфианов^{1,2}, Д.Р. Насхлеташвили¹

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

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

Контакты: Дмитрий Михайлович Белов dmbelov@mail.ru

Введение. Стандартом лечения пациентов с единичными церебральными метастазами являются хирургия и радиохирurgia. Применение этих методов значительно увеличивает показатели выживаемости. Однако остается открытым вопрос, показано ли хирургическое вмешательство при множественных церебральных поражениях.

Цель исследования – сравнить результаты хирургического лечения пациентов с единичными и множественными церебральными метастазами.

Материалы и методы. В исследование вошли 40 пациентов с единичными и множественными церебральными метастазами, которым выполнено нейрохирургическое вмешательство в нейроонкологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2010 по 2022 г.

Результаты. Все пациенты разделены на 3 группы: А, В и С. В группу А вошли 15 больных, у которых были удалены все имеющиеся церебральные очаги (от 2 до 4), в группу В – 10 больных со множественными церебральными метастазами, которым выполнено удаление одного симптомного метастаза, в группу С – 15 больных, у которых удален единичный метастаз. Показатели выживаемости пациентов после удаления всех церебральных метастазов и единичного метастаза оказались идентичны (11,9 и 12,4 мес соответственно) и существенно выше, чем у больных, у которых были удалены не все церебральные метастазы (6,2 мес; $p = 0,03$). В группах А и С число локальных рецидивов также было примерно одинаковым. Улучшение неврологического статуса наблюдалось во всех группах; отмечалось лишь нарастание когнитивно-мнестических нарушений в группе А, где удалялись все церебральные очаги. Однако эти нарушения были умеренными и не доходили до степени деменции. Согласно результатам исследования у некоторых больных со множественными церебральными метастазами можно использовать хирургический метод, позволяющий стабилизировать состояние пациентов и продолжить дальнейшее лечение. Полученные данные согласуются с выводами многих авторов, занимающихся этой проблемой.

Заключение. Прогноз при хирургическом удалении всех метастазов у пациентов со множественными метастазами в головном мозге и пациентов, перенесших операцию по поводу единичного метастаза, идентичен. Удаление симптомного метастаза у больных со множественным церебральным поражением в большинстве случаев приводит к регрессу неврологической симптоматики и дает возможность продолжить лечение пациентов, считавшихся инкурабельными. Число локальных рецидивов при удалении множественных церебральных метастазов и соблюдении онкологических принципов такое же, как и при удалении единичных метастазов.

Ключевые слова: множественные церебральные метастазы, неврологическая симптоматика, блоковое удаление метастазов, нейрохирургическое вмешательство

Для цитирования: Белов Д.М., Карахан В.Б., Бекашев А.Х. и др. Хирургическое лечение пациентов с множественными церебральными метастазами. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):31–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-31-38>

Surgical treatment of patients with multiple brain metastases

D.M. Belov¹, V.B. Karakhan¹, A.Kh. Bekyashev¹, E.V. Mitrofanov¹, E.V. Prozorenko², V.A. Aleshin¹, R.A. Sufianov^{1,2}, D.R. Nashletashvili¹

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

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

Contacts: Dmitry Mikhailovich Belov dmbelov@mail.ru

Introduction. The standard of treatment for patients with single cerebral metastases is surgery and radiosurgery. The use of these methods significantly increases survival rates.

Aim. To compare the results of surgical treatment of patients with single and multiple cerebral metastases.

Materials and methods. The study included 40 patients with single and multiple cerebral metastases who underwent neurosurgical intervention in the neuro-oncology department of the N.N. Blokhin National Medical Oncology Research Center from 2010 to 2022.

Results. All patients are divided into 3 groups. Group A included 15 patients who removed all available cerebral foci (from 2 to 4). Group B included 10 patients with multiple cerebral metastases who underwent removal of one symptomatic metastasis. In group C, 15 patients who underwent removal of a single metastasis. It was noted that the survival of patients after removal of all cerebral metastases is identical to the survival of patients after removal of single metastasis 11.9 and 12.4 months, respectively. And it was significantly higher than the survival of patients who removed not all cerebral metastases 6.2 months ($p = 0.03$). Also in group A and C, the percentage of local relapses was identical. Improvement in neurological status was noted in all groups, there was only an increase in cognitive-mnemonic disorders in group A, where all cerebral foci were removed. However, these disorders were moderate and did not reach the extent of dementia. The work done shows.

Conclusion. Surgical removal of all metastases in patients with multiple brain metastases provides a prognosis similar to that of patients undergoing surgery for single metastasis. Removal of symptomatic metastasis in patients with multiple cerebral lesions in most cases leads to a regression of neurological symptoms and makes it possible to continue treatment with a group of patients whose condition was considered incurable. The percentage of local relapses in the removal of multiple cerebral metastases, subject to oncological principles, is the same as in the removal of single metastases.

Keywords: multiple cerebral metastases, neurological symptoms, block removal of metastases, neurosurgical intervention

For citation: Belov D. M., Karakhan V. B., Bekyashev A. Kh. et al. Surgical treatment of patients with multiple brain metastases. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(1):31–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-31-38>

Введение

По клиничко-рентгенологическим данным множественные церебральные метастазы диагностируются более чем в 50 % случаев [1]. При патолого-анатомическом исследовании этот показатель выше. На аутопсии множественные церебральные поражения выявляются в 60–85 % случаев [2, 3].

За последние годы терапевтический арсенал лечения множественных церебральных метастазов расширился: сейчас применяется не только лучевая терапия всего головного мозга, но и стереотаксическая радиохirurgия, таргетная терапия, хирургическое лечение. Эти методы часто используют последовательно или в комбинации [4].

Стандартом лечения пациентов с единичными церебральными метастазами являются хирургия и радиохirurgия. Применение этих методов значительно увеличивает показатели выживаемости [5–8]. Однако остается открытым вопрос, показано ли хирургическое вмешательство при множественных церебральных поражениях [9].

Р. К. Bindal и соавт. проанализировали данные пациентов с церебральными метастазами различных гистологических форм. В группе А ($n = 30$) больные с этой патологией получали консервативное лечение, в группе В ($n = 26$) – хирургическое лечение, а в группе С ($n = 26$) больным был удален 1 церебральный метастаз.

Медиана выживаемости составила 6, 14 и 14 мес соответственно. Наблюдалась статистически значимая разница в показателях выживаемости между группами А и В ($p = 0,003$) и А и С ($p = 0,012$), но не между группами В и С ($p > 0,5$). Выявлено, что хирургическое удаление всех очагов у отобранных больных со множественными метастазами в головной мозг приводит к значительному увеличению показателей выживаемости и дает прогноз, аналогичный прогнозу пациентов, которым удален единственный метастаз [10]. Исследование К. L. Chaichana также показало, что после удаления 2 или 3 метастазов больные имеют такой же прогноз, как и при удалении единичного метастаза [11]. С. Н. Раек и соавт. проанализировали данные 208 пациентов с единичными и множественными церебральными метастазами и не выявили различий в показателях выживаемости между этими группами (8 мес и 9 мес соответственно; $p = 0,9364$) [12]. В исследование М. Salvati вошли 2 группы больных с церебральными метастазами. В 1-ю группу были включены 32 пациента со множественными метастазами в головной мозг (2–3 очага), которым проведена хирургическая резекция всех очагов, во 2-ю – 30 пациентов, которым удален 1 метастаз. Медиана выживаемости больных со множественными и одиночными метастазами в головной мозг составила 14,6 мес (1–28 мес) и 17,4 мес (4–38 мес) соответственно; разница не была статистически

значимой ($p = 0,2$). Неврологическое состояние улучшилось у 59,4 % пациентов со множественными метастазами, осталось без изменений — у 37,5 %, ухудшилось — у 3,1 % [13].

Ведущую роль в лечении пациентов со множественными церебральными метастазами занимает радиохирургия. Этот метод позволяет осуществлять локальное воздействие на метастазы практически в любой зоне головного мозга [14]. Однако стереотаксическая радиохирургия не устраняет неврологическую симптоматику, вызванную масс-эффектом опухоли, отеком. Кроме того, без резекции нельзя установить гистологический диагноз в случае метастазов без выявленного первичного очага. При внутричерепной опухоли большого объема не всегда можно применить радиохирургическое лечение. К тому же использование стереотаксической радиохирургии способно увеличить перитуморальный отек и, как следствие, усилить неврологический дефицит. Наличие очагов крупного перитуморального кровоизлияния также является противопоказанием к локальному облучению [8].

Мы проанализировали собственный опыт хирургического лечения пациентов со множественными церебральными метастазами злокачественных опухолей.

Цель исследования — сравнить результаты хирургического лечения пациентов с единичными и множественными церебральными метастазами.

Материалы и методы

Для ретроспективного анализа были отобраны 40 пациентов с церебральными метастазами злокаче-

ственных опухолей, которым выполнено хирургическое вмешательство в нейроонкологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2010 по 2022 г. Все пациенты разделены на 3 группы: А, В и С. В группу А вошли 15 больных, у которых были удалены все имеющиеся церебральные очаги (от 2 до 4), в группу В — 10 больных со множественными церебральными метастазами, которым выполнено удаление одного симптомного метастаза, в группу С — 15 больных, у которых удален единичный метастаз.

Оценивались техника операции, частота развития локальных рецидивов, регресс неврологической симптоматики, показатели общей выживаемости. Верификация церебральных метастазов выполнялась по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, проведенной на аппарате мощностью 1,5 Тл. Операции проводились с использованием микрохирургического инструментария, микроскопа ZEISS OPMI PENTERO 800, нейронавигационной системы Brainlab и ультразвуковой системы FlexFocus 800.

Результаты

В табл. 1 представлено распределение пациентов в зависимости от гистологической формы первичной опухоли, количества церебральных метастазов и наличия экстракраниальных проявлений заболевания.

Все пациенты на момент диагностики церебральных метастазов имели поражение других органов и систем

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от гистологической формы первичной опухоли, количества церебральных метастазов и наличия экстракраниальных проявлений заболевания

Table 1. Distribution of patients depending on the histological form of the primary tumor, number of cerebral metastases and presence of extracranial manifestations of the disease

Показатель Parameter	Группа А (n = 15) Group A (n = 15)	Группа В (n = 10) Group B (n = 10)	Группа С (n = 15) Group C (n = 15)
Гистологическая форма первичной опухоли, n: Histological form of the primary tumor, n:			
рак молочной железы breast cancer	4	3	6
немелкоклеточный рак легкого non-small cell lung cancer	4	3	4
колоректальный рак colorectal cancer	2	2	2
меланома melanoma	4	2	3
остеосаркома osteosarcoma	1		
Экстракраниальные проявления заболевания Extracranial manifestations of the disease	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Число удаленных метастазов у 1 пациента Number of removed metastases in 1 patient	2–4	1	1
Общее число удаленных метастазов Total number of removed metastases	33	10	15

(экстракраниальные проявления), по поводу чего получали системную терапию.

В группе А за одну операционную сессию удалены все имеющиеся церебральные метастазы, число которых у 1 пациента составляло от 2 до 4 (рис. 1). Метастазы, как правило, локализовались в разных долях одного или двух полушарий, в некоторых случаях располагались на супра- и субтенториальном уровнях. Размеры каждого метастаза составили $>2,5$ см. Чаще всего 1 или несколько узлов были симптомными. Показаниями к операции являлись неврологическая симптоматика и отсутствие предполагаемого эффекта от других методов локального воздействия.

Удаление метастазов проводилось за одну операционную сессию единым блоком. В большинстве случаев макроскопически удавалось проследить четкую границу опухоли с перифокальной мозговой тканью, которая представлена бесструктурной, малососудистой зоной размягченного мозгового вещества. Ангиоматоз наиболее выражен на границе опухолевого узла и перифокальной мозговой ткани толщиной 1–2 мм. Удаление церебральных метастазов единым блоком выполнялось путем включения в блок зоны расплавленного, нежизнеспособного мозгового вещества вокруг метастатического узла. При этом проводилась аспирационная микроскелетизация питающих патологических сосудов в перифокальной зоне с последовательной коагуляцией каждого из них. При удалении более васкуляризированных метастазов во избежание интенсивного кровотечения целесообразно несколько расширить зону перифокальной аспирации, чтобы не входить в непосредственный контакт с патологическими сосудами. Соблюдение этих онкологических принципов позволяет существенно снизить число локальных рецидивов [15].

В своей хирургической практике мы не используем ограниченные доступы по типу keyhole («замочная скважина»), поскольку через них невозможно осуществить блоковое удаление, а фрагментация метастазов значительно повышает риск локальных рецидивов (до 50 %) [16, 17]. Наиболее выраженная неврологическая симптоматика отмечалась при локализации метастазов в моторной области, задней черепной ямке, височных долях с явлениями височно-тенториального вклинения. Неврологическая симптоматика и ее послеоперационная динамика у пациентов группы А представлена в табл. 2.

В раннем послеоперационном периоде (до 14 сут) полный регресс пирамидной симптоматики отмечен в 4 случаях из 5, частичный — в 1 (объем движений в конечностях увеличился с 1 до 3 баллов). Мозжечковая атаксия статического характера полностью регрессировала в 3 случаях из 4, частично — в 1. Напротив, появление или нарастание когнитивных нарушений отмечено в 10 случаях, но все они были умеренными и не доходили до степени деменции.

Ни у кого из 15 пациентов не отмечены послеоперационные осложнения (кровоизлияния, нарастание церебрального отека). Всего было удалено 33 метастаза. Период наблюдения составил 12 мес. Локальный рецидив отмечен в ложе 2 (6 %) удаленных метастазов. Общая выживаемость составила 11,8 мес.

В группу В вошли 10 пациентов со множественными церебральными метастазами, которым выполнено удаление 1 симптомного метастаза (рис. 2).

У 1 пациента было от 2 до 7 церебральных метастазов. Удален 1 симптомный метастаз, определяющий тяжесть состояния в связи с его локализацией в функциональной зоне и большими размерами, что вызывало

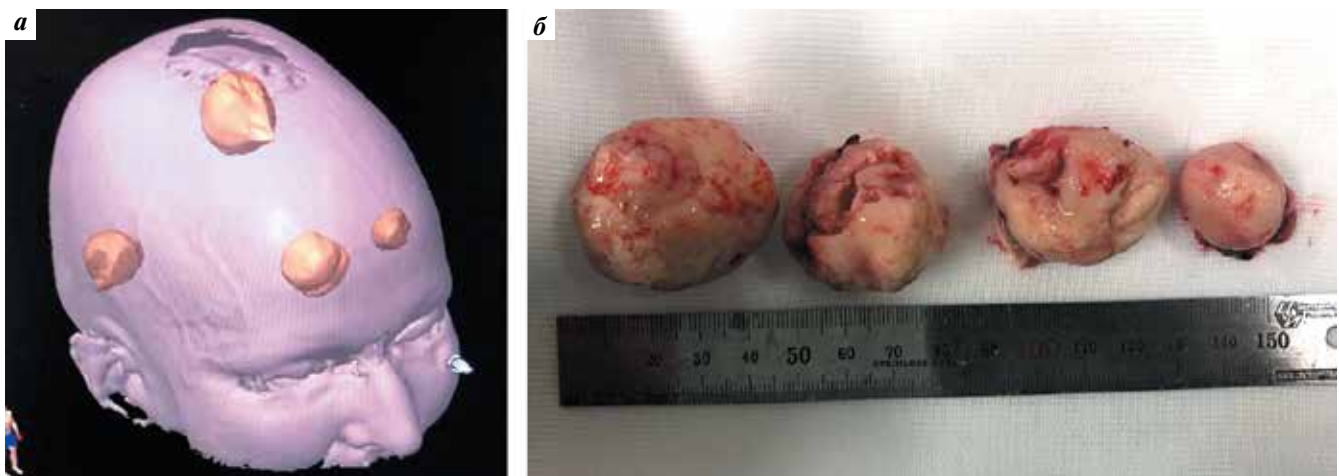


Рис. 1. Удаление 4 метастазов остеосаркомы: а — магнитно-резонансная 3D-реконструкция. Метастазы остеосаркомы в левой и правой лобных, правой височной и теменной долях головного мозга; б — макропрепарат. Метастазы остеосаркомы, удаленные из левой и правой лобных, правой височной и теменной долей

Fig. 1. Removal of 4 osteosarcoma metastases: a — magnetic resonance 3D reconstruction. Metastases of osteosarcoma in the left, right frontal, right temporal and parietal lobes of the brain; б — macropreparation. Osteosarcoma metastases removed from the left, right frontal, right temporal and parietal lobes

Таблица 2. Неврологическая симптоматика и ее послеоперационная динамика у пациентов группы А (n = 15), n

Table 2. Neurological symptoms and their postoperative dynamics in patients of group A (n=15), n

Показатель Parameter	До операции Before surgery	После операции After surgery		
		Полный регресс Complete regression	Частичный регресс Partial regression	Нарастание Increase
Пирамидная симптоматика Pyramidal symptoms	5	4	1	—
Мозжечковая атаксия Cerebellar ataxia	4	3	1	-
Общемозговая симптоматика General cerebral symptoms	15	13	2	-
Когнитивно-мнестические нарушения Cognitive-mnestic disorders	5	—	—	10

Таблица 3. Неврологическая симптоматика и ее послеоперационная динамика у пациентов группы В (n = 10), n

Table 3. Neurological symptoms and their postoperative dynamics in patients of group B (n = 10), n

Показатель Parameter	До опера- ции Before surgery	После операции After surgery			
		Полный регресс Complete regression	Частичный регресс Partial regression	Без изменений Without changes	Нарастание Increase
Пирамидная симптоматика Pyramidal symptoms	4	3	1	—	—
Мозжечковая атаксия Cerebellar ataxia	5	3	2	—	—
Общемозговая симптоматика General cerebral symptoms	10	6	4	—	—
Когнитивно-мнестические нарушения Cognitive-mnestic disorders	4	—	—	4	—

масс-эффект. Неврологическая симптоматика и ее послеоперационная динамика у пациентов группы В представлены в табл. 3.

Улучшение неврологического статуса отмечалось у всех 10 пациентов, которое проявлялось в регрессе пирамидной недостаточности, общемозговой симптоматики и мозжечковой атаксии. Послеоперационных осложнений (кровоизлияние, нарастание церебрального отека) не наблюдалось ни в одном случае.

Период наблюдения составил 7 мес. Локальный рецидив отмечен в ложе 1 (10 %) удаленного метастаза. Общая выживаемость составила 6,2 мес.

В группу С вошли 15 пациентов, которым выполнено удаление единичного церебрального метастаза (рис. 3). У всех больных были экстракраниальные проявления заболевания. Метастазы также удалялись с соблюдением онкологических принципов: единым блоком, с захватом перифокальной мозговой ткани при физиологической дозированной.

Улучшение неврологического статуса — регресс пирамидной недостаточности, общемозговой симптоматики и мозжечковой атаксии — отмечалось у всех 15 пациентов.

Неврологическая симптоматика и ее послеоперационная динамика у пациентов группы С представлены в табл. 4.

Послеоперационных осложнений (кровоизлияние, нарастание церебрального отека) не отмечено ни в одном случае.

Период наблюдения составил 13 мес. Локальный рецидив выявлен в ложе 1 (6,6 %) удаленного метастаза. Общая выживаемость составила 12,4 мес.

Общая выживаемость и частота развития локального рецидива во всех группах представлены в табл. 5.

Показатели выживаемости пациентов после удаления всех церебральных метастазов и единичного метастаза оказались идентичны (11,9 и 12,4 мес соответственно) и были существенно выше показателей

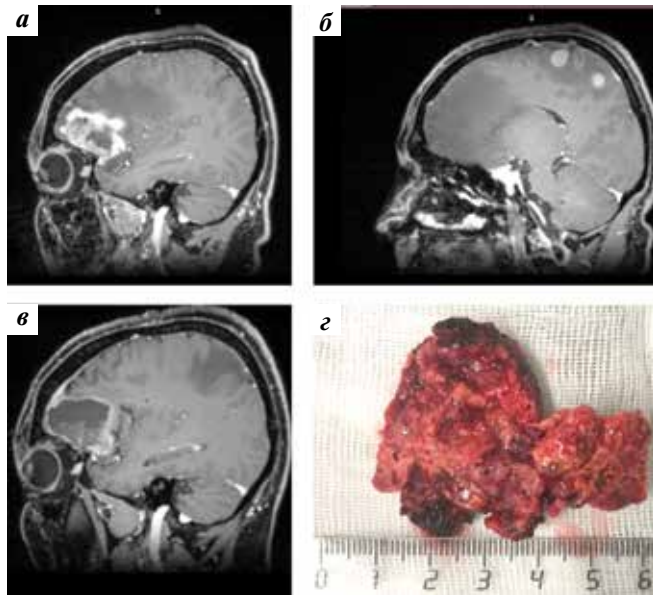


Рис. 2. Удаление наиболее крупного симптомного метастаза у пациента со множественным церебральным поражением: а — магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, сагиттальная проекция. Метастаз почечно-клеточного рака в правой лобной доле; б — МРТ головного мозга с контрастным усилением, сагиттальная проекция. Два метастаза почечноклеточного рака в правой теменной доле у этого же пациента; в — МРТ головного мозга с контрастным усилением, сагиттальная проекция, 1-е сутки после удаления метастаза почечно-клеточного рака из правой лобной доли; г — макропрепарат. Удаленный метастаз почечно-клеточного рака из правой лобной доли

Fig. 2. Removal of the largest symptomatic metastasis in a patient with multiple cerebral lesion: а — magnetic resonance (MRI) of the brain with contrast enhancement, sagittal projection. Metastasis of renal-cell carcinoma in the right frontal lobe; б — MRI of the brain with contrast enhancement, sagittal projection. Two metastases of renal cell carcinoma in the right parietal lobe in the same patient; в — MRI of the brain with contrast enhancement, sagittal projection, 1 day after removal of renal-cell carcinoma metastasis from the right frontal lobe; г — macropreparation. Removed metastasis of renal-cell carcinoma from the right frontal lobe

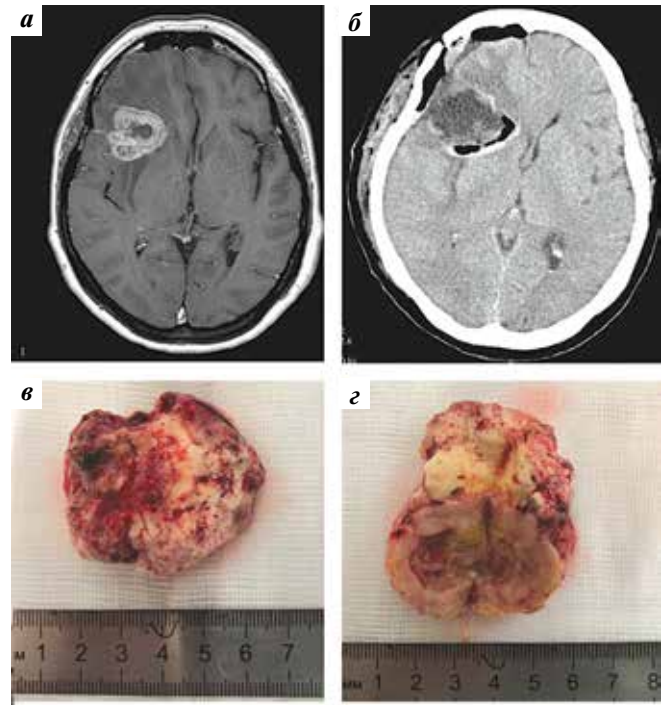


Рис. 3. Удаление единичного церебрального метастаза: а — магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением, аксиальная проекция. Метастаз аденокарциномы легкого в правой лобной доле; б — компьютерная томография головного мозга с контрастным усилением, аксиальная проекция. Первые сутки после удаления метастаза аденокарциномы легкого из правой лобной доли; в, г — макропрепарат. Удаленный метастаз аденокарциномы легкого из правой лобной доли

Fig. 3. Removal of a single cerebral metastasis: а — magnetic resonance imaging of the brain with contrast enhancement, axial projection. Metastasis of lung adenocarcinoma in the right frontal lobe; б — computed tomography of the brain with contrast enhancement, axial projection. The first day after removal of lung adenocarcinoma metastasis from the right frontal lobe; в, г — macropreparation. Removed lung adenocarcinoma metastasis from the right frontal lobe

Таблица 4. Неврологическая симптоматика и ее послеоперационная динамика у пациентов группы С (n = 15), n

Table 4. Neurological symptoms and their postoperative dynamics in patients of group C (n = 15), n

Показатель Parameter	До опера- ции Before surgery	После операции After surgery			
		Полный регресс Complete regression	Частичный регресс Partial regression	Без изменений Without changes	Нарастание Increase
Пирамидная симптоматика Pyramidal symptoms	7	4	3	—	—
Мозжечковая атаксия Cerebellar ataxia	5	3	2	—	—
Общемозговая симптоматика General cerebral symptoms	8	5	3	—	—
Когнитивно-мнестические нарушения Cognitive-mnestic disorders	5	—	—	5	—

Таблица 5. Общая выживаемость и частота развития локального рецидива во всех группах

Table 5. Overall survival and local relapse rate in all groups

Показатель Parameter	Группа А Group A	Группа В Group B	Группа С Group C
Число удаленных метастазов, <i>n</i> Number of removed metastases, <i>n</i>	33	10	15
Локальный рецидив, % Local relapse, %	6,0	10,0	6,6
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	11,8	6,2	12,4

выживаемости больных, которым удаляли не все церебральные метастазы (6,2 мес; $p = 0,03$). Частота развития локальных рецидивов в группах А и С также была аналогична.

В группе А полный регресс пирамидной симптоматики наблюдался у 80 % пациентов, мозжечковой — у 75 %, общемозговой — у 100 %, нарастание когнитивно-мнестических нарушений — у 67 % больных.

В группе В полный регресс пирамидной симптоматики отмечен у 75 % больных, мозжечковой — у 60 %, общемозговой — у 60 %, когнитивно-мнестические нарушения остались на прежнем уровне.

В группе С полный регресс пирамидной симптоматики выявлен у 57 % пациентов, мозжечковой — у 60 %, общемозговой — у 62 %, когнитивно-мнестические нарушения остались на прежнем уровне.

Таким образом, улучшение неврологического статуса отмечено во всех группах. Наблюдалось только нарастание когнитивно-мнестических нарушений в группе А, где удаляли все церебральные очаги. Одна-

ко эти нарушения были умеренными и не доходили до степени деменции.

Конечно, на выживаемость пациентов со множественными церебральными метастазами влияли и такие факторы, как гистологическая форма первичной опухоли, время до прогрессирования, наличие первичного очага, ответ на системную лекарственную терапию, молекулярно-генетические особенности опухоли. Поэтому к полученным данным мы относимся с осторожностью. Согласно результатам исследования у некоторых больных со множественными церебральными метастазами можно использовать хирургический метод, позволяющий стабилизировать состояние пациентов и продолжить дальнейшее лечение. Полученные данные согласуются с выводами многих авторов, занимающихся этой проблемой.

Заключение

Хирургическое удаление всех метастазов у отобранных пациентов со множественными метастазами в головном мозге приводит к увеличению показателей выживаемости и дает прогноз, аналогичный прогнозу пациентов, перенесших операцию по поводу единичного метастаза. Удаление симптомного метастаза у больных со множественным церебральным поражением в большинстве случаев вызывает регресс неврологической симптоматики и позволяет продолжить лечение пациентов, считавшихся инкурабельными.

Частота развития локальных рецидивов при удалении множественных церебральных метастазов и соблюдении онкологических принципов аналогична этому показателю при удалении единичных метастазов. Когнитивно-мнестические нарушения являются наиболее частым осложнением при удалении множественных церебральных метастазов, но они являются умеренными и не доходят до степени деменции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schackert G., Lindner C., Petschke S. et al. Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:379–87. DOI: 10.1007/s00701-012-1606-8
- Chason J.L., Walker F.B., Landers J.W. Metastatic carcinoma in the central nervous system and dorsal root ganglia. A prospective autopsy study. *Cancer* 1963;16:781–7. DOI: 10.1002/1097-0142(196306)16:6<781::aid-cnrcr2820160614>3.0.co;2-m
- Takakura K., Sano K., Hojo S. et al. Metastatic tumors of the central nervous system. Tokyo: Igaku-Shoin, 1982.
- Suh J.H., Kotecha R., Chao S.T. et al. Current approaches to the management of brain metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(5):279–99. DOI: 10.1038/s41571-019-0320-3
- Noordijk E.M., Vecht C.J., Haaxma-Reiche H. et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:711–7. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90558-4
- Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485–9. DOI: 10.1001/jama.280.17.1485
- Vecht C.J., Haaxma-Reiche H., Noordijk E.M. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33(6):583–90. DOI: 10.1002/ana.410330605
- Ranasinghe M.G., Sheehan J.M. Surgical management of brain metastases. *Neurosurg Focus* 2007;22(3):E2. DOI: 10.3171/foc.2007.22.3.3
- Hazuka M.B., Burleson W.D., Stroud D.N. et al. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11(2):369–73. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.2.369
- Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E., Lee J.J. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993;79(2):210–6. DOI: 10.3171/jns.1993.79.2.0210

11. Chaichana K.L., Rao K., Gadekare S. et al. Factors associated with survival and recurrence for patients undergoing surgery of cerebellar metastases. *Neurol Res* 2014;36(1):13–25. DOI: 10.1177/1743132813Y0000000260
12. Paek S.H., Audu P.B., Sperling M.R. et al. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 2005;56(5): 1021–34.
13. Salvati M. Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective. *Neurol Sci* 2018;39(4):671–7. DOI: 10.1007/s10072-017-3220-2
14. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения. *Вопросы онкологии* 2015;61(4):530–45. Golanov A.V., Banov S.M., Vetlova E.R. Metastatic brain damage: a paradigm shift in radiation treatment. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2015;61(4):530–45. (In Russ.).
15. Белов Д.М., Карахан В.Б., Бекашев А.Х. и др. Опыт хирургического лечения больных с церебральными метастазами злокачественных опухолей в нейрохирургическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2018;29(1–2):28–32. Belov D.M., Karakhan V.B., Bekyashev A.H. et al. The experience of surgical treatment of patients with cerebral metastases of malignant tumors in the neurosurgical department of NMIC of Oncology named after N.N. Blokhina. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences* 2018;29(1–2):28–32. (In Russ.).
16. Lee J.I., Nam D.H., Shim Y.M. Surgical treatment of non-small cell lung cancer with isolated synchronous brain metastases. *J Korean Med Sci* 2006;21(2):236–41. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.2.236
17. Koutras A.K., Marangos M., Kourelis T. Surgical management of cerebral metastases from non-small cell lung cancer. *Tumori* 2003;89(3):292–7. DOI: 10.1177/030089160308900312

Вклад авторов

Д.М. Белов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка заключений по результатам исследований, выполнение хирургических операций;

В.Б. Карахан, А.Х. Бекашев: разработка дизайна исследования, выполнение хирургических операций;

Е.В. Прозоренко, А.А. Митрофанов, Р.А. Суфиянов: курация и ведение пациентов, получение данных для анализа, анализ полученных данных, выполнение хирургических операций;

В.А. Алешин, Д.Р. Насхлеташвили: разработка дизайна исследования.

Authors' contribution

D.M. Belov: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing, preparation of conclusions on the results of research, perform surgical operations;

V.B. Karakhan, A.Kh. Bekyashev: development of research design, perform surgical operations as the primary surgeon;

E.V. Prozorenko, A.A. Mitrofanov, R.A. Sufianov: curation and management of patients, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, perform surgical operations;

V.A. Aleshin, D.R. Nashletashvili: development of research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.М. Белов / D.M. Belov: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>

В.Б. Карахан / V.B. Karakhan: <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>

А.Х. Бекашев / A.Kh. Bekyashev: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>

А.А. Митрофанов / A.A. Mitrofanov: <https://orcid.org/0000-0002-4125-7342>

Е.В. Прозоренко / E.V. Prozorenko: <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>

В.А. Алешин / V.A. Aleshin: <https://orcid.org/0000-0003-1389-9038>

Д.Р. Насхлеташвили / D.R. Nashletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>

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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The research protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 05.12.2023. **Принята к публикации:** 10.01.2024.

Article submitted: 05.12.2023. **Accepted for publication:** 10.01.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-39-48>

Влияние ассоциированности опухоли с вирусом папилломы человека на результаты иммунотерапии у пациентов с рецидивным и метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи

А.В. Игнатова^{1, 2}, Ю.В. Алымов¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6**Контакты:** Анастасия Валерьевна Игнатова annasurge@gmail.com

Вирус папилломы человека (ВПЧ), преимущественно 16-го (реже 18-го) типа, ассоциирован с развитием плоскоклеточного рака ротоглотки (ПРР). Согласно данным литературы, от 25 до 70 % всех случаев данного заболевания связаны с ВПЧ-инфекцией. В США и некоторых странах Европейского Союза частота ВПЧ-ассоциированного ПРР достигает 60–70 % всех случаев плоскоклеточного рака головы и шеи. Для ВПЧ-положительного ПРР характерны благоприятный прогноз и более высокие показатели выживаемости по сравнению с ВПЧ-отрицательным ПРР. Эти варианты данной патологии по-разному классифицируются в Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания. Значительная разница в показателях выживаемости и прогнозе заболевания стала причиной проведения исследований, направленных на изучение возможности деинтенсификации стандартного лечения ПРР с целью минимизации нежелательных явлений без потери эффективности. Несмотря на более благоприятное клиническое течение, у 15 % пациентов с ВПЧ-ассоциированным ПРР даже после стандартной терапии развиваются рецидивы и/или регионарные/отдаленные метастазы, что связано с неблагоприятным прогнозом. Современные схемы лечения рецидивного/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи включают иммунотерапию, результаты которой также могут зависеть от ВПЧ-статуса опухоли. Несмотря на то что в клинические исследования, посвященные изучению эффективности иммунопрепаратов, входят пациенты с ВПЧ-положительными опухолями, данные о результатах лечения являются неоднозначными, к тому же молекулярные механизмы влияния ВПЧ на иммунный ответ в полной мере не изучены. В статье обобщены данные о влиянии положительного ВПЧ-статуса на эффективность иммунотерапии пациентов с прогрессирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, плоскоклеточный рак головы и шеи, плоскоклеточный рак ротоглотки, таргетная терапия, иммунотерапия, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1, пембролизумаб, ниволумаб

Для цитирования: Игнатова А.В., Алымов Ю.В. Влияние ассоциированности опухоли с вирусом папилломы человека на результаты иммунотерапии у пациентов с рецидивным и метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):39–48. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-39-48>

The results of immunotherapy in patients with recurrent and metastatic human papilloma virus positive head and neck squamous cell carcinoma

A. V. Ignatova^{1, 2}, Yu. V. Alymov¹¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia**Contacts:** Anastasia Valeryevna Ignatova annasurge@gmail.com

Human papilloma virus (HPV), primarily type 16 (less commonly type 18), is associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). According to literature data, between 25 and 70 % of all cases of this cancer are linked to HPV infection. In the USA and some countries of the European Union, HPV-associated OPSCC comprises 60–70 % of all cases of head and neck squamous cell carcinoma. HPV-associated OPSCC is characterized by more favorable prognosis and higher survival compared to HPV-negative OPSCC. These types of this pathology are differently characterized in the 8th edition Tumor, Nodus and Metastasis (TNM). Significant differences in survival and disease prognosis led to studies aimed at deintensification of standard OPSCC treatment to minimize adverse events without the loss of effectiveness. Despite more favorable clinical progression, in 15 % of patients with HPV-associated OPSCC even after standard therapy recurrences and/or regional/distant metastases are observed which lead to unfavorable prognosis. Modern treatment schemes for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma include immunotherapy, results of which also depend on HPV-status of the tumor. While clinical trials studying effectiveness of immune drugs include patients with HPV-positive tumors, data on treatment outcomes are contradictory, and molecular mechanisms of HPV effect on the immune response are not fully understood.

The article summarizes the data on the effect of positive HPV status on the effectiveness of immunotherapy in patients with progressing/metastatic head and neck squamous cell carcinoma.

Keywords: human papillomavirus, head and neck squamous cell carcinoma, oropharyngeal squamous cell carcinoma, targeted therapy, immunotherapy, programmed death-ligand 1, pembrolizumab, nivolumab

For citation: Ignatova A.V., Alymov Yu.V. The results of immunotherapy in patients with recurrent and metastatic human papilloma virus positive head and neck squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2024;14(1):39–48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-39-48>

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ), преимущественно 16-го (реже 18-го) типа, ассоциирован с развитием плоскоклеточного рака ротоглотки (ПРР) и рака шейки матки. При ПРР чаще выявляют онкогенный ВПЧ 16-го типа, при раке шейки матки – 18-го типа [1]. Согласно данным литературы, от 25 до 70 % всех случаев ПРР связаны с ВПЧ-инфекцией. В США и некоторых странах Европейского Союза частота ВПЧ-ассоциированного ПРР достигает 60–70 % всех случаев плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) [2–5].

Наиболее часто ВПЧ-ассоциированный ПРР локализуется в области миндалин и корня языка [6]. Опухоли с ВПЧ-положительным и ВПЧ-отрицательным статусами имеют разные молекулярно-биологические характеристики, что объясняет различия в клиническом течении и прогнозе [7]. При ВПЧ-положительном ПРР наблюдаются более благоприятный прогноз и высокие показатели выживаемости по сравнению с ВПЧ-отрицательным ПРР. Эти варианты данной патологии по-разному классифицируются в Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания [8–10]. Портрет пациента с ВПЧ-положительным ПРР значительно отличается от портрета пациентов с ВПЧ-отрицательным ПРР. Опухоли, ассоциированные с ВПЧ, чаще встречаются у некурящих молодых мужчин (соотношение мужчин и женщин составляет 3:1). Прогноз заболевания у пациентов с данным типом новообразований более благоприятный: риск опухолеспецифической смерти у них на 60 % меньше, чем у больных с ПРР, не ассоциированным с ВПЧ, что может быть связано с молодым возрастом и отсутствием вредных привычек [11].

Имеются данные о большей чувствительности к лечению пациентов с ВПЧ-положительным ПРР. У боль-

ных с данным типом опухолей отмечается лучший ответ на лучевую (ЛТ) или химиолучевую терапию, что может быть связано как с отсутствием сопутствующей соматической патологии ввиду молодого возраста, низкой частотой мутаций в гене-супрессоре *TP53*, экспрессией дикого типа белка p53 (под воздействием ЛТ активируется p53-связанный проапоптотический ген *BCL2*), так и с высоким показателем оксигенации опухоли (под воздействием ЛТ образуются активные свободные радикалы, обладающие повреждающим действием) [12].

Согласно данным исследования К.К. Ang и соавт., посвященного изучению эффективности химиолучевого лечения ПРР, 3-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с ВПЧ-положительными опухолями составила 82,4 %, с ВПЧ-отрицательными – 57,1 %. Трехлетняя ОВ больных с ВПЧ-ассоциированным ПРР при условии отсутствия курения в анамнезе и регионарном статусе N0–N2a достигала 93 %, у больных группы курящих (с более распространенными стадиями T и N) она была ниже – 71 %. Таким образом, курящие пациенты с положительным ВПЧ-статусом находятся в промежуточной прогностической группе – между некурящими пациентами с ВПЧ-положительными опухолями и пациентами с ВПЧ-отрицательными опухолями [13]. Показатели 5-летней выживаемости в группах в зависимости от ВПЧ-статуса также значительно различаются: 82 % в группе ВПЧ+ против 35 % в группе ВПЧ– [14].

Стандартное лечение ПРР на ранних стадиях может включать ЛТ или хирургическое вмешательство (преимущественно трансоральные лазерные резекции при малых размерах опухоли и возможности малоинвазивного хирургического лечения), но нельзя исключить

риск развития послеоперационных осложнений, приводящих к снижению качества жизни больных [15]. Большинство пациентов на момент установления диагноза имеют местно-распространенные формы заболевания с регионарными метастазами, для лечения которых используется мультимодальный подход, включающий ЛТ или химиолучевую терапию на основе препаратов платины [16, 17]. Консервативная терапия позволяет избежать рисков, связанных с хирургическим вмешательством, однако для нее характерны другие осложнения, в том числе лучевое повреждение тканей с развитием мукозитов, эпителиитов, нарушения глотания и боли при глотании, а также повышенный риск возникновения вторичных (радиоиндуцированных) злокачественных новообразований и токсичность, обусловленная химиотерапевтическими препаратами [18]. По данным исследования EXTREME, при рецидивирующем/метастатическом ПРГШ добавление к стандартной схеме терапии цисплатином (карбоплатином) и 5-фторурацилом (5-FU) цетуксимаба — моноклонального антитела против рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) — в качестве терапии 1-й линии показало увеличение показателей ОВ и частоты ответа на лечение с 20 до 36 % без повышения токсичности [19].

Значительная разница в показателях выживаемости и прогнозе заболевания в зависимости от ВПЧ-статуса стала причиной проведения различных исследований, направленных на изучение возможности деинтенсификации стандартного лечения с целью минимизации нежелательных явлений без потери эффективности.

Согласно данным клинических исследований III фазы RTOG 1016 и De-ESCALaTE HPV, в группе замены цисплатина на цетуксимаб отмечена аналогичная токсичность химиолучевой терапии, однако показатели выживаемости пациентов в группе цетуксимаба оказались ниже [11, 20]. В настоящее время проводится много исследований, направленных на изучение возможностей деэскалации терапии, однако в большинстве из них отмечается необходимость следовать стандартным схемам и дозам лечения в связи с их наибольшей эффективностью. Таким образом, деинтенсификация лечения возможна только в рамках клинических испытаний, в рутинной практике следует придерживаться стандартов терапии.

Несмотря на более благоприятное клиническое течение заболевания, у 15 % пациентов с ВПЧ-ассоциированным ПРР даже после стандартного лечения развиваются рецидивы и/или регионарные/отдаленные метастазы, что связано с неблагоприятным прогнозом [21].

Согласно проведенным исследованиям, ВПЧ-положительные и ВПЧ-отрицательные опухоли имеют разные молекулярно-генетические характеристики и разный набор мутаций [22]. В 2015 г. в «Атласе онкологической геномной сети» (Cancer Genome Atlas

Network) были опубликованы молекулярно-генетические характеристики ПРГШ. В 36 из 279 образцов (в большинстве случаев ПРР) отмечена ассоциация с ВПЧ. Таким образом, в ВПЧ-ассоциированных опухолях часто встречаются мутации в генах *E6/E7*, *PIK3CA*, *PTEN*, *E2F1*, *Let-7c*, *TRAF*, *TP63*, *NOTCH1–3*, *KRAS* и *HRAS*, большинство из которых связаны с внутриклеточными сигнальными путями RTK/RAS/PI3K. Для ВПЧ-отрицательных опухолей характерны мутации в генах *TP53*, *CDKN2a*, *CCND1*, *Let-7c*, *PIK3CA*, *FAT1*, *FADD*, *TP63*, *NOTCH1*, *EGFR*, *MYC*, *PTEN* и *FGFR1* [23]. Интересно, что только у пациентов с развившимися рецидивами/метастазами после проведенного лечения были выявлены мутации в генах *TSC2*, *BRIP1*, *NBN*, *TACC3*, *NFE2L2*, *STK11*, *HRAS*, *PIK3R1*, *TP63* и *FAT1*. У больных, у которых после терапии не возникли рецидивы, обнаружены мутации в генах *FGFR3*, *B2M*, *TRAF3*, *SMAD2*, *ARID*, *MAPK1* и *MAPK2K2* [24, 25]. Таким образом, ведущая роль в патогенезе ВПЧ-ассоциированного ПРР отводится сигнальным путям PI3K/PTEN/AKT/mTOR, активация которых приводит к онкогенным трансформациям и нарушению множества функций клетки, таких как клеточный рост, дифференцировка, выживание, пролиферация и миграция [26].

Разница в ответе на терапию может быть также обусловлена разными механизмами иммунной регуляции. У пациентов с ВПЧ-ассоциированными опухолями отмечается большее число опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов: CD8⁺-Т-клеток, экспрессирующих рецептор программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1), и CD4⁺-Т-клеток [27]. Исследования также показали, что в периферической крови больных с ВПЧ-положительными опухолями больше эффекторных Т-клеток памяти [20]. По данным исследования R. Kagee и соавт., при ПРР наблюдается положительная корреляция между уровнем экспрессии лиганда PD-1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) и p16 [29].

Несмотря на различия в молекулярно-генетических характеристиках и эффективности ответа на противоопухолевую терапию, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях нет разницы между схемами лечения ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных опухолей. Таким образом, ВПЧ-статус в настоящее время не влияет на выбор метода лечения [30].

Особенности иммунного ответа при плоскоклеточном раке головы и шеи, ассоциированном с вирусом папилломы человека

Согласно данным «Атласа ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA), ПРГШ занимает 3-е место среди наиболее иммунологически активных опухолей после аденокарциномы легкого и почечно-клеточного рака [31–33]. При ПРГШ наблюдается развитие

иммунодефицита, включающее дисфункцию иммунных клеток, снижение секреции цитокинов и нарушение процессов антигенпрезентации [34]. Таким образом, активация противоопухолевого иммунного ответа с помощью иммунотерапии ингибиторами контрольных точек является наиболее перспективным направлением лечения этой патологии [35].

Согласно данным исследования К. Clancy и соавт., положительный p16-статус является благоприятным независимым прогностическим биомаркером ответа на иммунотерапию пациентов с ПРР (отношение рисков (ОР) 7,67 (1,23–47,8); $p = 0,029$) [36]. Различия в эффективности иммунотерапии ВПЧ-положительных новообразований в основном связаны с такими характеристиками, как иммуногенность опухоли, ее инфильтрация иммунными клетками и экспрессия рецепторов-мишеней для ингибиторов контрольных точек [37].

В 2013 г. впервые сообщено о различной инфильтрации иммунными клетками ВПЧ-положительного и ВПЧ-отрицательного ПРГШ. Исследования подтвердили большую долю опухоль-инфильтрирующих, CD8⁺-Т- и В-лимфоцитов и NK-клеток (NK — естественные киллеры) в ВПЧ-положительных опухолях [38, 39]. С этими особенностями, вероятно, связаны более благоприятный прогноз и высокие показатели выживаемости при ВПЧ-положительном ПРР [40].

Кроме того, согласно данным ряда исследований, выявлены ВПЧ-специфические Т-клетки, которые присутствуют в ВПЧ-положительных опухолях и периферической крови пациентов с ПРГШ и положительным ВПЧ-статусом (*in vitro*), что ассоциировано с лучшими показателями выживаемости [41, 42].

Анализ экспрессии генов О. Wood и соавт. показал повышение уровней экспрессии PD-1, CTLA-4, Т-клеточного иммуноглобулина и муцинового домена-3 (TIM-3) в ВПЧ-положительных опухолях [33]. В ВПЧ+-образцах ПРР обнаружены наиболее высокие (более 70 %) экспрессия PD-L1 и инфильтрация PD-1-положительными опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами, что связано с лучшим прогнозом [44–46]. Также высокие уровни экспрессии PD-1, PD-L1 и CTLA-4 могут обуславливать высокую эффективность терапии ингибиторами иммунных контрольных точек у пациентов с ВПЧ-положительным ПРР [31, 46].

Возможности и перспективы иммунотерапии при плоскоклеточном раке головы и шеи

Иммунные контрольные точки являются частью рецепторной системы, которая контролирует активацию Т-клеток. Применение ингибиторов иммунных контрольных точек может способствовать реактивации иммунного противоопухолевого ответа. Рецептор программируемой клеточной гибели представляет собой трансмембранный белок семейства CD28 рецепторов Т-лимфоцитов, который экспрессируется в различных

иммунных клетках, особенно в цитотоксических Т-лимфоцитах [47]. При связывании рецептора PD-1 с лигандами 1 (PD-L1) и 2 (PD-L2) происходит блокирование активности цитотоксических Т-клеток. Таким образом, связывание терапевтических моноклональных антител с PD-1 или PD-L1 может восстанавливать активность противоопухолевого Т-клеточного иммунного ответа [48].

Исследование CheckMate 141 было первым опубликованным клиническим исследованием III фазы ингибитора PD-1 ниволумаба, в котором оценивалась эффективность этого препарата по сравнению со стандартными режимами монокимиотерапии рецидивного/метастатического ПРГШ у пациентов с прогрессированием заболевания после платиносодержащей химиотерапии (ХТ) [49]. Результаты показали, что медиана ОВ при терапии ниволумабом была выше на 2,4 мес (7,5 мес против 5,1 мес) по сравнению со стандартной ХТ/таргетной терапией, а показатели 1-летней выживаемости — на 20 % (36 % против 16 %) при меньшей частоте развития побочных эффектов [49]. На основании данных этого исследования Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных США (Food and Drug Administration, FDA) в 2016 г. одобрило ниволумаб в качестве терапии 2-й линии для лечения рецидивного/метастатического ПРГШ. Интересно, что при наличии экспрессии PD-L1 ≥ 1 % медианы ОВ в группе ниволумаба достоверно не различались у пациентов с ВПЧ-положительным (9,1 мес) и ВПЧ-отрицательным (9,6 мес) статусами, а при экспрессии PD-L1 < 1 % медиана ОВ оказалась выше в группе ВПЧ-отрицательных опухолей (13 мес).

Согласно последним исследованиям, показана эффективность ниволумаба в комбинации с лирилумабом — антителом, нацеленным на NK-клетки, с частотой объективного ответа 24 % и снижением опухолевой нагрузки на 80 % у пациентов с ПРГШ [50, 51]. Интересно, что в комбинации с вакциной против ВПЧ (ISA101) ниволумаб продемонстрировал значительное повышение показателей активации Т-лимфоцитов и противоопухолевого ответа у пациентов с ПРР [52].

Согласно результатам исследования KEYNOTE-012, частота объективного ответа на терапию пембролизумабом — первым зарегистрированным ингибитором PD-1, используемым для лечения рецидивного/метастатического ПРГШ, — в общей группе пациентов составила 18 %. При подгрупповом анализе частота ответа на терапию оказалась равной 25 % в группе ВПЧ-положительных опухолей и 14 % — в группе ВПЧ-отрицательных опухолей. Тенденция к увеличению эффективности пембролизумаба при ВПЧ-ассоциированных новообразованиях в последующем подтверждена в исследовании KEYNOTE-055 [53].

По данным исследования KEYNOTE-040, медиана ОВ в группе пембролизумаба была выше по сравнению

с группой стандартной терапии (доцетаксел, метотрексат, цетуксимаб — по выбору врача): 8,4 и 6,9 мес соответственно. Подгрупповой анализ показал, что достоверные различия ОВ (оценка по ОР) между группами монотерапии пембролизумабом и стандартной терапии достигнуты только у пациентов с ВПЧ-отрицательными опухолями [54]. Долгосрочный анализ результатов 6-летнего исследования продемонстрировал, что показатели ОВ пациентов в группе пембролизумаба были в 2 раза выше и составили 6,5 % против 2,4 % в группе стандартной терапии. Нежелательные явления наблюдались у 64,2 % пациентов в группе пембролизумаба по сравнению с 83,3 % в группе стандартной терапии; серьезные осложнения (III–V степени) наблюдались почти в 3 раза реже: в 13,4 и 36,8 % случаев соответственно [55].

В исследовании KEYNOTE-048 сравнивалась эффективность пембролизумаба в монорежиме, пембролизумаба в комбинации с ХТ (препарат платины + 5-FU) и стандартного режима EXTREME (препарат платины + 5-FU + цетуксимаб) в 1-й линии терапии рецидивирующего/метастатического ПРГШ. Согласно полученным результатам комбинация пембролизумаба с ХТ значительно улучшила показатели 4-летней ОВ в общей группе пациентов по сравнению с химиотаргетной терапией в режиме EXTREME: 19,4 % против 4,5 %. В группе пациентов с CPS (combined positive score — отношение количества клеток, имеющих на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток) ≥ 20 показатели 4-летней ОВ при использовании комбинации пембролизумаб + ХТ достигли 28,6 % [56, 57]. Применение пембролизумаба в качестве монотерапии также позволило улучшить показатели 4-летней ОВ по сравнению с терапией в режиме EXTREME. При этом максимальные различия были достигнуты в подгруппах пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (CPS ≥ 20): данный показатель составил 21,6 % при использовании пембролизумаба и 8 % — при использовании режима EXTREME. Таким образом, применение пембролизумаба в качестве монотерапии и в комбинации с препаратом платины и 5-FU является наиболее эффективной схемой лекарственного лечения 1-й линии при рецидивном/метастатическом ПРГШ, которая включена в отечественные и зарубежные клинические рекомендации.

В связи с эффективностью иммунотерапии пембролизумабом в настоящее время проводятся дополнительные клинические исследования, посвященные сравнению результативности комбинации этого препарата с ЛТ и ХТ, а также использованию пембролизумаба в комбинации с другими агентами: ингибиторами киназы рецептора колониестимулирующего фактора, ингибиторами гистондеацетилазы, онколитическими вирусами.

Кроме того, последовательно изучались другие иммунотерапевтические препараты, такие как атезолизу-

маб [58], мотелимод и ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1) навоксимод и эпакадостат. Фермент IDO1 играет иммуносупрессивную роль в иммунном микроокружении опухоли [59]. Ингибиторы IDO1 могут восстанавливать функцию Т-лимфоцитов, что приводит к повышению иммуногенности микроокружения опухоли [60]. В ходе клинического исследования I фазы навоксимод показал хорошую эффективность у 36 % пациентов [61]. Исследование KEYNOTE-037 также продемонстрировало, что комбинация эпакадостата с пембролизумабом обладает хорошим противоопухолевым эффектом [62].

Также в настоящее время проводятся исследования иммунотерапии агонистами низкомолекулярных рецепторов, таких как CD137 иммуноглобулин 2 (IgG2) и толл-подобный рецептор 8 (TLR8).

Благодаря иммунотерапии в последние годы удалось значительно улучшить показатели выживаемости пациентов с рецидивным и метастатическим ПРГШ. Комбинация иммунотерапии с различными противоопухолевыми препаратами позволяет ожидать еще больших успехов в лечении больных данной группы. Определение маркеров-предикторов ответа на иммунотерапию является крайне важной и актуальной задачей. Лиганд PD-1 (PD-L1) был изучен как потенциальный биомаркер в исследованиях CheckMate 141, KEYNOTE-040 и KEYNOTE-048 [63, 64]. Кроме того, новой мишенью иммунотерапии ПРГШ (преимущественно ПРП) может стать ВПЧ в клетках опухоли, что повысит эффективность лечения.

Эффективность иммунотерапии при плоскоклеточном раке головы и шеи, ассоциированном с вирусом папилломы человека

При ВПЧ-положительных опухолях (преимущественно ПРП) отмечается высокий процент инфильтрации опухоли иммунными клетками, что способствует лучшему противоопухолевому ответу на лечение [65]. Существует мнение, что ВПЧ-отрицательные опухоли характеризуются относительно более низким иммунным ответом. Следовательно, влияние связи ПРГШ с ВПЧ на эффективность иммунотерапии может иметь большое клиническое и прогностическое значение [66, 67].

В исследованиях KEYNOTE оценивалась подгруппа пациентов с ВПЧ-положительными опухолями, получавших пембролизумаб, для выявления взаимосвязи ВПЧ-статуса опухоли и эффективности ответа на иммунотерапию. В KEYNOTE-012 у больных с ВПЧ-положительным статусом наблюдались более высокие частота ответа на пембролизумаб, выживаемость без прогрессирования в фазе Ib (4 мес по сравнению с 2 мес у больных с ВПЧ-отрицательным статусом) и частота объективного ответа (в 2 раза выше) (32 % против 14 %) [68]. По данным исследования KEYNOTE-055,

медианы ОВ и выживаемости без прогрессирования были сопоставимы в группах независимо от ВПЧ-статуса: 6-месячная ОВ в общей группе составила 59 %. При подгрупповом анализе наилучшие результаты 6-месячной ОВ отмечены в группе ВПЧ-положительных опухолей (75 %), в то время как при ВПЧ-отрицательных опухолях данный показатель составил 55 % [69, 70].

Эти результаты были подтверждены исследованием KEYNOTE-055. Несмотря на сопоставимые частоту объективного ответа и выживаемость без прогрессирования в двух группах, показатели ОВ у пациентов с ВПЧ-положительным статусом оказались несколько выше [69, 70]. Также в исследовании CheckMate 141 при подгрупповом анализе группа ниволумаба продемонстрировала лучшие показатели ОВ при ВПЧ-положительных опухолях по сравнению с группой стандартной терапии: медиана ОВ составила 9,1 и 4,4 мес соответственно (ОР 0,56; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,99). При ВПЧ-отрицательных опухолях медианы ОВ в этих группах оказались равными 7,5 и 5,8 мес соответственно (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,42–0,25) [49].

Подгрупповой анализ показателей ОВ в зависимости от ВПЧ-статуса в исследовании KEYNOTE-048 продемонстрировал, что достоверные различия ОВ (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,67–0,99) между группами монотерапии пембролизумабом и стандартной терапии в режиме EXTREME достигнуты только у пациентов с ВПЧ-отрицательными опухолями (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,67–0,99). Максимальная польза от назначения монотерапии пембролизумабом отмечена у пациентов с ВПЧ-отрицательным статусом при наличии гиперэкспрессии PD-L1 (CPS ≥ 20) (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,42–0,77). Результаты исследования KEYNOTE-048, показавшие большую эффективность монотерапии пембролизумабом у пациентов с ВПЧ-отрицательными опухолями, коррелируют с ранее приведенными данными исследования KEYNOTE-040, в котором этот препарат назначали больным, ранее получавшим платиносодержащую ХТ. Интересно, что комбинированный режим пембролизумаб + ХТ оказался эффективнее режима EXTREME по показателям ОВ независимо от ВПЧ-статуса в общей популяции пациентов, без учета экспрессии PD-L1: ОР при ВПЧ-положительном статусе – 0,56 (0,36–0,87), при ВПЧ-отрицательном статусе – 0,76 (0,62–0,94). Во всех оцениваемых группах (общая популяция, пациенты с CPS ≥ 20 , пациенты с CPS ≥ 1) различия в показателях ОВ между комбинациями лечения (пембролизумаб + ХТ и цетуксимаб + ХТ) были достоверны, но максимальные различия зафиксированы у пациентов с ВПЧ-позитивными опухолями [56]. Таким образом, прослеживается тенденция к большей эффективности монотерапии пембролизумабом при ВПЧ-отрицательном ПРР и комбинации пембролизумаб + ХТ при ВПЧ-положительном ПРР.

Различия в эффективности монотерапии пембролизумабом и комбинированной терапии (пембролизумаб + ХТ), по-видимому, можно объяснить молекулярными особенностями и своеобразием микроокружения ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных опухолей. Ранее было показано, что ВПЧ-отрицательный ПРГШ ассоциирован с высоким уровнем мутаций [71], а ВПЧ-положительный – с низким уровнем мутаций. Таким образом, при ВПЧ-отрицательном статусе опухоли являются более иммуногенными, что способствует их лучшему распознаванию клетками иммунной системы. При этом для ВПЧ-положительного ПРГШ характерна более частая встречаемость экспрессии PD-L1, наличие которой в большинстве злокачественных опухолей (например, в немелкоклеточном раке легкого, меланоме) служит фактором неблагоприятного прогноза, а при ПРГШ, напротив, определяет более благоприятный прогноз [72]. Возможно, при использовании комбинированного режима терапии (пембролизумаб + ХТ) классические цитостатики и оказываемые ими противоопухолевые эффекты повышают иммуногенность ВПЧ-положительных опухолей, за счет чего увеличивается эффективность пембролизумаба и данной комбинации в целом.

Метаанализ, включающий 11 исследований, показал, что у пациентов с ВПЧ-положительным ПРГШ в 1,29 раза лучше ответ на терапию (ОР 1,29; 95 % ДИ 0,85–1,96;) и в 2 раза выше показатели выживаемости по сравнению с больными с ВПЧ-отрицательными опухолями (11,5 мес против 6,3 мес) [73]. Результаты анализа эффективности применения иммунотерапии и выживаемости пациентов на основе данных наиболее крупных исследований в зависимости от ВПЧ-статуса представлены на рис. 1 и 2.

Таким образом, более благоприятный прогноз при ВПЧ-положительном ПРР может быть обусловлен лучшей эффективностью иммунотерапии.

Несмотря на полученные данные, определение ВПЧ-статуса с целью выбора варианта иммунотерапии при ПРГШ на сегодняшний день не является решающим фактором, поскольку наиболее точным предиктором ответа на лечение остается уровень экспрессии PD-L1 (значение CPS).

Заключение

Иммунотерапия открыла новую эру в лечении рецидивного и метастатического ПРГШ. В настоящее время применение ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 как в монорежиме, так и в комбинации с ХТ позволяет значительно улучшить 4-летнюю выживаемость пациентов с 4,5 до 28,6 % (по данным исследования KEYNOTE-048), что подтверждают результаты дальнейших наблюдений: ОВ пациентов группы пембролизумаба с ХТ выше по сравнению с группой терапии в режиме EXTREME (23,9 % против 6,4 %

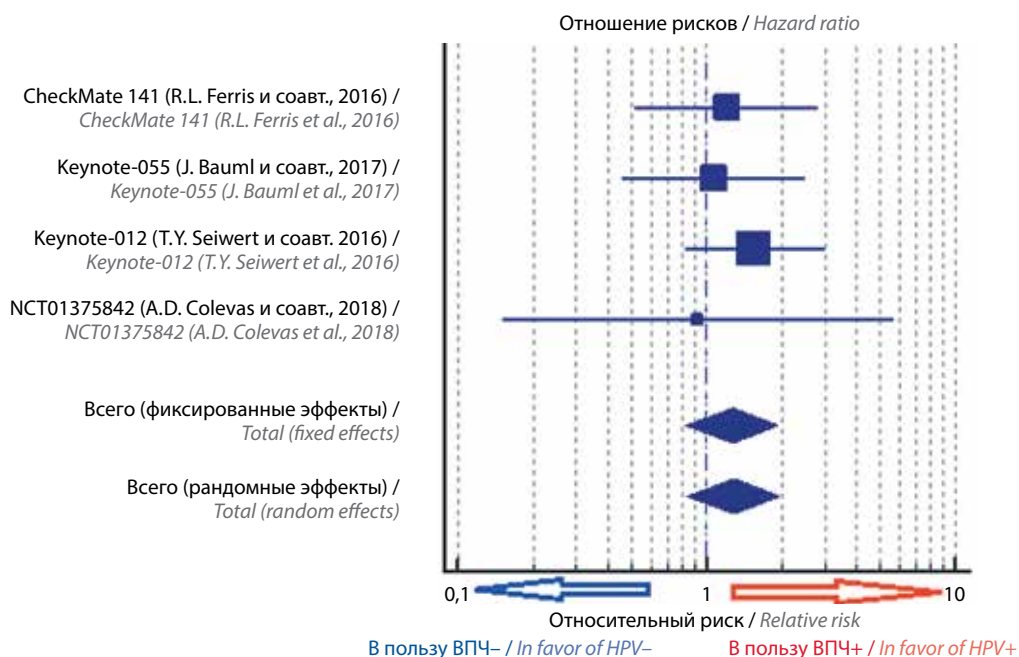


Рис. 1. Результаты анализа эффективности применения иммунотерапии и выживаемости пациентов с положительным статусом вируса папилломы человека

Fig. 1. Results of analysis of effectiveness of immunotherapy and survival in patients with positive status of human papilloma virus

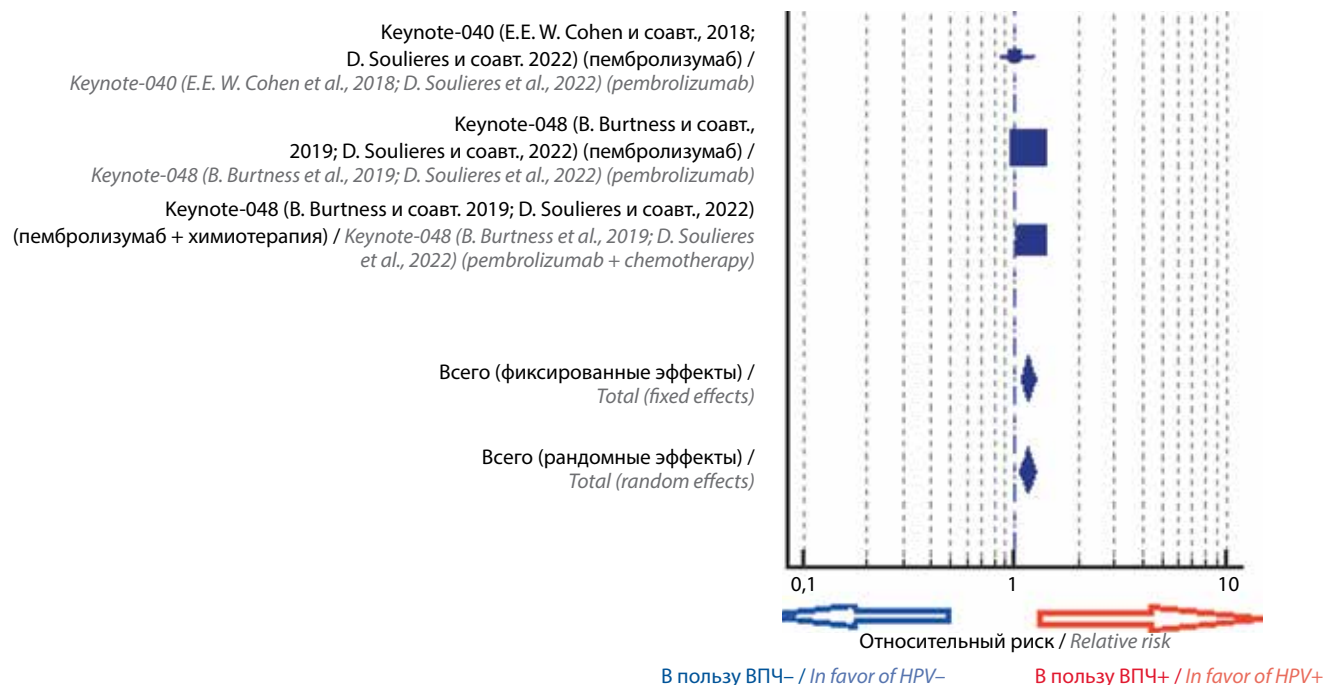


Рис. 2. Результаты выживаемости пациентов в зависимости от статуса вируса папилломы человека

Fig. 2. Patient survival depending on the status of human papilloma virus infection

при CPS ≥ 20 ; 18,2 % против 4,3 % при CPS ≥ 1 и 16 % против 5,2 % в общей группе).

В настоящее время проводятся клинические исследования эффективности иммунотерапии в сочетании с традиционной ЛТ, ХТ и другими ингибиторами

контрольных точек иммунного ответа. Развитие иммунотерапии и понимание роли предикторов ответа на терапию позволяют разработать новые варианты лечения рецидивного/метастатического ПРГШ с целью максимального улучшения показателей выживаемости больных.

Пациенты с ВПЧ-положительными опухолями имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с ВПЧ-отрицательными опухолями, что обусловлено лучшим ответом на лечение: классическую ХТ и таргетную терапию цетуксимабом. Исследования подтвердили более высокие уровни инфильтрации опухоли иммунными клетками, экспрессии PD-1, PD-L1 и других иммунных контрольных точек в ВПЧ-положительных опухолях, что повышает вероятность эффективности иммунотерапии.

В исследованиях KEYNOTE-012 и KEYNOTE-055 у пациентов с положительным ВПЧ-статусом отмечен лучший ответ на терапию пембролизумабом. Показанная эффективность применения иммунотерапии при ВПЧ-ассоциированных опухолях дала начало изучению применения иммунотерапии в комбинации

с новыми иммуномодулирующими вакцинами, ингибиторами киназы рецептора колониестимулирующего фактора, ингибиторами гистондеацетилазы, онколитическими вирусами и другими агентами.

Таким образом, ВПЧ-положительные опухоли представляют особую группу интереса для применения иммунотерапии. Однако некоторые исследования не выявили значительных преимуществ такого лечения у пациентов с ВПЧ-положительным ПРГШ, поэтому необходимо дальнейшее изучение предикторов эффективности иммунного ответа. Исследования иммунной системы и иммунного микроокружения, потенциальных иммунных мишеней в ВПЧ-положительных опухолях могут дать новую теоретическую основу для подбора индивидуальной эффективной схемы иммунотерапии пациентов с ВПЧ-ассоциированными опухолями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Sanjose S., Quint W.G., Alemany L. et al. Human papilloma-virus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1048–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8
2. 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
3. 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
4. Gillison M.L., Broutian T., Pickard R.K. et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA* 2012;307(7):693–703. DOI: 10.1001/jama.2012.101
5. Mehanna H., Beech T., Nicholson T. et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer – systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35(5):747–55. DOI: 10.1002/hed.22015
6. Marklund L., Holzhauser S., de Flon C. et al. Survival of patients with oropharyngeal squamous cell carcinomas (OPSCC) in relation to TNM 8 – risk of incorrect downstaging of HPV-mediated non-tonsillar, non-base of tongue carcinomas. *Eur J Cancer* 2020;139:192–200. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.08.003
7. Gillison M.L., Koch W.M., Capone R.B. et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709–20. DOI: 10.1093/jnci/92.9.709
8. Amin M., Edge S., Greene F. et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edn. New York: Springer, 2017.
9. Masterson L., Moualed D., Liu Z.W. et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer* 2014;50(15):2636–48. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.07.001
10. Economopoulou P., Kotsantis I., Psyrri A. Special issue about head and neck cancers: HPV positive cancers. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3388. DOI: 10.3390/ijms21093388
11. Gillison M.L., Trotti A.M., Harris J. et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393(10166):40–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32779-x
12. Liu C., Mann D., Sinha U.K., Kokot N.C. The molecular mechanisms of increased radiosensitivity of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): an extensive review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;47(1):59. DOI: 10.1186/s40463-018-0302-y
13. Ang K.K., Harris J., Wheeler R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217
14. Posner M.R., Lorch J.H., Goloubeva O. et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011;22(5):1071–7. DOI: 10.1093/annonc/mdr006
15. Roselló À., Albuquerque R., Roselló-Lladrés X. et al. Transoral robotic surgery vs open surgery in head and neck cancer. A systematic review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25(5):e599–607. DOI: 10.4317/medoral.23632
16. Economopoulou P., De Bree R., Kotsantis I., Psyrri A. Diagnostic tumor markers in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in the clinical setting. *Front Oncol* 2019;9:827. DOI: 10.3389/fonc.2019.00827
17. Bossi P., Miceli R., Benasso M. et al. Impact of treatment expertise on the outcome of patients with head and neck cancer treated within 6 randomized trials. *Head Neck* 2018;40(12):2648–56. DOI: 10.1002/hed.25389
18. Stutz P., Wouters K., Kiyota N. et al. Weekly low-dose versus three-weekly high-dose cisplatin for concurrent chemoradiation in locoregionally advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Oncologist* 2017;22(9):1056–66. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0015
19. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656
20. Mehanna H., Robinson M., Hartley A. et al. On behalf of the de-escalate hpv trial group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus – positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10166):51–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1
21. Gleber-Netto F.O., Rao X., Guo T. et al. Variations in HPV function are associated with survival in squamous cell carcinoma. *JCI Insight* 2019;4(1):e124762. DOI: 10.1172/jci.insight.124762

22. Brennan S., Baird A.M., O'Regan E., Sheils O. The role of human papilloma virus in dictating outcomes in head and neck squamous cell carcinoma. *Front Mol Biosci* 2021;8:677900. DOI: 10.3389/fmolb.2021.677900
23. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129
24. Reder H., Wagner S., Gamberdinger U. et al. Genetic alterations in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma of patients with treatment failure. *Oral Oncol* 2019;93:59–65. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.04.013
25. Harbison R.A., Kubik M., Konnick E.Q. et al. The mutational landscape of recurrent *versus* nonrecurrent human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *JCI Insight* 2018;3(14):e99327. DOI: 10.1172/jci.insight.99327
26. Isaacsson Velho P.H., Castro G., Chung C.H. Targeting the PI3K pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:123–8. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.123
27. Lechien J.R., Seminerio I., Descamps G. et al. Impact of HPV infection on the immune system in oropharyngeal and non-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review. *Cells* 2019;8(9):1061. DOI: 10.3390/cells8091061
28. Turksma A.W., Bontkes H.J., van den Heuvel H. et al. Effector memory T-cell frequencies in relation to tumour stage, location and HPV status in HNSCC patients. *Oral Dis* 2013;19(6):577–84. DOI: 10.1111/odi.12037
29. Kareer R., Ahuja S., Chaudhary N., Arora R. Association of PD-L1 and p16 expression with clinicopathological parameters in oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2023;241:154266. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154266
30. Machiels J.P., René Leemans C., Golusinski W. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462–75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
31. Mandal R., Şenbabaoglu Y., Desrichard A. et al. The Head and Neck Cancer Immune Landscape and its Immunotherapeutic Implications. *JCI Insight* 2016;1(17):e89829. DOI: 10.1172/jci.insight.89829
32. Wang Y., Xu Y., Hua Q. et al. Novel prognostic model based on immune signature for head and neck squamous cell carcinoma. *BioMed Res Int* 2020;2020:4725314. DOI: 10.1155/2020/4725314
33. Zhang F., Liu Y., Yang Y., Yang K. Development and Validation of a fourteen-innate immunity-related gene pairs signature for predicting prognosis head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2020;20(1):1015. DOI: 10.1186/s12885-020-07489-7
34. Varilla V., Atienza J., Dasanu C.A. Immune alterations and immunotherapy prospects in head and neck cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(9):1241–56. DOI: 10.1517/14712598.2013.810716
35. Wang H., Zhao Q., Zhang Y. et al. Immunotherapy advances in locally advanced and recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma and its relationship with human papillomavirus. *Front Immunol* 2021;12:652054. DOI: 10.3389/fimmu.2021.652054
36. Clancy K., Hamill C.S., O'Neill W.Q. et al. Impact of p16 status and anatomical site in anti-PD-1 immunotherapy-treated recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma patients. *Cancers (Basel)* 2021;13(19):4861. DOI: 10.3390/cancers13194861
37. Kanaan H., Kourie H.R., Awada A.H. Are virus-induced cancers more sensitive to checkpoint inhibitors? *Future Oncol* 2016;12(23):2665–8. DOI: 10.2217/fon-2016-028
38. Näsman A., Romanitan M., Nordfors C. et al. Tumor infiltrating CD8+ and Foxp3+ lymphocytes correlate to clinical outcome and human papillomavirus (HPV) status in tonsillar cancer. *PLoS One* 2012;7(6):e38711. DOI: 10.1371/journal.pone.0038711
39. Green V.L., Michno A., Stafford N.D., Greenman J. Increased prevalence of tumour infiltrating immune cells in oropharyngeal tumours in comparison to other subsites: relationship to peripheral immunity. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(5):863–73. DOI: 10.1007/s00262-013-1395-9
40. Matlung S.E., Wilhelmina van Kempen P.M., Bovenschen N. et al. Differences in T-cell infiltrates and survival between HPV+ and HPV– oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Future Sci OA* 2016;2(1):Fso88. DOI: 10.4155/fso.15.88
41. Welters M.J.P., Ma W., Santegoets S. et al. Intratumoral HPV16-specific T cells constitute a type i-oriented tumor microenvironment to improve survival in HPV16-driven oropharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24(3):634–47. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2140
42. Heusinkveld M., Goedemans R., Briet R.J. et al. Systemic and local human papillomavirus 16-specific T-cell immunity in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer* 2012;131(2):E74–85. DOI: 10.1002/ijc.26497
43. Wood O., Woo J., Seumois G. et al. Gene expression analysis of TIL rich HPV-driven head and neck tumors reveals a distinct B-cell signature when compared to HPV independent tumors. *Oncotarget* 2016;7(35):56781–97. DOI: 10.18632/oncotarget.10788
44. Schoenfeld J.D., Gjini E., Rodig S.J. et al. Evaluating the PD-1 axis and immune effector cell infiltration in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(1):137–45. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.002
45. Oliveira-Costa J.P., de Carvalho A.F., da Silveira G.G. et al. Gene expression patterns through oral squamous cell carcinoma development: PD-L1 expression in primary tumor and circulating tumor cells. *Oncotarget* 2015;6(25):20902–20. DOI: 10.18632/oncotarget.3939
46. Lyford-Pike S., Peng S., Young G.D. et al. Evidence for a Role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013;73(6):1733–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2384
47. Green S.E., McCusker M.G., Mehra R. Emerging immune checkpoint inhibitors for the treatment of head and neck cancers. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020;25(4):501–14. DOI: 10.1080/14728214.2020.1852215
48. Sunshine J., Taube J.M. PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2015;23:32–8. DOI: 10.1016/j.coph.2015.05.011
49. Ferris R.L., Blumenschein G., Fayette J. et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
50. Gulley J.L., Repasky E.A., Wood L.S., Butterfield L.H. Highlights of the 31st Annual Meeting of the Society for Immunotherapy of Cancer (Site), 2016. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):55. DOI: 10.1186/s40425-017-0262-1
51. Adusumilli P.S., Cha E., Cornfeld M. et al. New cancer immunotherapy agents in development: a report from an associated program of the 31st annual meeting of the Society for Immunotherapy of Cancer, 2016. *J Immunother Cancer* 2017;5:50. DOI: 10.1186/s40425-017-0253-2
52. Massarelli E., William W., Johnson F. et al. Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(1):67–73. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4051
53. Seiwert T.Y., Burtneß B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3
54. Cohen E.E.W., Soulières D., Le Tourneau C. et al. Pembrolizumab *versus* methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10167):156–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8

55. Soulieres D., Harrington K.J., Le Tourneau C. et al. Pembrolizumab (pembro) vs standard-of-care (SOC) in previously treated recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 6-year follow-up of KEYNOTE-040. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl_7):S295–322. DOI: 10.1016/annonc/annonc1056
56. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy *versus* cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32591-7
57. Harrington K.J., Burtneß B., Greil R. et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of the phase III KEYNOTE-048 study. *JCO* 2023;41(4):790–802. DOI: 10.1200/JCO.21.02508.
58. Colevas A.D., Bahleda R., Braiteh F. et al. Safety and clinical activity of atezolizumab in head and neck cancer: results from a phase I trial. *Ann Oncol*. 2018;29(11):2247–53. DOI: 10.1093/annonc/mdy411
59. Prendergast G.C., Malachowski W.J., Mondal A. et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase and its therapeutic inhibition in cancer. *Int Rev Cell Mol Biol* 2018;336:175–203. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2017.07.004
60. Godin-Ethier J., Hanafi L.A., Piccirillo C.A., Lapointe R. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human cancers: clinical and immunologic perspectives. *Clin Cancer Res* 2011;17(22):6985–91. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1331
61. Nayak-Kapoor A., Hao Z., Sadek R. et al. Phase Ia study of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor navoximod (GDC-0919) in patients with recurrent advanced solid tumors. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):61. DOI: 10.1186/s40425-018-0351-9
62. Mitchell T.C., Hamid O., Smith D.C. et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: phase I results from a multicenter, open-label phase i/ii trial (ECHO-202/KEYNOTE-037). *J Clin Oncol* 2018;36(32):3223–30. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9602
63. Outh-Gauer S., Alt M., Le Tourneau C. et al. Immunotherapy in head and neck cancers: a new challenge for immunologists, pathologists and clinicians. *Cancer Treat Rev* 2018;65:54–64. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.02.008
64. Yearley J., Gibson C., Yu N. et al. PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(12):3158–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1761
65. Stanley M. HPV-immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer* 2010;5:19. DOI: 10.1186/1750-9378-5-19
66. Whiteside T.L. Immune responses to cancer: are they potential biomarkers of prognosis? *Front Oncol* 2013;3:107. DOI: 10.3389/fonc.2013.00107
67. Nguyen N., Bellile E., Thomas D. et al. Tumor infiltrating lymphocytes and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38(7):1074–84. DOI: 10.1002/hed.24406
68. Chow L.Q.M., Haddad R., Gupta S. et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3838–45. DOI: 10.1200/jco.2016.68.1478
69. Bauml J., Seiwert T.Y., Pfister D.G. et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: results from a single-arm, phase II study. *J Clin Oncol* 2017;35(14):1542–9. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.1524
70. Pfister D.G., Haddad R.I., Worden F.P. et al. Biomarkers predictive of response to pembrolizumab in head and neck cancer. *Cancer Med* 2023;12(6):6603–14. DOI: 10.1002/cam4.5434
71. Kumar B., Cordell K.G., Leeet J.S. al. EGFR, p16, HPV titer, Bcl-xL and p53, sex, and Smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *JCO* 2008;26(19):3128–37. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7662
72. Sato F., Ono T., Kawahara A. et al. Prognostic impact of p16 and PD-L1 expression in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma receiving a definitive treatment. *J Clin Pathol* 2019;72(8):542–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205818
73. Galvis M.M., Borges G.A., Oliveira T.B. et al. Immunotherapy improves efficacy and safety of patients with HPV positive and negative head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;150:102966. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102966

Вклад авторов

А.В. Игнатова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование;

Ю.В. Алымов: анализ полученных данных, редактирование.

Authors' contribution

A.V. Ignatova: article writing, reviewing publications on the topic of the article, analyzing the data obtained, editing;

Yu.V. Alymov: analysis of the received data, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.04.2024. **Принята к публикации:** 25.04.2024.

Article submitted: 04.04.2024. **Accepted for publication:** 25.04.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-49-55>

Диффузная срединная глиома ствола головного мозга: генетические особенности, сложности и перспективы лечения

А.М. Крянев¹, И.Д. Розанов¹, С.С. Лебедев^{1,2}, Д.Н. Греков^{1,2}, К.С. Титов^{1,3}, Т.А. Якушева^{1,3}, М.Х. Салпагаров¹

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

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

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

Контакты: Иван Дмитриевич Розанов oncolog.rozanov@yandex.ru

Диффузная срединная глиома головного мозга – редкая, но очень агрессивная и резистентная глиальная опухоль. Данная патология характеризуется невозможностью выполнения радикального хирургического лечения, радиорезистентностью, невосприимчивостью к лекарственной терапии, высокой детской заболеваемостью, низким качеством жизни пациентов, частым развитием осложнений в виде неврологического дефицита и неблагоприятным прогнозом. Отсутствие эффективной схемы лечения диффузной срединной глиомы головного мозга вызывает необходимость поиска альтернативных методов (терапия вирусами, иммунотерапия), однако данных по этой теме пока недостаточно, что требует ее дальнейшего изучения.

Ключевые слова: глиома, диффузная глиома, педиатрическая глиома, глиома ствола головного мозга, глиома моста головного мозга, глиома среднего мозга

Для цитирования: Крянев А.М., Розанов И.Д., Лебедев С.С. и др. Диффузная срединная глиома ствола головного мозга: генетические особенности, сложности и перспективы лечения. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):49–55.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-49-55>

Diffuse midline glioma of the brainstem: genetic features, complications and treatment prospects

A.M. Kryanov¹, I.D. Rozanov¹, S.S. Lebedev^{1,2}, D.N. Grekov^{1,2}, K.S. Titov^{1,3}, T.A. Yakusheva^{1,3}, M.Kh. Salpagarov¹

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

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

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

Contacts: Ivan Dmitrievich Rozanov oncolog.rozanov@yandex.ru

Diffuse midline glioma of the brain is a rare but very aggressive and resistant glial tumor. This pathology is characterized by impossibility of radical surgical treatment, radioresistance, resistance to drug treatment, high morbidity in children, low quality of life of the patients, frequent complications in the form of neurologic deficit, and unfavorable prognosis. The absence of effective treatment scheme for diffuse midline glioma requires identification of other methods (oncolytic virus therapy, immunotherapy) but there is not enough data on this topic leading to the necessity of its further investigation.

Keywords: glioma, diffuse glioma, pediatric glioma, brainstem glioma, pontine glioma, midbrain glioma

Для цитирования: Kryanov A.M., Rozanov I.D., Lebedev S.S. et al. Diffuse midline glioma of the brainstem: genetic features, complications and treatment prospects. Oukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(1):49–55. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-49-55>

Введение

Впервые диффузная глиома ствола (ДГС) головного мозга была описана в 1925 г. W. Harris. Сегодня проблема лечения и продолжительности жизни пациентов с данной патологией остается предметом дискуссий, а варианты терапии этого заболевания малоэффективны. Согласно Международной классификации онкологических заболеваний ДГС вошли в группу диффузных срединных глиом в связи со схожестью показателей выживаемости и ответа на терапию. Глиальные опухоли локализуются в среднем мозге, мосте или продолговатом мозге, что предполагает наличие симптомокомплексов, аналогичных этим новообразованиям [1–5]. В данную группу входят как доброкачественные глиомы, так и высокозлокачественные диффузные глиомы, характеризующиеся быстрым ростом, сложностью терапии и резистентностью к лекарственному лечению [3].

Частота встречаемости вариантов ДГС с высокими показателями общей выживаемости (более 2 лет) составляет менее 10 % случаев [6]. Такие опухоли чаще возникают у детей и молодых пациентов и характеризуются длительным проявлением симптоматики [7]. До 90 % ДГС содержат патогномоничную мутацию в генах *H3F3A* (до 65 % опухолей) и *HIST1H3B* (до 25 % опухолей) [8]. Современные клинические исследования в основном направлены на оценку лучевой (ЛТ) и/или химиотерапии (ХТ) с использованием новых агентов, таких как антиангиогенные факторы, ингибиторы рецепторов фактора роста, и иммунотерапии, показавших свою эффективность в биологических и доклинических исследованиях [9, 10].

Эпидемиология и молекулярно-генетические особенности диффузных срединных глиом

Диффузная срединная глиома — одна из наиболее злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Чаще всего она возникает в детском возрасте. Выявляемость данной патологии во всех возрастных группах составляет 6–7 случаев на 100 тыс. населения в год. Почти 60 % всех злокачественных опухолей головного мозга у детей представлено именно ДГС. В структуре летальности, связанной с опухолями головного мозга, данное заболевание составляет 14–16 % [6, 11].

Глиомы ствола головного мозга составляют около 12,5 % всех глиом ЦНС у детей до 14 лет и в 80 % случаев локализуются в области моста головного мозга. Средний возраст манифестации заболевания — 7 лет. Медиана выживаемости после установления диагноза «злокачественная диффузная глиома ствола головного мозга» не превышает 12 мес, и более чем за 30 лет наблюдения продолжительность жизни пациентов с такими новообразованиями остается неизменно низкой [12]. При этом, по некоторым оценкам, 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость во всех возрастных группах

составляет 42–44; 9–10; 4–4,5; 3–3,5 и 2,2 % соответственно, т.е. 90 % пациентов умирают в течение первых двух лет [13, 14].

Злокачественная ДГС развивается из стволовых клеток-предшественников олигодендроцитов. По некоторым данным, основным фактором активации онкогенеза являются мутации в гене *H3F3A* (K27, G34) и *HIST1H3B* (K27 в гистоне H3), что запускает инициализацию и рост опухолевой ткани. Выявлено, что опухоли с мутацией H3.3K27M почти полностью ограничены полушариями головного мозга и составляют 16,2 % от общего числа новообразований данной локализации, чаще всего расположенных в теменной и височной долях. Они развиваются преимущественно у подростков и молодых пациентов (медиана возраста — 15 лет) и характеризуются более высокими показателями общей выживаемости по сравнению с другими опухолями с мутантными вариантами гистона H3 (средний возраст — 18 мес; 2-летняя общая выживаемость — 27,3 %; $p < 0,0001$ по сравнению с опухолями с мутацией H3.3K27M; $p = 0,00209$ по сравнению с опухолями с мутацией H3.1H27M) [8, 15, 16]. Варианты мутации H3.3K27M распределены по всему среднему мозгу и мосту; они встречаются в 63 % диффузных внутренних понтиновых глиом и 59,7 % опухолей срединных структур, не связанных со стволом головного мозга. При всех локализациях эти мутации ассоциированы с низкими показателями выживаемости (общая выживаемость — 11 мес, 2-летняя общая выживаемость — 4,7 %). Мутация H3.1/3.2K27M чаще всего встречается в области моста головного мозга (21,4 % случаев). В основном опухоли с этой мутацией выявляются у детей и молодых пациентов (медиана возраста — 5 лет) и характеризуются значительно более высокими показателями общей выживаемости (медиана — 15 мес) по сравнению с опухолями с мутацией H3.3K27M. Многофакторный анализ, учитывающий мутации гистонов, возраст, выживаемость, пол, наличие мутации K27M в H3.3 и H3.1, продемонстрировал, что эти факторы независимо связаны с более низкими показателями выживаемости ($p < 0,0001$) [6, 15].

В злокачественных ДГС часто обнаруживаются повторяющиеся мутации *PIK3CA*, *TP53*, *PDGFRA*, *BRAF*, *HIST1H3B*, обуславливающие рост и развитие опухоли, резистентность к лечению и теоретически являющиеся терапевтической мишенью. Мутация pK27-M в гистоне H3 наиболее часто встречается в клетках опухолей, расположенных в стволе головного мозга, преимущественно у детей (80 % случаев). Миссенс-мутация ACVR1 (ALK2) обнаруживается в 31 % случаев и достоверно связана с более молодым возрастом пациентов, большей медианой выживаемости и наличием мутаций pK27-M, *PIK3CA* или *PIK3R1*. Клонально активирующая мутация ACVR1 является онкогенным фактором и вызывает рост злокачественной ДГС [17].

Слияние генов, включающее киназный домен каждого из трех генов рецептора нейротрофина (NTRK), особенно часто обнаруживаемое в опухолях младенцев, встречается в 69 % случаев этих опухолей и активирует передачу сигналов RTK/RAS [17, 18]. К частым мутациям в клетках злокачественной ДГС, способствующим прогрессированию опухоли, наряду с K-27M относят мутации в рецепторных тирозинкиназах (рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), фактора роста фибробластов (FGFR)), сигнальном пути WNT (вызывает чрезмерную пролиферацию атипических клеток на фоне повышения В-катенина), гене *TP53* (приводит к повышенной нестабильности ДНК, связана с увеличением резистентности к ХТ, обнаруживается в 75 % случаев). Также могут сверхэкспрессироваться и амплифицироваться транскрипционный фактор MYCN и его белок-мишень PVT1, что приводит к прогрессированию и рецидивированию опухоли. Большую роль в формировании и развитии злокачественной ДГС независимо от наличия мутации K27 в гистоне H3 играет также аномальная передача сигналов Hedgehog [16, 19, 20].

Мутация K27-M в клетках глиальных опухолей возникает вследствие замены аминокислоты лизин 27 на метионин в вариантах гистона H3. Открытие данной мутации привело к изменению классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения: опухоли с мутацией K27-M выделены в отдельную группу — злокачественные срединные глиомы. Для определения прогноза лечения злокачественных глиом необходимы молекулярно-генетические исследования и выявление наличия мутации K27-M. В опухолях с мутацией K27-M наблюдается не только замена H3, но и гиперэкспрессия белка EZH и мутация EGFR. Названные генетические нарушения могут привести к потере метилирования H3, что способствует онкогенезу множества опухолей ЦНС. Точная роль мутации K27-M в гистоне H3 до сих пор до конца неизвестна, однако ее наличие достоверно связано с худшим прогнозом — меньшей медианой выживаемости пациентов. При этом опухоли с мутациями в H3.3 характеризуются худшим прогнозом по сравнению с опухолями с мутациями в H3.1. Пациенты со злокачественными ДГС и мутацией K27-M в гистоне H3, у которых опухоль располагается в проекции таламуса, имеют лучшие показатели выживаемости, чем те, у которых глиома находится в области ствола или спинного мозга [8, 16, 19, 21].

Хирургическое лечение диффузных срединных глиом

Неблагоприятный прогноз при злокачественных ДГС независимо от результатов гистологического исследования в течение многих лет являлся основанием для отказа от проведения хирургического вмешательства в любом объеме [22]. В связи с глубинной локали-

зацией опухоли эффективное оперативное лечение данных опухолей не представляется возможным. В редких случаях краевого расположения новообразования можно провести стереотаксическую биопсию для подтверждения диагноза и определения молекулярно-генетического статуса опухоли, однако данная манипуляция в большинстве случаев неблагоприятно влияет на качество жизни пациентов, хотя прямой ее корреляции с показателями выживаемости не выявлено [14, 22–24].

В настоящее время с учетом новых возможностей определения генетического статуса опухоли, важного для прогнозирования результатов лечения, нейрохирургическое сообщество склоняется к необходимости выполнения в рутинной клинической практике биопсии при злокачественных ДГС. Возможность безопасного и малоинвазивного получения материала является определяющим фактором. Использование робот-ассистированных технологий при стереотаксической биопсии демонстрирует высокий уровень безопасности [24]. В ходе ретроспективного обзора 22 случаев стереотаксической биопсии злокачественной ДГС отмечено развитие временных неврологических нарушений у 15 пациентов, при этом летальных исходов не было. Проведение биопсии отрицательно не влияло на результаты терапии; медиана общей выживаемости составила $10,4 \pm 3,8$ мес [24].

Лучевая терапия диффузных срединных глиом

Наиболее эффективным методом лечения злокачественной глиомы ствола головного мозга с учетом невозможности и нецелесообразности тотальной хирургической резекции является ЛТ (терапия направленным ионизирующим излучением высокой мощности). Стандартный подход в ЛТ ДГС — конвенциональное фракционирование до суммарной очаговой дозы (СОД) 54–60 Гр с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2 Гр за фракцию в течение 5–6 нед [6, 25]. По данным разных авторов, общая выживаемость при таком подходе не изменилась за последние 20 лет и составляет от 11,5 до 15 мес. С учетом крайне неблагоприятного прогноза исследованы различные подходы к ЛТ, включающие использование как гиперфракционированного (облучение области злокачественной опухоли с захватом здоровых тканей, 6-дневный курс, РОД 1,17 Гр 2 раза в день до СОД 70,2), так и гипофракционированного (РОД 3 Гр, 5-дневные курсы до СОД 39 Гр, обеспечивает медиану выживаемости до 7,8 мес) режимов. При первом подходе медиана выживаемости достигает 7,8 мес, во втором — 8 мес [11].

Повторное облучение является относительно новым методом лечения пациентов с ДГС. Такой подход может облегчить симптомы и улучшить прогноз, хотя и не является радикальным решением проблемы, а представляет собой, скорее, вариант паллиативного

лечения. Повторное облучение может быть вариантом выбора при прогрессировании заболевания, хотя в редких случаях оно приводит к увеличению риска развития неврологической токсичности [26]. Сегодня есть несколько исследований, посвященных этому методу лечения, но сделать окончательный вывод о результатах повторного облучения сложно из-за небольшого числа пациентов, включенных в анализ. Первым и единственным проспективным исследованием было исследование I/II фазы, проведенное с целью определения оптимальной дозы повторного облучения для пациентов с ДГС. Оценены 3 режима лечения 12 пациентов: РОД 24 Гр в 12 фракциях; 26,4 Гр в 12 фракциях и 30,8 Гр в 14 фракциях. Режим РОД 24 Гр в 12 фракциях был предпочтительным с учетом его профиля безопасности и эффективности. Клиническое улучшение наблюдалось у всех пациентов, кроме одного; качество жизни повысилось почти у 2/3 больных (снижение интенсивности и частоты головных болей, регрессия или отсутствие нарастания неврологического дефицита, умеренная токсичность или ее отсутствие) [27, 28].

Лекарственная терапия злокачественных диффузных срединных глиом

Получены хорошие результаты сочетания ЛТ и ХТ темозоломидом. При добавлении в день облучения темозоломида в дозе 75 мг/м² с последующим проведением 12 курсов адъювантной ХТ этим препаратом в дозе 75–100 мг/м² курсами по 21 дню с перерывом между курсами в 7 дней 9-месячная выживаемость пациентов со злокачественными ДГС составила 56 %, 1-летняя — 35 %, 2-летняя — 17 %, медиана общей выживаемости — 9,5 мес [29]. При этом можно добиться медианы выживаемости без прогрессирования в 7,5 мес [30].

В настоящее время нет разницы в стандартах лечения глиом головного мозга с мутацией H3K27-M и без нее. Поэтому при прогрессировании злокачественной ДГС используются те же лекарственные агенты, что и при прогрессировании любой глиомы высокой степени злокачественности [31]. Вариантом выбора при прогрессировании злокачественной ДГС является бевацизумаб — лекарственный препарат на основе антител к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). Также используются препараты из группы производных нитрозомочевины, к которым относятся ломустин, кармустин и фотемустин. Они обладают высокой липофильностью и, как следствие, проникают через гематоэнцефалический барьер. Возможно использование комбинации ломустина и бевацизумаба. Вариантом выбора при отсутствии эффективности предыдущих методов лечения может стать комбинация карбоплатина и иринотекана [32].

На фоне терапии (после хирургического лечения, ЛТ, ХТ) происходят изменения в клетках опухоли, которые можно охарактеризовать как гипермутацию.

Мутация *IDH1/2* характеризуется генетической поломкой, вызывающей избыточное накопление метаболита 2-гидроксигутарата, отвечающего за процессы метилирования ДНК. Подавление данной мутации алкилирующими агентами (ХТ) снижает пролиферативную активность клеток. Иммунофлуоресцентный анализ показал, что в опухолях с гипермутацией в гене *IDH* значительно больше SOX2+-, Ki67+-клеток по сравнению с опухолями с мутацией *IDH* дикого типа.

В опухолях с мутацией *IDH* гипермутация возникает независимо от изменений числа копий *CCND2*, что свидетельствует о наличии множества путей увеличения пролиферации стволоподобных неопластических клеток при возникновении рецидива после комплексной терапии. Увеличение количества пролиферирующих стволоподобных неопластических клеток в опухолях с мутацией *IDH* связано со снижением показателей общей выживаемости. Генетические изменения на фоне лечения могут менять клетки злокачественной диффузной глиомы в сторону более пролиферативного фенотипа.

Отсутствие значимого клинического ответа на ХТ алкилирующими агентами (темозоломидом) у пациентов со злокачественными ДГС также связано с экспрессией O6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) [18, 33]. При аутопсии после комплексного лечения в клетках злокачественной ДГС обнаружена приобретенная повышенная передача сигналов MAPK в сигнальном пути фосфо-ERK1/2T202/Y204 (не выявлено при биопсии). Известно, что мутация гена *IDH* вызывает резистентность к ингибиторам EGFR и рецепторов тирозинкиназ [34].

Терапия ONC-201. ONC-201 — это селективный низкомолекулярный антагонист дофамина рецептора D2/3, первый в своем классе лиганд, индуцирующий апоптоз клеток, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL), соединение, индуцирующее TIC-10. Также при воздействии на мишень этот препарат активирует комплексный ответ на стресс ATF4/CHOP, вызывая гибель опухолевых клеток через путь TRAIL/DEATH 5, ингибирует окислительное фосфорилирование через p-тус и деактивирует передачу сигнала Akt/ERK в опухолевых клетках. Данные процессы вызывают апоптоз опухолевых клеток, антипролиферативный эффект и остановку клеточного цикла опухоли.

При использовании ONC-201 при злокачественных ДГС у детей и взрослых, перенесших ЛТ, с подтвержденным рецидивом медиана выживаемости без прогрессирования составила около 14 нед, медиана общей выживаемости — 17 нед. Также на фоне терапии этим препаратом отмечены случаи полной регрессии заболевания (по рентгенологическим данным). На данный момент проводятся исследования эффективности терапии ONC-201 после ЛТ у детей. Препарат показывает

удовлетворительную переносимость. Наблюдение 22 педиатрических пациентов показало, что средняя продолжительность лечения ONC-201 после ЛТ и до прогрессирования заболевания составила 20,6 нед, при этом выживаемость 5 (22,7 %) больных достигла 2 лет после установления диагноза [18, 33, 35]. Эффективность терапии глиом с мутацией H3K27-M наиболее высока при использовании химиотерапевтических агентов [31].

Таргетная терапия. Исследования показали, что применение эверолимуса увеличивает продолжительность жизни пациентов со злокачественными ДГС с мутациями EGFR (избыточной экспрессией EGFR). При таких мутациях основным aberrантным путем в клетках опухоли является сигнальный путь PIK3/AKT/mTOR. Мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) — белок серин/треонин-киназы, отвечающий за клеточный метаболизм и выживаемость. Ингибирование данного пути с помощью эверолимуса способно увеличивать показатели выживаемости пациентов со злокачественными ДГС до 20,47 мес [33].

С учетом наличия активирующей мутации ACRV1 у 31 % больных с такими опухолями проведены исследования комбинации вандетаниба и эверолимуса в мышинной модели. Получены данные о приемлемой переносимости этих препаратов и их умеренной токсичности. Отмечалось увеличение медианы выживаемости голых мышей с 38 (без лечения) до 60 дней [34, 36]. Назначение эверолимуса и вандетаниба 4 педиатрическим пациентам со злокачественными ДГС показало удовлетворительную переносимость (основной побочный эффект — развитие артериальной гипертензии), нарастание неврологической симптоматики на фоне лекарственной терапии, связанное с медленным прогрессированием заболевания. Лечение данными препаратами продолжалось от 2 до 6 мес и прекращалось на фоне ухудшения общего самочувствия пациентов. Продолжительность жизни больных варьировала от 9 до 20 мес [34].

Терапия онколитическими вирусами

Терапия злокачественных ДГС онколитическим аденовирусом DNX-2401 с введением препарата непосредственно в опухоль через заднюю ножку мозжечка на фоне ЛТ способна значительно увеличить медиану выживаемости (до 17,8 мес). Исследование 29 педиатрических пациентов показало уменьшение размеров опухоли у 9 больных. Частичный положительный ответ на лечение наблюдался у 3 пациентов, стабилизация заболевания — у 8. Однако терапия онколитическим аденовирусом DNX-2401 сопряжена с нарастанием токсичности. На фоне лечения зарегистрированы такие побочные эффекты, как утомляемость, общая слабость, головная боль, тошнота, рвота, усиление явлений гемии и тетрапареза [37].

В ходе клинического исследования онколитического вируса H-1PV *in vivo* выявлено поражение клеток злокачественной глиомы (как глиобластомы головного мозга, так и злокачественной ДГС). Стволоподобные клетки, зараженные вирусом H-1PV, способны предотвратить приживание клеток злокачественной ДГС в мышинной модели. В 2011 г. начато исследование I фазы вируса H-1PV у пациентов с рецидивирующей злокачественной глиобластомой. Оно продолжается до сих пор и уже подтвердило клиническую безопасность такого лечения людей при внутриопухолевом и внутривенном введениях вируса [38].

Благодаря способности мезенхимальных стволовых клеток мигрировать в злокачественную опухоль они являются переносчиками противоопухолевых агентов. Стволовые клетки могут проникать через гематоэнцефалический барьер и достигать тканей головного мозга. Внедрение онколитических вирусов в стволовые клетки и последующий их перенос в ткань злокачественной ДГС обеспечивают распространение вируса по всей площади опухоли.

Данный метод лечения злокачественных ДГС является перспективным и требует дальнейшего изучения [39].

Заключение

На сегодняшний день злокачественная ДГС с мутацией K27-M — редкая, но наиболее агрессивная и резистентная к любым видам терапии опухоль ЦНС человека, характеризующаяся плохим прогнозом и крайне низким качеством жизни пациентов, обусловленными неврологическим дефицитом. Данная патология возникает в основном в детском и молодом возрасте, что представляет социальную проблему. Магнитно-резонансная томография остается основным методом верификации заболевания, однако с развитием диагностических технологий люмбальная пункция, биопсия и молекулярные исследования становятся все более предпочтительными вариантами, позволяющими определить молекулярные терапевтические мишени.

Сочетание ЛТ и ХТ в данном случае следует рассматривать как вариант сдерживания опухоли с учетом низких показателей выживаемости во всех возрастных и молекулярных группах ДГС головного мозга. Применение современных молекулярнообоснованных методов воздействия расширяет возможности лечения этого заболевания. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T), NK-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-NK) и онколитическими вирусами продемонстрировала свою эффективность, а изучение иммунных механизмов позволит получить новые данные, которые помогут повысить эффективность лечения ДГС.

Представленный обзор призван привлечь внимание медицинского сообщества на важность изучения

не только молекулярно-генетической составляющей опухоли, но и вариантов иммунных механизмов воздействия. Благодаря многообразию активирующих

мутаций в клетках ДГС возможен поиск путей решения проблем лечения и резистентности к терапии этой опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hargrave D., Bartels U., Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 2006;7(3):241–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70615-5
- Hennika T., Becher O.J. Diffuse Intrinsic pontine glioma: time for cautious optimism. *J Child Neurol* 2016;31(12):1377–85. DOI: 10.1177/0883073815601495
- Schroeder K.M., Hoeman C.M., Becher O.J. Children are not just little adults: recent advances in understanding of diffuse intrinsic pontine glioma biology. *Pediatr Res* 2014;75(1–2):205–9. DOI: 10.1038/pr.2013.194
- Tinkle C.L., Duncan E.C., Doubrovin M. et al. Evaluation of ¹¹C-methionine PET and anatomic MRI associations in diffuse intrinsic pontine glioma. *J Nucl Med* 2019;60(3):312–9. DOI: 10.2967/jnumed.118.212514
- Kossatz S., Carney B., Schweitzer M. et al. Biomarker-based PET imaging of diffuse Intrinsic pontine glioma in mouse models. *Cancer Res* 2017;77(8):2112–23. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2850
- Grimm S.A., Chamberlain M.C. Brainstem glioma: a review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(5):346. DOI: 10.1007/s11910-013-0346-3
- Pollack I.F., Agnihotri S., Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr* 2019;23(3):261–73. DOI: 10.3171/2018.10.PEDS18377
- Liu I., Jiang L., Samuelsson E.R. et al. The landscape of tumor cell states and spatial organization in H3-K27M mutant diffuse midline glioma across age and location. *Nat Genet* 2022;54(12):1881–94. DOI: 10.1038/s41588-022-01236-3
- Gwak H.-S., Park H.J. Developing chemotherapy for diffuse pontine intrinsic gliomas (DIPG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;120:111–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.10.013
- Hoffman L.M., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Colditz N. et al. Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG registries. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1963–72. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9308
- Miguel Llodes G., Medina Pérez V.M., Curto Simón B. et al. Epidemiology, diagnostic strategies, and therapeutic advances in diffuse midline glioma. *J Clin Med* 2023;12(16):5261. DOI: 10.3390/jcm12165261
- Gerstner E.R. MRI and PET: noninvasive tools to probe the biology of diffuse intrinsic pontine glioma. *J Nucl Med* 2017;8(8):1262–3. DOI: 10.2967/jnumed.117.192526
- Perrone M.G., Ruggiero A., Centonze A. et al. Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): breakthrough and clinical perspective. *Curr Med Chem* 2021;28(17):3287–317. DOI: 10.2174/0929867327666200806110206
- Robison N.J., Kieran M.W. Diffuse intrinsic pontine glioma: a reassessment. *J Neurooncol* 2014;119(1):7–15. DOI: 10.1007/s11060-014-1448-8
- Mackay A., Burford A., Carvalho D. et al. Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell* 2017;32(4):520–37.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.08.017
- Yu J.-R., LeRoy G., Bready D. et al. The H3K36me2 writer-reader dependency in H3K27M-DIPG. *Sci Adv* 2021;7(9):eabg7444. DOI: 10.1126/sciadv.abg7444
- Buczkowicz P., Hoeman C., Rakopoulos P. et al. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat Genet* 2014;46(5):451–6. DOI: 10.1038/ng.2936
- Majzner R.G., Ramakrishna S., Yeom K.W. et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature* 2022;603(7903):934–41. DOI: 10.1038/s41586-022-04489-4
- Kurdi N., Mokanszki A., Mehes G., Bedekovics J. Histone H3 K27 alterations in central nervous system tumours: challenges and alternative diagnostic approaches. *Mol Cell Probes* 2022;66:101876. DOI: 10.1016/j.mcp.2022.101876
- Wu G., Diaz A.K., Paugh B.S. et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet* 2014;46(5):444–50. DOI: 10.1038/ng.2938
- Chi A.S., Tarapore R.S., Hall M.D. et al. Pediatric and adult H3 K27M-mutant diffuse midline glioma treated with the selective DRD2 antagonist ONC201. *J Neurooncol* 2019;145(1):97–105. DOI: 10.1007/s11060-019-03271-3
- Carai A., Marcus H.J., Tisdall M., Aquilina K. Robot-assisted stereotactic biopsy of diffuse Intrinsic pontine glioma: a single-center experience. *World Neurosurg* 2017;101:584–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.02.088
- Morana G., Tortora D., Bottoni G. et al. Correlation of multimodal ¹⁸F-DOPA PET and conventional MRI with treatment response and survival in children with diffuse intrinsic pontine gliomas. *Theranostics* 2020;10(26):11881–91. DOI: 10.7150/thno.50598
- Wang Z.J., Rao L., Bhambhani K. et al. Diffuse intrinsic pontine glioma biopsy: a single institution experience. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):163–5. DOI: 10.1002/psc.25224
- Rashed W.M., Maher E., Adel M. et al. Pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? *Cancer Metastasis Rev* 2019;38(4):759–70. DOI: 10.1007/s10555-019-09824-2
- Baker S.J., Ellison D.W., Gutmann D.H. Pediatric gliomas as neurodevelopmental disorders. *Glia* 2016;64(6):879–95. DOI: 10.1002/glia.22945
- Hu X., Fang Y., Hui X. et al. Radiotherapy for diffuse brainstem glioma in children and young adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(6):CD010439. DOI: 10.1002/14651858.CD010439.pub2
- Kim H.J., Suh C.-O. Radiotherapy for diffuse intrinsic pontine glioma: insufficient but indispensable. *Brain Tumor Res Treat* 2023;11(2):79–85. DOI: 10.14791/btrt.2022.0041
- Reyes-Botero G., Laigle-Donadey F., Mokhtari K. et al. Temozolomide after radiotherapy in recurrent „low grade“ diffuse brainstem glioma in adults. *J Neurooncol* 2014;120(3):581–6. DOI: 10.1007/s11060-014-1589-9
- Rizzo D., Scalzone M., Ruggiero A. et al. Temozolomide in the treatment of newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: a broken promise? *J Chemother* 2015;27(2):106–10. DOI: 10.1179/1973947814Y.0000000228
- Wierzbicki K., Ravi K., Franson A. et al. Targeting and therapeutic monitoring of H3K27M-mutant glioma. *Curr Oncol Rep* 2020;22(2):19. DOI: 10.1007/s11912-020-0877-0

32. Розанов И.Д., Лебедев С.С., Греков и др. Лекарственная терапия глиобластомы головного мозга. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2023;12(5):65–70. DOI: 10.17116/onkolog20231205165
Rozanov I.D., Lebedev S.S., Grekov et al. Drug therapy of glioblastoma of the brain. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2023;12(5): 65–70. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20231205165
33. Warren K.E. Beyond the blood: brain barrier: the importance of central nervous system (CNS) pharmacokinetics for the treatment of CNS tumors, including diffuse intrinsic pontine glioma. Front Oncol 2018;8:239. DOI: 10.3389/fonc.2018.00239
34. Carvalho D.M., Richardson P.J., Olaciregui N. et al. Repurposing vandetanib plus everolimus for the treatment of ACVR1-mutant diffuse intrinsic pontine glioma. Cancer Discov 2022;12(2):416–31. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1201
35. Gardner S.L., Tarapore R.S., Allen J. et al. Phase I dose escalation and expansion trial of single agent ONC201 in pediatric diffuse midline gliomas following radiotherapy. Neurooncol Adv 2022;4(1):vdac143. DOI: 10.1093/oaajnl/vdac143
36. Flannery P.C., DeSisto J.A., Amani V. et al. Preclinical analysis of MTOR complex 1/2 inhibition in diffuse intrinsic pontine glioma. Oncol Rep 2018;39(2):455–64. DOI: 10.3892/or.2017.6122
37. Gállego Pérez-Larraya J., Garcia-Moure M., Labiano S.P. et al. Oncolytic DNX-2401 virus for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. N Engl J Med 2022;386(26):2471–81. DOI: 10.1056/NEJMoa2202028
38. Josupeit R., Bender S., Kern S. et al. Pediatric and Adult high-grade glioma stem cell culture models are permissive to lytic infection with parvovirus H-1. Viruses 2016;8(5):138. DOI: 10.3390/v8050138
39. Chastkofsky M.I., Pituch K.C., Katagi H. et al. Mesenchymal stem cells successfully deliver oncolytic virotherapy to diffuse intrinsic pontine glioma. Clin Cancer Res 2021;27(6):1766–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1499

Вклад авторов

А.М. Крянев, И.Д. Розанов: написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, обзор литературы по теме статьи; С.С. Лебедев, Д.Н. Греков, К.С. Титов, Т.А. Якушева, М.Х. Салпагаров: научное редактирование.

Authors' contribution

A.M. Kryanov, I.D. Rozanov: article writing, analysis and interpretation of data, review of the literature on the topic of the article; S.S. Lebedev, D.N. Grekov, K.S. Titov, T.A. Yakusheva, M.Kh. Salpagarov: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID authors

А.М. Крянев / A.M. Kryanov: <https://orcid.org/0000-0002-1505-2976>
И.Д. Розанов / I.D. Rozanov: <https://orcid.org/0000-0003-0626-5272>
С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>
Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>
К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
Т.А. Якушева / T.A. Yakusheva: <https://orcid.org/0009-0005-2715-3933>
М.Х. Салпагаров / M.Kh. Salpagarov: <https://orcid.org/0009-0002-1562-8944>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.04.2024. **Принята к публикации:** 06.05.2024.

Article submitted: 08.04.2024. **Accepted for publication:** 06.05.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-56-62>

Метахронный рак аберрантной струмы и щитовидной железы (клиническое наблюдение)

Д. В. Гаврилюк, Р. А. Зуков

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

Контакты: Дмитрий Владимирович Гаврилюк gavrilukdv@mail.ru

В статье описан клинический случай редкого сочетания рака щитовидной железы и аберрантной струмы. Необычная интраоперационная диагностика во время повторного хирургического вмешательства обусловлена метахронным характером возникновения первичных злокачественных опухолей. Сложность диагностики рассматриваемой сочетанной опухолевой патологии на передне-боковой поверхности шеи связана с крайне редким выявлением в клинической практике латеральной аберрантной струмы с малигнизацией, особенно на фоне рецидива заболевания с синхронными регионарными метастазами высокодифференцированного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: метахронный рак, аберрантная струма, рак щитовидной железы, метастазы папиллярной аденокарциномы

Для цитирования: Гаврилюк Д. В., Зуков Р. А. Метахронный рак аберрантной струмы и щитовидной железы (клиническое наблюдение). Опухоли головы и шеи 2024;14(1):56–62.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-56-62>

Metachronous carcinoma of aberrant struma and thyroid gland (clinical case)

D. V. Gavriluk, R. A. Zukov

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;
A. I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary; 16 1st Smolenskaya, Krasnoyarsk 660133, Russia

Contacts: Dmitry Vladimirovich Gavriluk gavrilukdv@mail.ru

A clinical case of a rare combination of thyroid cancer and aberrant struma is described. Unusual intraoperative diagnosis during reoperation is due to the metachronous nature of the occurrence of primary malignant tumors. The complexity of diagnosing the considered combined tumor pathology on the anterior-lateral surface of the neck is associated with the extremely rare detection of lateral aberrant struma with malignancy in clinical practice, especially against the background of recurrence of the disease with synchronous regional metastases of highly differentiated thyroid cancer.

Keywords: metachronous cancer, aberrant struma, thyroid cancer, papillary adenocarcinoma metastases

For citation: Gavriluk D. V., Zukov R. A. Metachronous carcinoma of aberrant struma and thyroid gland (clinical case). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(1):56–62. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-56-62>

Введение

Наиболее частой формой тиреоидной дисгенезии (48–61 % случаев) является тиреоидная эктопия (от греч. *ektopos* — смещенный) — смещение органа в соседние структуры в результате порока развития или травмы. Для обозначения этой патологии существуют

и другие термины, мало употребляемые в специальной литературе: 1) «аберрантный» (от лат. *aberrans* — блуждать и *aberrantis* — отклоняющийся от нормы) — отклоняющийся от нормального строения, расположения или состояния (данный термин в основном ассоциируется с нервно-сосудистой аномалией); 2) «дистопия»

(от греч. *dys* — нарушение, затруднение и *+ topos* — место) — расположение органа или ткани в необычном для них месте); 3) «аллотопия» (от греч. *allos* — иной и *topos* — место) — аномальное расположение органа, ткани, структуры; 4) «мальпозиция» (“malposition”) — неправильное расположение [1].

Гетеротопия, или эктопия ткани щитовидной железы (ЩЖ), — наличие нормальной по структуре тиреоидной ткани в необычном для нее месте (синоним — аберрантная тиреоидная ткань): от корня языка до супрастеральной выемки. Она возникает в результате дефекта опущения тиреоидной ткани в процессе эмбриогенеза или в случае ее дифференцировки в необычном месте. В аберрантной тиреоидной ткани возникают все известные варианты тиреоидной патологии (например, зоб корня языка, медиастинальные зобы, опухоли). Островки добавочной тиреоидной ткани также могут встречаться в брюшной полости и области малого таза. Островки нормальной тиреоидной ткани обнаруживаются в лимфатических узлах (ЛУ), главным образом узлах шеи [2, 3].

Распространенность эктопии ЩЖ составляет 1 случай на 100 тыс. человек без патологии эндокринных желез и 1 случай на 1000 пациентов с заболеваниями ЩЖ. При аутопсии у 7–10 % больных, умерших по разным причинам, выявлена эктопия тиреоидной ткани без каких-либо клинических проявлений. Кроме того, необычный очаг тиреоидной ткани может оказаться вариантом дистопии при условии, что он является единственной функционирующей тиреоидной тканью в организме [4].

У детей эктопия ЩЖ может длительное время не выявляться, причем более чем в 50 % случаев она диагностируется в возрасте до 18 лет. Частота эктопии среди всех вариантов дисгенезии варьирует от 30 до 70 %. Наиболее часто она выявляется в корне языка. В ходе ультразвукового исследования (УЗИ) у 26 % пациентов обнаруживается эктопия ткани ЩЖ различной локализации. При проведении сцинтиграфии в 42,4 % случаев диагностируют разные варианты эктопически расположенной ткани ЩЖ: в корне языка (80,6 % случаев), подъязычной области (16,2 % случаев). В 80–85 % случаев врожденный гипотиреоз обусловлен различными нарушениями органогенеза ЩЖ, причем эктопия вследствие преждевременного прекращения миграционного процесса встречается в 50–60 % наблюдений [5, 6].

Неувеличенные добавочные щитовидные железы обычно клинически никак не проявляются и не распознаются. В этих эмбриональных зачатках могут развиваться все патологические процессы, свойственные тиреоидной ткани (гиперплазия, опухоль). Гиперплазия эмбриональных зачатков ведет к возникновению аберрантного зоба, который встречается в виде одиночных или множественных образований различных локали-

заций и формы. Выделяют 2 вида эктопированного зоба: из эктопированной ЩЖ при отсутствии ее на обычном месте и из аберрантной тиреоидной ткани (добавочный зоб) при нормальном расположении ЩЖ. Источником рака из остатка щитовидно-язычного протока как самостоятельной нозологической формы является аберрантная тиреоидная ткань в остатках щитовидно-язычного протока или срединной кисты шеи [7, 8].

Аберрантная струма — это зоб в эктопированной ткани, расположенной по ходу эмбриональных зачатков ЩЖ от языка до средостения (из медиального зачатка) или вдоль основного сосудистого пучка шеи (из латеральных зачатков). Возникновение боковых добавочных щитовидных желез связано с нарушением слияния срединного и бокового зачатков ЩЖ. В практике большое значение также могут иметь дистопированные очаги ЩЖ на боковой поверхности шеи при условии отсутствия типичного расположения этой ткани. Иногда они располагаются внутри ЛУ по ходу сосудистого пучка шеи, в которых также могут развиваться метастазы рака ЩЖ (РЩЖ), хотя в большинстве случаев будут встречаться регионарные метастазы РЩЖ.

За латеральные аберрантные струмы нередко принимают метастазы высокодифференцированной фолликулярной аденокарциномы ЩЖ, имеющей аналогичное гистологическое строение. В связи с этим возникают затруднения в дифференциальной диагностике малигнизированной тиреоидной эктопии/дистопии и регионарных метастазов РЩЖ. Кроме того, нужно учитывать, что доброкачественные и злокачественные опухоли могут развиваться самостоятельно в аберрирующих железах, независимо от процесса, происходящего в ткани типичной по топографии ЩЖ [9].

Наличие метастазов в регионарных ЛУ при папиллярном РЩЖ может влиять на прогноз, поэтому максимально корректная их идентификация после выполнения лимфодиссекции является актуальной проблемой, что требует проведения дополнительных исследований.

Благодаря совершенствованию методов диагностики все больше карцином выявляются на ранних стадиях. Частота скрытого метастазирования, в том числе микрометастазирования, в регионарные ЛУ варьирует от 22,3 до 46,7 %. В ходе иммуногистохимического исследования установлено, что общее число пациентов со скрытыми метастазами РЩЖ составило 60 %, дополнительные очаги папиллярного рака в других ЛУ выявлены у 56,7 % больных [10].

Также представляет интерес возможность использования молекулярной классификации, позволяющей выделить типы злокачественных опухолей ЩЖ путем выявления нескольких молекулярных маркеров в цитологических препаратах. В целом профиль молекулярных маркеров метастазов рака существенным

образом не отличался от профиля первичных злокачественных узлов ЩЖ [11].

В ходе УЗИ для улучшения дооперационной диагностики регионарных метастазов по латеральной поверхности шеи желательно не только использовать обязательные стандартные критерии, но и обращать внимание на дополнительные критерии: наличие микрокальцинатов без дорсального стирания эхосигнала и крупных кальцинатов с дорсальным стиранием эхосигнала, двух метастазов на одном уровне, компрессии внутренней яремной вены, конгломератов узлов, инвазии метастатической опухоли в просвет сосуда или мышцу [12].

Представленное ниже клиническое наблюдение иллюстрирует дифференциальную диагностику метастатического рака аберрантной струмы из латерального зачатка.

Клиническое наблюдение

Пациентке 3., 55 лет, 24.04.2015 по месту жительства выполнено УЗИ ЩЖ. По его данным выявлена неоднородная структура левой доли ЩЖ за счет гетерогенного образования размерами $1,3 \times 1,5 \times 2,1$ см с четкими неровными контурами. По результатам тонкоигльной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) левой доли ЩЖ (№ 5590/91) выявлена картина, характерная для пролиферирующего зоба с лимфоматозным струмизмом, не исключается формирование папиллярной опухоли. Данные цитогаммы: пролиферирующие и дистрофические тиреоциты с признаками дисплазии и атипичии, наличие многоядерных клеток.

Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь I степени, риск 2. По данным эзофагогастродуоденоскопии от 20.05.2015 в области устья пищевода имеется дивертикул размером до 1,5 см. На расстоянии 5 см от устья пищевода также визуализируется дивертикул до 0,8 см в диаметре. Эндоскопическая криофарингомиотомия не показана в связи с малыми размерами дивертикулов, невыраженностью септы криофарингеальной мышцы и отсутствием признаков воспаления.

В хирургическом отделении опухолей головы и шеи Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского 02.07.2015 выполнена тиреоидэктомия по поводу РЩЖ II стадии, T2N0M0. По протоколу операции опухолевый узел диаметром 2,3 см располагался в верхнем полюсе левой доли ЩЖ. По данным планового гистологического исследования (№ 56833-38) выявлен папиллярный рак. Дополнительных новообразований на шее, похожих на регионарные метастазы, во время операции не обнаружено.

В послеоперационном периоде наблюдались клинические проявления гипопаратиреоза со снижением уровня общего кальция в крови до 1,58 ммоль/л. Пациентка получила консультацию эндокринолога. Назначено лечение: в течение 10 дней левотироксин в дозе 125 мг по 1/2 таб-

летки утром натощак, затем по 1 таблетке утром, дополнительно кальций D₃ Никомед по 500 мг 2 раза в день на фоне внутривенных инфузий кальция хлорида по 10 мл 2 раза в день. Отмечен положительный клинический эффект.

В процессе диспансерного наблюдения в поликлинике Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского пациентка регулярно проходила рентгенографию органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости. Патологии выявлено не было. По данным УЗИ периферических шейных ЛУ от 21.10.2019 ЛУ шеи нормальных размеров, обычных формы и эхогенности, состояние после тиреоидэктомии.

При очередном диспансерном осмотре по данным УЗИ от 07.09.2022 на шее слева визуализированы верхние и средние яремные измененные ЛУ без дифференцировки размерами $1,7 \times 0,8 \times 1,1$ и $1,3 \times 0,8 \times 1,0$ см гетерогенной структуры. Ультразвуковое исследование от 07.10.2022, проведенное в стационаре, подтвердило прежнее заключение: в верхней и средней третях сосудистого пучка слева определяются гипоехогенные ЛУ без дифференцировки, неоднородной структуры, размерами $1,5 \times 0,8$ и $1,6 \times 0,7$ см (подозрение на метастазы). По результатам ТАПБ ЛУ шеи ПА и ПП групп от 14.10.2022 (№ 8588) получено заключение: подозрение на папиллярный рак. Цитогамма: в пунктате — кровь, коллоид, макрофаги, гемосидерофаги, клетки Гюртле, лимфоидные элементы, пласты и группы клеток фолликулярного эпителия с выраженными дистрофическими изменениями, полиморфизмом и формированием сосочкоподобных и папиллярных структур.

По решению врачебного консилиума Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского 09.11.2022 пациентка госпитализирована в отделение опухолей головы и шеи для проведения повторного хирургического лечения. При осмотре послеоперационный рубец в нижней трети шеи — без признаков воспаления, на границе верхней и средней третей шеи слева нечетко пальпируются 2 плотноэластических узловых образования диаметром до 2 см.

Интраоперационно (под общим наркозом) 10.11.2022 при первоначальной ревизии в средней трети и латерально от внутренней яремной вены шеи слева четко пальпировался округлый плотноэластический узел диаметром до 1 см (глубокий средний яремный ЛУ III уровня), который был удален и отправлен на срочное гистологическое исследование (№ С222-16988). Заключение: ткань ЩЖ с ростом злокачественной опухоли эпителиального генеза. Макроскопическое описание: округлое образование в капсуле размерами $1,0 \times 0,8 \times 0,7$ см. Микроскопическое описание: ткань ЩЖ нормофолликулярного строения с очагами фиброза, кальцинатами, лимфоидным инфильтратом в крае фиброзной капсулы и ростом опухолевой ткани папиллярного строения с очаговой инвазией в капсулу (рис. 1).

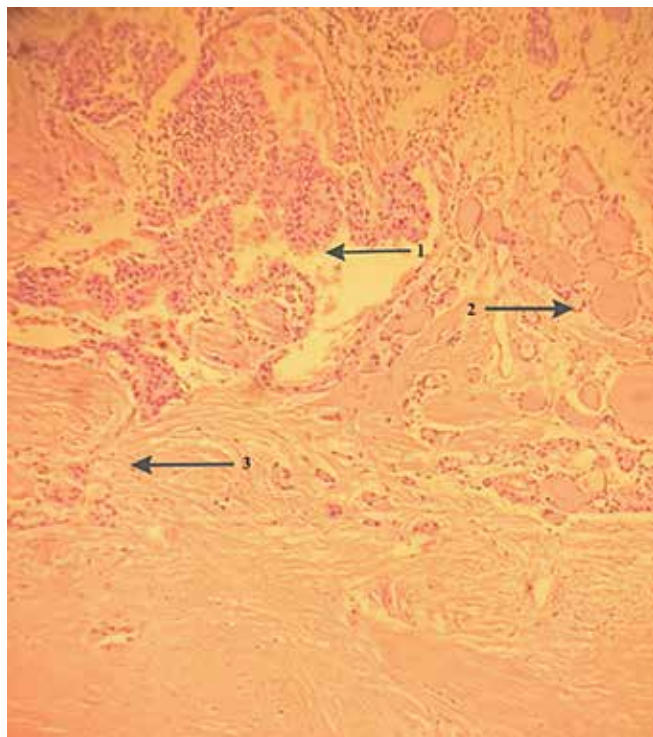


Рис. 1. Прижизненное плановое гистологическое исследование. Аберрантная ткань щитовидной железы с очаговой инвазией папиллярного рака в капсулу. 1 — сосочковые структуры папиллярного рака; 2 — фолликулярный эпителий; 3 — капсула щитовидной железы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$

Fig. 1. Intravital planned histological examination. Aberrant thyroid tissue with focal invasion of papillary carcinoma into the capsule. 1 — papillary structures of papillary cancer; 2 — follicular epithelium; 3 — capsule of the thyroid gland. Hematoxylin and eosin staining. $\times 20$

Патоморфологическое заключение: морфологическая картина соответствует аберрантной ткани ЩЖ с ростом папиллярного рака с очаговой инвазией в капсулу.

После получения результатов гистологического исследования во время операции проведена консультация по телефону с заведующим отделением патологической анатомии. Однозначное заключение: в представленном препарате данных, свидетельствующих о метастазе папиллярного РЩЖ в ЛУ, не выявлено. В плановом порядке 18.11.2022 повторно подтвержден морфологический диагноз: папиллярный рак аберрантной ткани ЩЖ с очагами кальцинатов (рис. 2).

Далее интраоперационно после предварительной ультразвуковой навигации и разметки дополнительно выполнена биопсия 2 опухолевых плотноэластических ЛУ, располагавшихся в верхней трети сосудистого пучка (глубокие передние верхние яремные ЛУ ПА уровня). По данным срочного гистологического исследования (№ С222-17000) выявлен метастаз папиллярной карциномы. Микроскопическое описание: в препаратах имеются фрагменты ЛУ с гиперплазией, в одном по краю фрагмента — рост папиллярных структур из атипичных клеток с ядерным полиморфизмом (рис. 3).

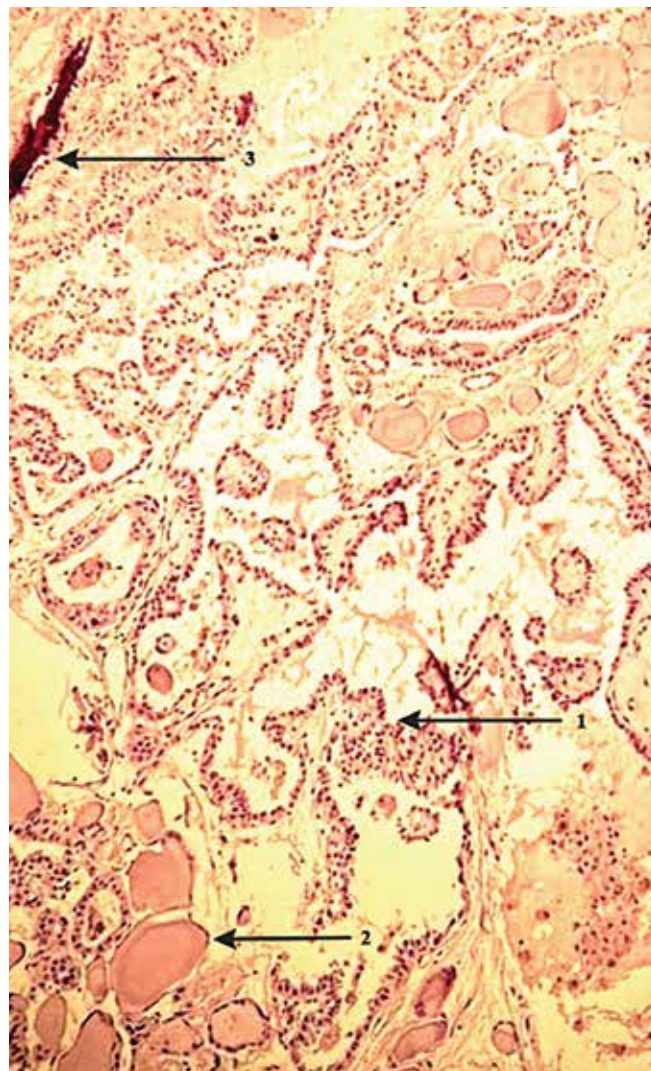


Рис. 2. Прижизненное плановое гистологическое исследование. Папиллярный рак на фоне аберрантной струмы. 1 — сосочковые структуры папиллярного рака; 2 — фолликулярный эпителий; 3 — кальцинаты щитовидной железы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$

Fig. 2. Intravital planned histological examination. Papillary cancer against the background of aberrant struma. 1 — papillary structures of papillary cancer; 2 — follicular epithelium; 3 — calcifications of the thyroid gland. Hematoxylin and eosin staining. $\times 20$

Проведена расширенная шейная лимфодиссекция слева с удалением клетчатки и ЛУ по ходу сосудистого пучка и бокового треугольника. По данным планового гистологического исследования от 16.11.2022 единственный метастаз папиллярного РЩЖ был морфологически подтвержден только в 1 из 2 ЛУ верхней трети шеи слева (интраоперационная биопсия со срочным гистологическим исследованием № С222-17000). Результаты планового гистологического исследования морфологического препарата удаленной клетчатки и 9 ЛУ шеи после интраоперационной биопсии от 18.11.2022 (№ О222-17116): 9 ЛУ с реактивной гиперплазией и гистиоцитарной инфильтрацией.

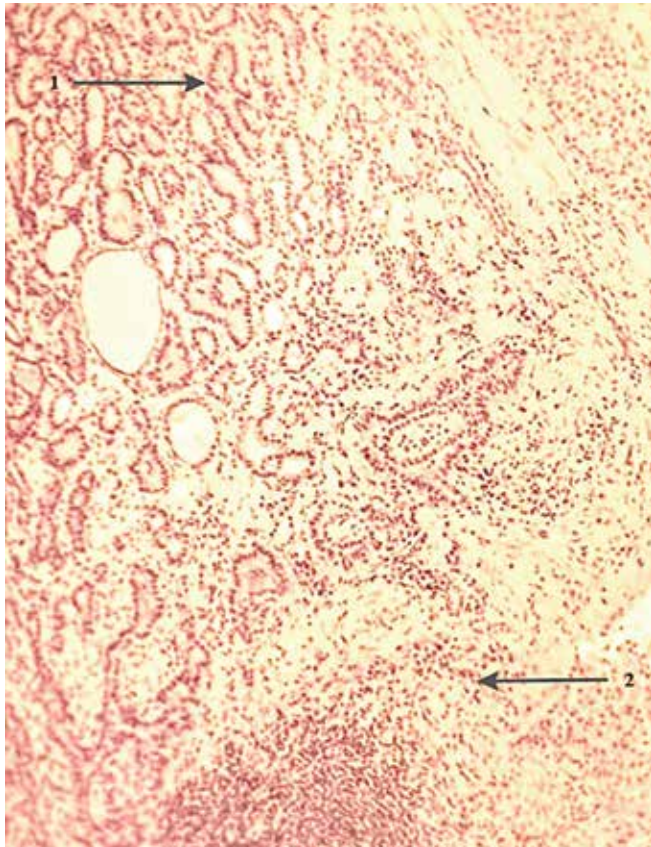


Рис. 3. Прижизненное плановое гистологическое исследование. Ткань лимфатического узла с метастазом папиллярного рака. 1 — сосочковые структуры папиллярного рака; 2 — ткань лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$

Fig. 3. Intravital planned histological examination. Lymph node tissue with papillary cancer metastasis. 1 — papillary structures of papillary cancer; 2 — lymph node tissue. Hematoxylin and eosin staining. $\times 20$

На рис. 4 представлено схематическое изображение патологических очагов рецидива опухолевого роста. Установлен послеоперационный диагноз: РЩЖ II стадии, T2N0M0, состояние после тиреоидэктомии в 2015 г., рецидив, метастазы в ЛУ шеи слева; рак aberrантной струмы шеи слева I стадии, T1aN0M0.

По данным контрольного УЗИ шеи от 30.12.2022 (при диспансеризации, через 3 мес) ложе ЩЖ — без особенностей, структурно измененных ЛУ не выявлено. При компьютерной томографии органов грудной полости от 30.12.2022 объемные образования и инфильтрация по легочным полям на момент исследования не обнаружены. По данным сцинтиграфии ЩЖ от 30.12.2022 активно функционирующая ткань ЩЖ по передней поверхности шеи не определяется. В области ложа левой доли, ближе к перешейку, визуализируется очаг накопления радиофармпрепарата очень низкой интенсивности, его сцинтиграфические размеры — $12,8 \times 11,6$ мм. Аккумуляция препарата в слюнных железах достаточная. Заключение: состояние после тиреоидэктомии, не исключаются наличие незначительной части остаточной ткани левой

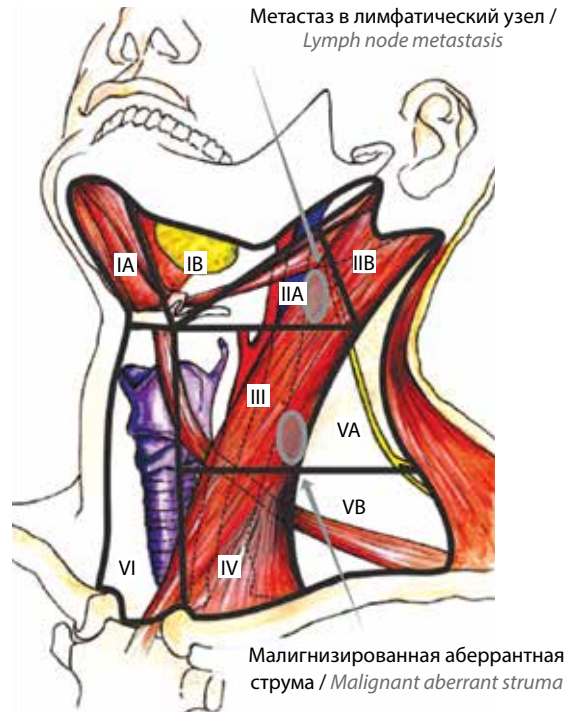


Рис. 4. Топография единственного метастаза папиллярного рака в глубокий передний верхний яремный лимфатический узел IIA уровня и малигнизированной aberrантной струмы в локации глубокой средней яремной группы лимфатических узлов III уровня [13]

Fig. 4. Topography of the only metastasis of papillary cancer in the deep anterior superior jugular lymph node of level IIA and malignant aberrant struma in the location of the deep middle jugular group of lymph nodes of level III [13]

доли, перешейка ЩЖ и послеоперационный отек. Уровни тиреоглобулина 0,88 нг/мл (норма 1,4–78,0 нг/мл) (CE411), антител к тиреоглобулину 2,45 МЕ/мл (норма 0–4,11 МЕ/мл) (ARCH), тиреотропного гормона 0,050 мкМЕ/мл (норма 0,35–4,94 мкМЕ/мл) (ARCH), трийодтиронина свободного 2,67 пг/мл (норма 1,58–3,91 пг/мл) (ARCH), тироксина свободного 1,48 нг/дл (норма 0,70–1,48 нг/дл) (ARCH).

Решением врачебного консилиума Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А. И. Крыжановского от 17.01.23 (протокол № 1348) рекомендована радиойодтерапия в Центре ядерной медицины Сибирского научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства России. Первый курс радиойодтерапии проведен в июне 2023 г. В ходе диспансерного осмотра от 22.11.2023 данных, свидетельствующих о рецидиве и прогрессировании злокачественного процесса, не выявлено.

Обсуждение

Описан крайне редкий клинический случай отдельного метакронного рака aberrантной струмы из латерального зачатка эктопированной ткани ЩЖ. Намного чаще в популяции наблюдается малигнизация тиреоидной эктопии из медиального зачатка по срединной

линии шеи от тела подъязычной кости до яремной вырезки, например рак из остатков щитовидного протока.

С учетом довольно близкого расположения малигнизированного латерального очага тиреоидной эктопии — в средней трети шеи по отношению к единственному подтвержденному регионарному метастазу в верхней трети сосудистого пучка шеи слева — невозможно достоверно утверждать, был ли это клинически реализованный регионарный метастаз из первичного очага папиллярного рака с очаговой инвазией в капсулу aberrантной струмы, развившийся через 7 лет, самостоятельный синхронный папиллярный рак ЩЖ и aberrантной струмы на момент курации в 2015 г. или клинически самостоятельно реализованная метастазная малигнизация aberrантной струмы латеральной локализации на шее. Скорее всего, возникла малигнизация aberrантной струмы латерального зачатка с торпидным течением: размеры патологического очага по боковой поверхности шеи слева за 7 лет не изменились.

С учетом регулярной диспансеризации, включающей УЗИ периферических шейных ЛУ, и отсутствия новых очаговых новообразований на шее можно предположить, что тиреоидэктомия поспособствовала ускорению пролиферации ткани клинически не определяемой aberrантной струмы в средней трети шеи, несмотря на проведение супрессивной гормонотерапии левотироксином, назначенной с заместительной и профилактической целью.

В приведенном клиническом наблюдении данные УЗИ (визуализация новообразований шеи слева) носят противоречивый характер, что, вероятно, зависит от квалификации специалистов и использованного ими оборудования. В то же время выявление рецидива метастатических узловых новообразований на шее слева по результатам предоперационной ТАПБ под контролем УЗИ еще до операции позволило задуматься о крайне редком латеральном очаге aberrантной ткани ЩЖ. В цитологическом заключении говорится о наличии коллоида, клеток Пюртле, пластов и групп клеток фол-

ликулярного эпителия с выраженными дистрофическими изменениями и полиморфизмом. Отсутствие клинических признаков опухолевых узлов при внешнем осмотре и интраоперационной пальпации шеи не исключает необходимость проведения ТАПБ в послеоперационном периоде стационарного лечения и при ближайшем диспансерном осмотре.

Использование современных методов на этапах проведения цитологического и гистологического анализов, включая иммуногистохимическое исследование, позволяет минимизировать ошибки и устранить объективные трудности в дифференциальной диагностике малигнизированной aberrантной струмы по боковой поверхности шеи и типичных макро-/микро регионарных метастазов высокодифференцированного РЩЖ.

Появление и рост aberrантных струм на боковых поверхностях шеи может ввести в заблуждение онколога в ходе диспансеризации и хирурга во время операции, поскольку эту патологию и метастазы высокодифференцированного РЩЖ трудно распознать.

Заключение

На амбулаторно-поликлиническом этапе диагностики очаговой патологии ЩЖ применение скинтиграфии со специфическими радиофармпрепаратами позволит своевременно выявить очаги эктопии тиреоидной ткани, расположенной не только по срединной линии и в паратиреоидных областях, но и в других редких топографических зонах. Также скинтиграфия дает возможность проведения более точной дифференциальной диагностики малигнизированной aberrантной струмы с регионарными метастазами высокодифференцированного РЩЖ на боковой поверхности шеи.

Вероятно, экстирпация ЩЖ способствует гиперплазии и пролиферации aberrантных струм с потенциальным риском малигнизации, поэтому при выполнении тиреоидэктомии по поводу злокачественной опухоли необходимо выявлять и удалять aberrантные струмы независимо от их локализации и количества для профилактики развития самостоятельного рака аномальной тиреоидной ткани.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Альмяшев А.З. Эктопированная щитовидная железа: обзор литературы и анализ клинического наблюдения. Опухоли головы и шеи 2013;4:10–4. DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-4-10-14
Almyashev A.Z. Ectopic thyroid gland: review of the literature and analysis of clinical observation. Oukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2013;4:10–4. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-4-10-14
2. Бронштейн М.Э. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (лекция). Проблемы эндокринологии 1999;45(5):34–8.
Bronstein M.E. Morphological diagnosis of thyroid diseases (lecture). Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 1999;45(5):34–8. (In Russ.).
3. Зима Д.В., Алиев М.А., Кульбаба П.В. и др. Эктопия щитовидной железы: механизмы и клинические наблюдения. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины 2019;9(4):44–9.
Zima D.V., Aliev M.A., Kulbaba P.V. et al. Ectopia of the thyroid gland: mechanisms and clinical observations. Krymskij zhurnal eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny = Crimean Journal

- of Experimental and Clinical Medicine 2019;9(4):44–9. (In Russ.).
4. Безруков О.Ф., Зима Д.В., Михайличенко В.Ю., Хабаров О.Р. Аберрантный зоб (клинические наблюдения). Практическая медицина 2019;17(4):170–3. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-170-173
Bezrukov O.F., Zima D.V., Mikhailichenko V.Yu., Khabarov O.R. Aberrant goiter (clinical observations). *Prakticheskaya meditsina* = Practical Medicine 2019;17(4):170–3. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-170-173
 5. Шрёдер Е.В., Вагина Т.А., Конюхова М.Б. и др. Эктопия щитовидной железы: особенности клиники и диагностики у детей. Проблемы эндокринологии 2022; 68(3):76–85. DOI: 10.14341/probl12876
Schroeder E.V., Vadina T.A., Konyukhova M.B. et al. Ectopia of the thyroid gland: clinical features and diagnostics in children. *Problemy endokrinologii* = Problems of Endocrinology 2022;68(3):76–85. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl12876
 6. Макрецкая Н.А., Безлепкина О.Б., Колодкина А.А. и др. Молекулярно-генетические основы дисгенезии щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2018;14(2):64–71. DOI: 10.14341/et9556
Makretskaya N.A., Bezlepkin O.B., Kolodkina A.A. et al. Molecular genetic basis of thyroid dysgenesis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* = Clinical and Experimental Thyroidology 2018;14(2):64–71. (In Russ.). DOI: 10.14341/et9556
 7. Пинский С.Б., Дворниченко В.В., Репета О.Р. Рак щитовидно-язычного протока. Сибирский медицинский журнал 2008;3:5–7. Pinsky S.B., Dvornichenko V.V., Repeta O.R. Thyroglossal duct cancer. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* = Siberian Medical Journal 2008;3:5–7. (In Russ.).
 8. Клочихин А.Л., Бырихина В.В., Марков Г.И. Рак щитовидно-язычного протока. Вестник оториноларингологии 2018;6:46–7. Klochikhin A.L., Byrikhina V.V., Markov G.I. Thyroglossal duct cancer. *Vestnik otorinolaringologii* = Bulletin of Otorhinolaryngology 2018;6:46–7. (In Russ.).
 9. Петров В.Г., Якимов С.А., Ивашина Е.Г., Бастрарева С.Г. Клиническое наблюдение истинного бокового аберрантного зоба. Эндокринная хирургия 2012;1:44–7. Petrov V.G., Yakimov S.A., Ivashina E.G., Bastrakova S.G. Clinical observation of true lateral aberrant goiter. *Endokrinnaya khirurgiya* = Endocrine Surgery 2012;1:44–7. (In Russ.).
 10. Галушко Д.А., Асмарян А.Г., Мельникова Н.В., Лазукина И.А. Клиническое значение особенностей морфологического исследования и иммуногистохимического определения панцисто-кератина в лимфатических узлах центральной зоны при папиллярном раке щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):17–27. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-17-27
Galushko D.A., Asmaryan A.G., Melnikova N.V., Lazukina I.A. Clinical significance of the features of morphological examination and immunohistochemical determination of pancytokeratin in the lymph nodes of the central zone in papillary thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(3):17–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-17-27
 11. Титов С.Е., Катанян Г.А., Полоз Т.Л. и др. Дооперационное выявление метастазов папиллярного и медуллярного рака щитовидной железы в шейных лимфатических узлах с помощью молекулярного классификатора. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):50–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-50-59
Titov S.E., Katanyan G.A., Poloz T.L. et al. Preoperative detection of metastases of papillary and medullary thyroid cancer in the cervical lymph nodes using a molecular classifier. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2020;10(4):50–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-50-59
 12. Паршин В.С., Веселова А.А., Медведев В.С. и др. Ультразвуковая диагностика метастазов в лимфатических узлах шеи II–IV уровней у больных с впервые установленным диагнозом папиллярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2019;9(4):17–23. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-17-23
Parshin V.S., Veselova A.A., Medvedev V.S. et al. Ultrasound diagnosis of metastases in the lymph nodes of the neck of levels II–IV in patients with a newly diagnosed papillary thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2019;9(4):17–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-17-23
 13. Субраманиан С., Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж., Айдарбекова А.А. Классификация лимфатических узлов шеи: необходимость перехода на современную классификацию в онкологической практике. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3):54–9. Subramanian S., Lyubaev V.L., Brzezovsky V.Zh., Aidarbekova A.A. Classification of neck lymphnodes: the need for adapting the contemporary classification in oncology practice. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN* = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS 2006;17(3):54–9. (In Russ.).

Вклад авторов

Д.В. Гаврилюк: хирургическое лечение и курация пациентки, получение данных для описания и анализа клинического наблюдения, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;

Р.А. Зуков: научное редактирование.

Authors' contribution

D.V. Gavriluk: surgical treatment and patient supervision, obtaining data for the description and analysis of clinical observation, review of publications on the topic of the article, article writing, editing;

R.A. Zukov: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID authors

Д.В. Гаврилюк / D.V. Gavriluk: <https://orcid.org/0000-0001-8015-9422>

Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

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. Пациентка подписала информированное согласие на использование своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 13.03.2024. Принята к публикации: 15.04.2024.

Article submitted: 13.03.2024. Accepted for publication: 15.04.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-63-69>

Анапластический рак щитовидной железы: редкое клиническое наблюдение выраженного ответа на иммунотерапию

Д.М. Вонтлая¹, О.В. Стряпихина², А.А. Егорин¹, А.В. Логвиненко¹, Р.И. Тамразов¹

¹ГАОУ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

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

Контакты: Динара Маннафовна Вонтлая mirhaleeva@mail.ru

Анапластический рак щитовидной железы – самая редкая и агрессивная форма рака данной локализации, встречающаяся примерно в 1–2 % случаев и характеризующаяся быстрым ростом. Средняя медиана выживаемости пациентов с этой патологией составляет около 5 мес. Клинические проявления заболевания – быстроразвивающаяся деформация в области шеи, прогрессирующая дыхательная недостаточность и дисфагия.

В статье описывается клинический случай ответа на иммунотерапию пембролизумабом нерезектабельного метастатического, *BRAF*-отрицательного, PD-L1-положительного (PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели) анапластического рака щитовидной железы.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, щитовидная железа, иммунотерапия, пембролизумаб

Для цитирования: Вонтлая Д.М., Стряпихина О.В., Егорин А.А. и др. Анапластический рак щитовидной железы: редкое клиническое наблюдение выраженного ответа на иммунотерапию. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):63–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-63-69>

Rare clinical observation of pronounced response to immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer

D.M. Vontlaya¹, O.V. Stryapikhina², A.A. Egorin¹, A.V. Logvinenko¹, R.I. Tamrazov¹

¹Multidisciplinary clinical medical center “Medical city”; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625000, Russia;

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

Contacts: Dinara Mannafovna Vontlaya mirhaleeva@mail.ru

Anaplastic thyroid cancer is the rarest and the most aggressive form of thyroid cancer. It comprises 1–2 % of all cases and is characterized by rapid growth. Median survival of patients with this pathology is about 5 months. Clinical manifestations of the disease are rapid deformation in the neck area, progressive respiratory distress, and dysphagia.

The article describes a clinical case of a response of unresectable, *BRAF*-negative, PD-L1-positive (programmed death-ligand 1) anaplastic thyroid cancer to immunotherapy with pembrolizumab.

Keywords: anaplastic thyroid cancer, thyroid gland, immunotherapy, pembrolizumab

For citation: Vontlaya D.M., Stryapikhina O.V., Egorin A.A. et al. Rare clinical observation of pronounced response to immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(1): 63–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-63-69>

Введение

На сегодняшний день хорошо известно, что при установлении диагноза «анапластический рак щито-

видной железы» (АРЩЖ) необходимо выполнение молекулярно-генетических исследований для определения вариантов возможной лекарственной терапии.

Применение хирургического лечения и лучевой терапии при первичном обращении пациентов в большинстве случаев уже невозможно. Если же онкологам удастся провести комбинированную терапию в полном объеме, то под контролем опухоль находится ничтожно малые сроки с учетом ее агрессивного роста и склонности к отдаленному метастазированию [1–5, 7, 8].

Молекулярно-генетические исследования позволили выделить 3 группы новообразований щитовидной железы (ЩЖ), на фоне которых развивается АРЩЖ: 1) папиллярный рак ЩЖ (РЩЖ); 2) фолликулярный РЩЖ; 3) Портиле-клеточный РЩЖ. При *BRAF*-положительном АРЩЖ с 2018 г. стали активно использовать таргетную терапию (дабрафениб и траметиниб) [3, 4, 7, 8]. С 2020 г. после клинического исследования спартализумаба (NCT02404441) при *BRAF*-отрицательном, PD-L1-положительном (PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели) АРЩЖ в зарубежных клиниках начали применять иммунотерапию [9–14].

Иммунотерапия – стратегия, обладающая высокой эффективностью, являющаяся неотъемлемой частью международных и российских клинических рекомендаций и применяющаяся у некоторых пациентов с меланомой, немелкоклеточным раком легкого, раком мочевого пузыря, плоскоклеточным раком головы и шеи и другими формами злокачественных новообразований [9–13]. Рассматривается вопрос о внедрении в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек при выборе лекарственной терапии больных с редкими и агрессивными видами злокачественных новообразований, в частности АРЩЖ.

Ниже представлен редкий случай выраженного положительного ответа на иммунотерапию пембролизумабом *BRAF*-отрицательного, PD-L1-положительного АРЩЖ. Период наблюдения за пациенткой – с мая 2022 г. по настоящее время.

Клинический случай

Пациентка Ж., 63 лет, обратилась в районную поликлинику 30.05.2022 с жалобами на осиплость голоса и опухоль на шее. Считает себя больной с февраля 2022 г., когда заметила осиплость голоса. Получала лечение у оториноларинголога по месту жительства. При проведении инструментальных исследований области шеи выявлены изменения ЩЖ, тромбоз внутренней яремной вены справа; подозрение на метастазы в грудные позвонки. Пациентка проходила лечение у сосудистого хирурга по поводу тромбоза. В июне 2022 г. в связи с ухудшением состояния больная обратилась в многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» (Тюмень). При пункции выявлена цитологическая картина злокачественного новообразования, возможно, метастатического характера. Также обнаружены гемангиомы тел грудных позвонков.

Данные визуального исследования: полость рта и глотка – без особенностей, паралич гортани справа, она смещена влево, просвет для дыхания достаточен. Правая доля ЩЖ высокой плотности, в надключичной области пальпируется конгломерат метастатических лимфатических узлов (ЛУ).

По данным компьютерной томографии (КТ) шеи с внутривенным контрастированием от 03.06.2022 в области ЩЖ выявлена опухоль размерами 65 × 54 × 84 мм с признаками прорастания в подъязычную кость, хрящи гортани, стенку пищевода, внутреннюю яремную вену (в просвете – опухолевая ткань), грудино-ключично-сосцевидные мышцы, мышцы дна полости рта, рукоятку грудины, поднижнечелюстные слюнные железы. Опухоль прилежит к левой плечеголовной вене. Визуализируются метастазы в грудино-ключично-сосцевидной мышце, а также большой грудной мышце (размером до 13 мм). Лимфатические узлы групп IА, IА, IВ, IП, IV, V, VI с обеих сторон и надключичные справа увеличены, измененной структуры (метастазы), размером до 10 мм по короткой оси слева и до 13 мм справа.

В начале марта 2022 г. появились одышка, затруднение приема твердой пищи. Пациентка госпитализирована в отделение опухолей головы и шеи многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» 07.06.2022. Выполнены трахеостомия (с техническими трудностями) и биопсия опухоли. При рассечении кожи в области передней поверхности шеи ткани не дифференцируются, удален материал для гистологического заключения. Стенку трахеи визуализировать невозможно, с техническими трудностями частично выделена левая пластина щитовидного хряща – около 2 см, книзу от нее выполнена перфорация стенки гортани и колец трахеи, установлена удлиненная трахеостомическая трубка.

По данным гистоархитектоники картина соответствует АРЩЖ. Гистологические препараты и блоки пересмотрены специалистами Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Иммуноморфологическая картина АРЩЖ.

*Проведено исследование на определение мутаций в гене *BRAF* и экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани. В исследуемом образце мутации с.799_1800TG>AA (V600E complex), с.1799T>A (V600E), с.1789_1799GT>AA (V600K) в гене *BRAF* не обнаружены. Выявлен высокий уровень экспрессии PD-L1: комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) = 80.*

На врачебном консилиуме, проведенном 10.06.2022, установлен клинический диагноз: АРЩЖ с инвазией в гортань, трахею, пищевод, внутреннюю яремную вену справа, метастазы в ЛУ шеи с двух сторон, прорастание опухоли в грудино-ключично-сосцевидную мышцу, большую грудную мышцу справа, рукоятку грудины, паралич гортани справа, опухолевый стеноз гортани II степени, трахеостома, T4aN1bM0, IV стадия, клиническая группа II.

С учетом распространенности заболевания, неблагоприятного прогноза и агрессивного гистологического варианта опухоли рекомендованы проведение курсов полихимиотерапии (ПХТ) по жизненным показаниям (доцетаксел в дозе 60 мг/м^2 + доксорубицин в дозе 60 мг/м^2) и гастростомия. От гастростомии пациентка отказалась. В середине июня 2022 г. проведен 1 курс ПХТ: доксорубицин и доцетаксел в 1-й день.

На врачебном консилиуме, состоявшемся 06.07.2022, совместно с коллегами из отделения эндокринной онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина принято решение о проведении химиолучевой терапии (дистанционная лучевая терапия + доксорубицин + доцетаксел) с редукцией доз. Курс начат 08.07.2022 с редукцией доз на 30 %.

В связи с подозрением на трахеопищеводный свищ выполнена рентгеноскопия пищевода. Также проведена КТ шеи и органов грудной клетки с использованием водорастворимого контраста (per os). На момент исследования затеков контрастного вещества не выявлено, обнаружен метастаз в верхнем паратрахеальном ЛУ справа.

С учетом наличия трахеостомы с трубкой и раздутой манжетой, назогастрального зонда и отсутствия затеков по данным КТ продолжение курса химиолучевой терапии не противопоказано, с 13.07.2022 он продолжен. Однако 18.07.2022 отмечено нарастание проявлений дисфагии. Пациентка согласилась на проведение пункционной гастростомии, которая была выполнена 19.07.2022.

На фоне лечения 20.07.2022 развилась пневмония. Больная получала терапию антибиотиками, которая дала положительный эффект.

В ходе контрольной КТ органов грудной клетки от 08.08.2022 в паренхиме легких выявлено сохранение мелких перибронхиальных очагов сливного характера. В корне S6 левого легкого обнаружено образование размерами $18 \times 14 \text{ мм}$. В S3, S1/2 левого легкого и в правом легком отмечено появление единичных мелких очагов размером до 6 мм. Внутригрудные ЛУ IIIA группы вместе с грудной и мягкотканым компонентом вовлечены в патологический процесс (размерами $70 \times 41 \text{ мм}$, ранее — $44 \times 31 \text{ мм}$). Также выявлены патологический перелом грудины, сохранение явлений бронхопневмонии. По сравнению с КТ от 01.08.2022 отмечены регресс пневмонии и гидроторакса справа, уменьшение гидроторакса слева, метастаз в области корня левого легкого (подозрение на метастазы в легких). Парастернальные ЛУ (с вовлечением грудины) — без существенной динамики.

Пациентка прошла неполный курс дистанционной лучевой терапии (15 сеансов) по запланированной программе: на области опухоли ЩЖ, ЛУ шеи с двух сторон (разовая очаговая доза 2 Гр, 33 сеанса, суммарная очаговая доза 66 Гр) в формате модулированного по интенсивности облучения (volume modulated arc therapy, VMAT) 5 раз в неделю на линейном ускорителе электронов Varian Truebeam STX с ПХТ (доцетаксел + доксорубицин

с редукцией дозы на 30 % — 1 введение). На фоне лечения зафиксировано прогрессирование — развитие метастаза в области корня левого легкого; подозрение на метастазы в легких.

На врачебном консилиуме от 08.08.2022 решено провести 1 курс ПХТ: доксорубицин в дозе 60 мг/м^2 и доцетаксел в дозе 60 мг/м^2 в 1-й день. Данные пациентки направлены в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина для телемедицинской консультации и определения дальнейшей тактики лечения.

Курс ПХТ проведен 11.08.2022. В течение 2 нед развились осложнения: лейкопения и нейтропения, тяжело поддающаяся коррекции на фоне введения колониестимулирующих факторов, а также анемия тяжелой степени, потребовавшая неоднократной гемотрансфузии.

По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), от 25.08.2022: образование правой доли ЩЖ с распространением в верхнее средостение размерами $38 \times 26 \times 49 \text{ мм}$ (максимальный стандартизированный уровень накопления (SUV_{max}) = 20,89) и инвазией в мышцы дна полости рта, рукоятку грудины, большую грудную мышцу справа, бронхопульмональный конгломерат слева размерами $26 \times 18 \text{ мм}$. В мягких тканях боковых отделов брюшной полости слева, рядом с боковым пробегом 9-го ребра, отмечен депозит размером до 10 мм с гиперфиксацией радиофармпрепарата (SUV_{max} = 5,22) (рис. 1, 2). Выявлена отрицательная динамика в связи с обнаружением очаговых изменений в легких и мягких тканях боковых отделов брюшной полости слева.

С учетом высокого уровня экспрессии PD-L1 (CPS = 80), прогрессирования заболевания на фоне химиолучевой терапии и химиотерапии, агрессивного характера опухолевого роста, отсутствия мутаций в гене BRAF на врачебном консилиуме от 31.08.2022 принято решение о назначении иммунотерапии (нембролизумаб в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед), которая начата 07.09.2022.

На фоне лечения 01.11.2022 пациентка отметила улучшение самочувствия, у нее появился голос, уменьшилась опухоль на шее. Больная смогла самостоятельно принимать жидкую и твердую пищу через рот.

По данным контрольной ПЭТ-КТ от 14.11.2022 после 4 введений нембролизумаба отмечены частичный ответ на терапию, уменьшение основной опухоли правой доли ЩЖ, распространяющейся в верхнее средостение до размеров $22 \times 20 \times 24 \text{ мм}$ (SUV_{max} = 10,60) и бронхопульмональный узел левого легкого (узел без метаболической активности) до размеров $14 \times 12 \text{ мм}$ (рис. 3, 4). Депозит в мягких тканях боковых отделов брюшной полости слева не определяется. Затем, 11.01.2023, выполнена пластика гастростомы; пациентка стала самостоятельно принимать пищу через рот.

После 8 введений нембролизумаба 06.02.2023 проведена контрольная ПЭТ-КТ. Отмечено уменьшение размеров образования в области правой доли ЩЖ

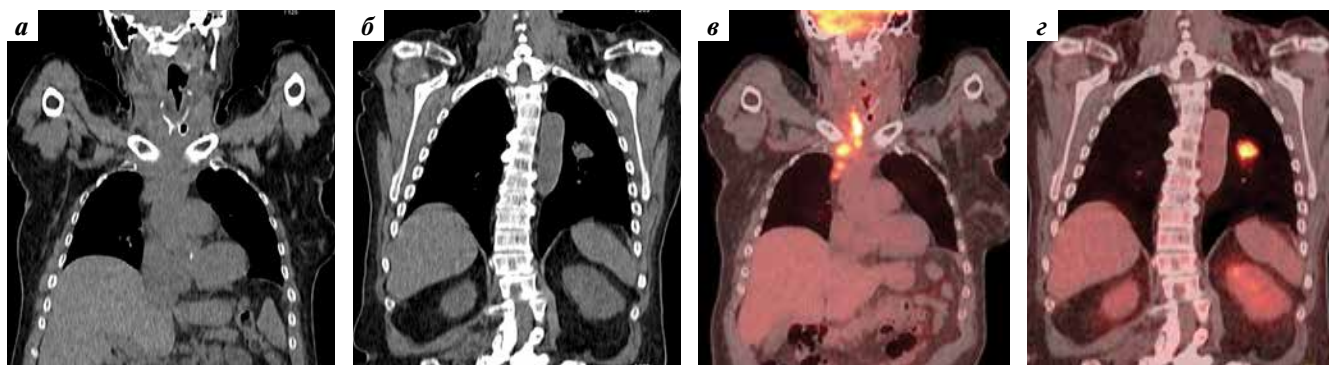


Рис. 1. Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки и брюшной полости (а, б) и позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (в, г), от 25.08.2022, фронтальная проекция

Fig. 1. Computed tomography of the neck, thoracic organs, and abdominal cavity (a, б) and positron emission tomography/computed tomography (в, г), from 25.08.2022, frontal projection

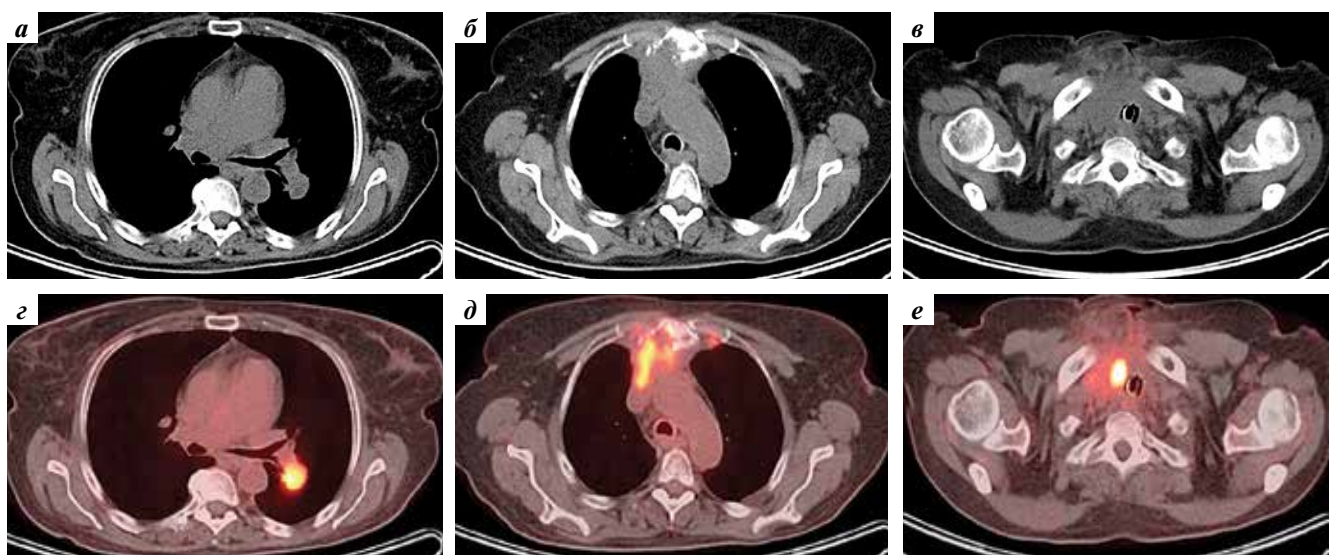


Рис. 2. Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки (а–в) и позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (г–е), от 25.08.2022, аксиальная проекция

Fig. 2. Computed tomography of the neck, thoracic organs (a–в) and positron emission tomography/computed tomography (г–е), from 25.08.2022, axial projection

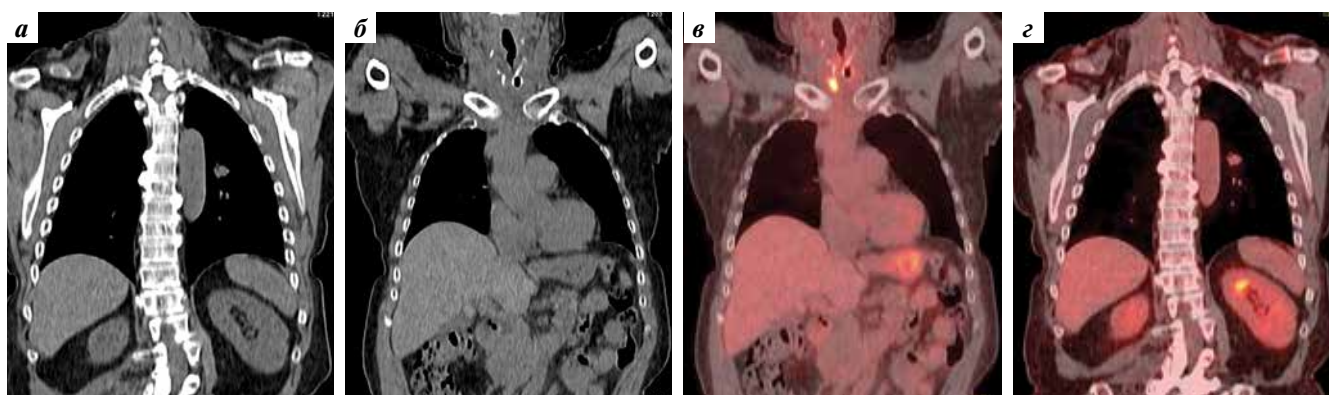


Рис. 3. Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки и брюшной полости (а, б) и позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (в, г), от 14.11.2022, фронтальная проекция

Fig. 3. Computed tomography of the neck, thoracic organs, and abdominal cavity (a, б) and positron emission tomography/computed tomography (в, г), from 14.11.2022, frontal projection

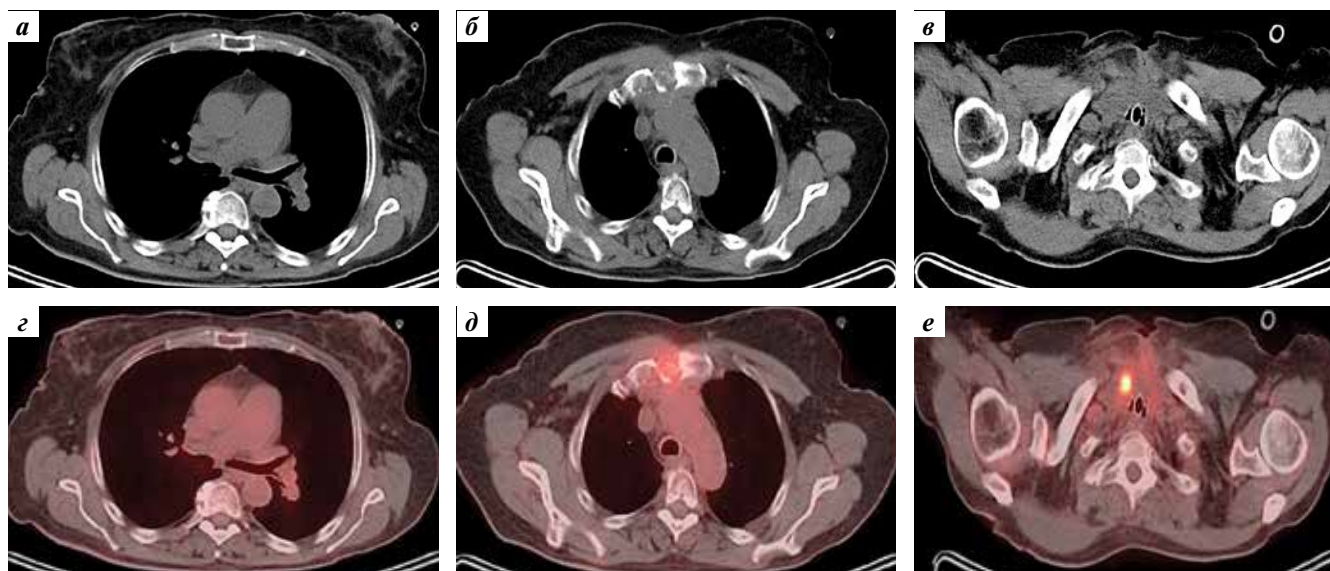


Рис. 4. Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки (а–в) и позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (г–е), от 14.11.2022, аксиальные срезы

Fig. 4. Computed tomography of the neck, thoracic organs (a–b) and positron emission tomography/computed tomography (c–e), from 14.11.2022, axial sections

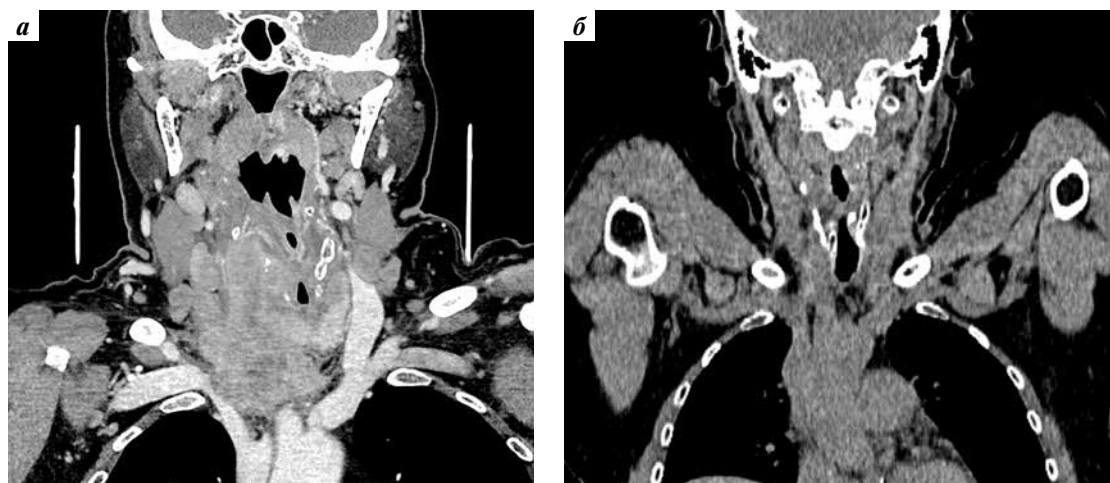


Рис. 5. Компьютерная томография шеи с внутривенным контрастированием от 06.03.2022 (а) и 23.10.2023 (б), фронтальная проекция

Fig. 5. Intravenous contrast-enhanced computed tomography of the neck from 06.03.2022 (a) and 23.10.2023 (b), frontal projection



Рис. 6. Компьютерная томография шеи с внутривенным контрастированием от 06.03.2022 (а) и 23.10.2023 (б), аксиальная проекция

Fig. 6. Intravenous contrast-enhanced computed tomography of the neck from 06.03.2022 (a) and 23.10.2023 (b), axial projection

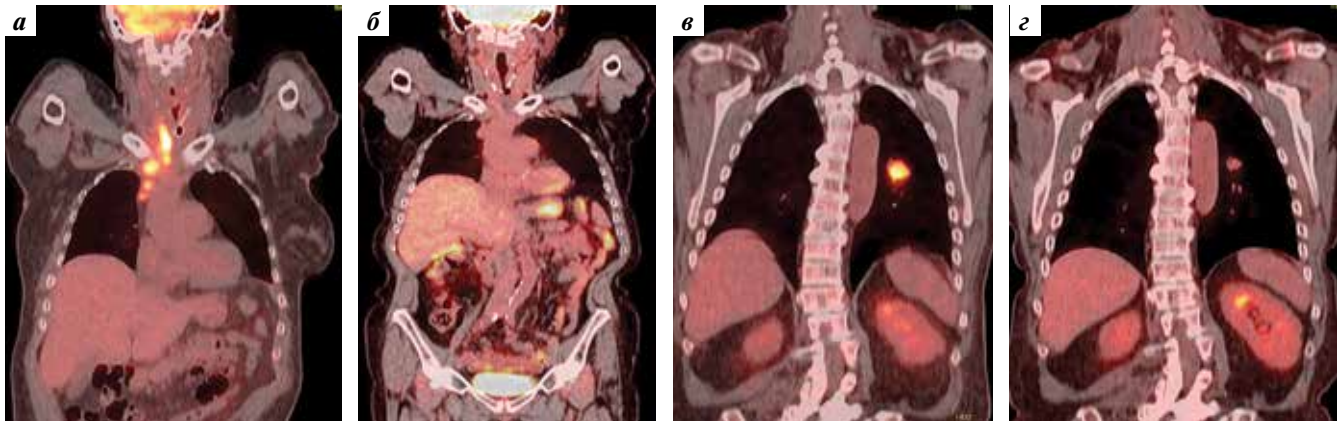


Рис. 7. Позитронная эмиссионная томография шеи, органов грудной клетки и брюшной полости, совмещенная с компьютерной томографией, от 25.08.2022 (а) и 23.10.2023 (б), фронтальная проекция

Fig. 7. Positron emission tomography/computed tomography of the neck, thoracic organs, and abdominal cavity, from 25.08.2022 (a) and 23.10.2023 (b), frontal projection

(до $18 \times 17 \times 18$ мм), мягкотканного компонента в области деструкции рукоятки грудины, левого бронхопульмонального узла (до 9 мм) и метаболического объема и уровня накопления радиофармпрепарата. Трахеостомическая трубка удалена 15.03.2023. Дыхание свободное, паралич гортани справа сохраняется.

После 20 введений пембролизумаба 23.10.2023 вновь проведена контрольная ПЭТ-КТ (рис. 5–7). Основная опухоль не определяется, в области рукоятки грудины сохраняется участок деструкции прежних размеров ($SUV_{max} = 3,11$), паренхима легких — без дополнительных образований. Также по-прежнему визуализируются единичные очаги патологической метаболической активности в единичных ЛУ шеи.

Обсуждение

Пациентка столкнулась с трудностями своевременной диагностики АРЩЖ. На момент ее обращения в многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» опухоль была нерезектабельной. При проведении курсов химиотерапии и лучевой терапии зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса. С сентября 2022 г. по настоящее время пациентка получает иммунотерапию пембролизумабом в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед. Она питается через рот. Гастростома и трахеостомическая трубка удалены, у пациентки появился голос, дыхание свободное через рот и нос, в яремной ямке — сформированный рубец после трахеостомы.

Одним из главных факторов принятия решения в пользу назначения данной больной ингибиторов контрольных точек был высокий уровень экспрессии PD-L1 (CPS = 80).

Пациентка продолжает иммунотерапию в прежнем режиме; 09.01.2024 она прошла 24-й курс иммунотерапии. На 02.02.2024 запланирована очередная контрольная ПЭТ-КТ. В случае отсутствия данных, свидетельствующих о прогрессировании процесса, специальное лечение будет прекращено, и пациентка будет находиться под динамическим наблюдением.

Описанное клиническое наблюдение и анализ литературы [1–14] показали, что во всех случаях АРЩЖ требуется определение уровня экспрессии PD-L1 и наличия мутаций в гене *BRAF* (выявление мутаций в этом гене в 2022 г. внесено в клинические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)). С учетом достижения объективного ответа на иммунотерапию в короткие сроки при местно-распространенном PD-L1-положительном АРЩЖ, даже если опухоль считается резектабельной, но операция будет иметь заведомо травматичный и калечащий характер, целесообразно начать специальное лечение с лекарственной терапии (иммунотерапии или сочетания иммунной и таргетной терапии).

Заключение

В настоящее время подбор лекарственной терапии для пациентов с *BRAF*-отрицательным, PD-L1-положительным АРЩЖ представляет проблему. С учетом возможностей и доступности молекулярно-генетического исследования опухолей стоит задуматься о целесообразности изменения стандартных, шаблонных подходов лечения в случаях редких и агрессивных типов опухолей и постараться определить максимальное количество биомаркеров для применения на основании полученных данных всех возможных видов лекарственного лечения.

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

1. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е. и др. Новые возможности дооперационной диагностики анапластического рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):34–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-34-40
Luk'yanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E. et al. New opportunities for preoperative diagnosis of anaplastic thyroid cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):34–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-34-40
2. Пылев А.Л., Жандарова А.А., Петров К.С. и др. Анапластический рак щитовидной железы. Есть ли свет в конце туннеля? Опухоли головы и шеи 2020;10(1):10–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19
Pylev A.L., Zhandarova A.A., Petrov K.S. et al. Anaplastic thyroid cancer. Is there a light at the end of the tunnel? Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(1):10–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-10-19
3. Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В. и др. Лечение *BRAF*^{V600E}-позитивного анапластического рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал 2020;19(5):131–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
Nikiforovich P.A., Rumyantsev P.O., Sleptsov I.V. et al. Treatment of *BRAF*^{V600E}-positive anaplastic thyroid carcinoma: case report. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology журнал 2020;19(5):131–44. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
4. Мудунов А.М., Пхешхова Б.Г., Зейналова П.А. и др. Сложности диагностики и особенности клинического течения анапластического рака щитовидной железы. Клинический случай. MD-Onco 2022;2(4):22–6. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-22-26
Mudunov A.M., Pheshkhova B.G., Zeynalova P.A. et al. The difficulties of diagnosis and features of the clinical course of anaplastic thyroid cancer. A clinical case. MD-Onco 2022;2(4):22–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-22-26
5. Samsonov R., Burdakov V., Shtam T. et al. Plasma exosomal miR-21 and miR-181a differentiates follicular from papillary thyroid cancer. Tumour Biol 2016;37(9):12011–21. DOI: 10.1007/s13277-016-5065-3
6. Volante M., Lam A.K., Papotti M. et al. Molecular pathology of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer: what do pathologists need to know? Endocr Pathol 2021;32(1):63–76. DOI: 10.1007/s12022-021-09665-2
7. Santhanam P., Khthir R., Solnes L.B., Ladenson P.W. The relationship of *BRAF*^{V600E} mutation status to FDG PET/CT avidity in thyroid cancer: a review and meta-analysis. Endocr Pract 2018;24(1):21–6. DOI: 10.4158/EP-2017-0080
8. FDA approves dabrafenib plus trametinib for anaplastic thyroid cancer with *BRAF*^{V600E} mutation. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-anaplastic-thyroid-cancer-braf-v600e-mutation>.
9. Naing A., Gainor J.F., Gelderblom H. et al. A first-in-human phase 1 dose escalation study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD-1 antibody, in patients with advanced solid tumors. J Immunother Cancer 2020;8(1):e000530. DOI: 10.1136/jitc-2020-000530
10. 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
11. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12(4):252–64.
12. Edwards S.C., Hoevenaer W.H.M., Coffelt S.B. Emerging immunotherapies for metastasis. Br J Cancer 2021;124(1):37–48. DOI: 10.1038/s41416-020-01160-5
13. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in previously untreated melanoma. N Engl J Med 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
14. Borel C., Jung A.C., Burgy M. Immunotherapy Breakthroughs in the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cancer 2020;12(9):2691. DOI: 10.3390/cancers12092691

Вклад авторов

Д.М. Вонтлая: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
О.В. Стряпихина: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

А.А. Егорин, А.В. Логвиненко, В.И. Тамразов: анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

D.M. Vontlaya: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing, reviewing publications on the topic of the article;

O.V. Stryapikhina: article writing, review of publications on the topic of the article;

A.A. Egorin, A.V. Logvinenko, V.I. Tamrazov: analysis of the data obtained, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Егорин / A.A. Egorin: <https://orcid.org/0000-0002-1126-6133>

Р.И. Тамразов / R.I. Tamrazov: <https://orcid.org/0000-0002-6831-6971>

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 gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 30.10.2023. Принята к публикации: 09.11.2023.

Article submitted: 30.10.2023. Accepted for publication: 09.11.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-70-76>

Неoadъювантная терапия ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа с хорошим клиническим результатом (клинический случай)

И.Н. Ворожцов¹, Н.С. Грачев^{1,2}, Е.И. Чечев¹, А.С. Краснов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Игорь Николаевич Ворожцов dr.vorozhtsov@gmail.com

Ювенильная ангиофиброма носоглотки – доброкачественная высокоvascularизированная опухоль, которая встречается чаще всего у детей и юношей 9–19 лет. Основными клиническими проявлениями данной патологии служат затруднение носового дыхания и носовое кровотечение.

В отделение онкологии и детской хирургии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева поступил 16-летний юноша с жалобами на полное отсутствие носового дыхания, носовые кровотечения, храп, гнусавость, экзофтальм справа, нарушение зрения. Пациент проходил длительное (на протяжении 5 мес) терапевтическое лечение по поводу риносинусита и аденоидных вегетаций. В анамнезе – неудачная попытка аденотомии. По данным мультиспиральной компьютерной томографии головы с контрастным усилением – ювенильная ангиофиброма носоглотки IVa стадии (по классификации Fisch–Andrews). За 2 мес объем опухоли увеличился на 30 %. Пациенту проведена неoadъювантная терапия сиролимуsom в рамках пилотной фазы проспективного клинического исследования. Через 9 мес приема препарата отмечаются сокращение объема опухоли на 37 %, восстановление зрения, улучшение клинко-рентгенологической картины.

Ключевые слова: ангиофиброма, носоглотка, основание черепа, эндоскопия, сиролимус, неoadъювантная терапия

Для цитирования: Ворожцов И.Н., Грачев Н.С., Чечев Е.И., Краснов А.С. Неoadъювантная терапия ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа с хорошим клиническим результатом (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2024;14(1):70–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-70-76>

Neoadjuvant therapy of juvenile angiofibroma of the nasopharynx and base of the skull with good clinical outcome (clinical case)

I.N. Vorozhtsov¹, N.S. Grachev^{1,2}, E.I. Chechev¹, A.S. Krasnov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1 Samora Mashela St., Moscow 117198, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education of the Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoye Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Igor Nikolaevich Vorozhtsov dr.vorozhtsov@gmail.com

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma is a benign, highly vascularized tumor that occurs mainly in children and young men of pubertal age 9–19 years old. Often manifested by difficulty in nasal breathing and nosebleeds. We report a 16-year-old boy with complaints of a complete absence of nasal breathing, nosebleeds, snoring, nasality, exophthalmos on the right side, visual impairment. Undergoing therapeutic treatment for rhinosinusitis and adenoid vegetations for 5 months and an unsuccessful attempt at adenotomy in history. When contacting the Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology according to imaging with contrast enhancement juvenile angiofibroma of the nasopharynx IVA stage to Fisch–Andrews with a 30 % increase in volume in 2 months. The patient was initiated on neoadjuvant therapy Sirolimus

as part of a pilot phase of a prospective clinical trial. After 9 months of taking the drug, there is a reduction in the tumor by 37 %, restoration of vision, clinical and radiological improvement.

Keywords: angiofibroma, nasopharynx, skull base, endoscopic endonasal approach, sirolimus, neoadjuvant therapy

For citation: Vorozhtsov I.N., Grachev N.S., Chechev E.I., Krasnov A.S. Neoadjuvant therapy of juvenile angiofibroma of the nasopharynx and base of the skull with good clinical outcome (clinical case). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(1):70–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-70-76>

Введение

Ювенильная ангиофиброма носоглотки (ЮАН) представляет собой редкое доброкачественное, локально агрессивное и высоко васкуляризированное образование [1], встречающееся в основном у детей и юношей 9–19 лет. Средний возраст пациентов составляет 15 лет, частота встречаемости ЮАН – 1 случай на 5000–50000 обращений к оториноларингологу [1, 2]. Имеются также единичные публикации о выявлении данной патологии у женщин [3].

К начальным проявлениям заболевания относится заложенность носа, в связи с чем пациенты длительное время получают консервативное лечение по поводу риносинусита без дополнительного обследования [2]. Часто наблюдается носовое кровотечение. При большом распространении опухоли появляются жалобы на полное отсутствие носового дыхания, одностороннее снижение слуха, асимметрию лица, ухудшение зрения, экзофтальм.

Ювенильная ангиофиброма носоглотки может проникать в различные анатомические структуры и области параназальной локализации, поражать основание черепа с распространением интракраниально, что встречается довольно часто (до 20 % случаев) [4, 5]. Инвазия в орбиту, подвисочную ямку, щеку, кавернозный синус и переднюю или среднюю черепную ямку может привести к высоким хирургическим рискам, в том числе при выполнении предоперационной эмболизации [6].

Традиционное лечение ЮАН включает хирургическую резекцию с использованием открытых доступов, таких как транснебный, трансчелюстной, остеотомию по Ле Фор 1, трансфациальный доступ по Муру, транспозицию верхней челюсти, а также латеральную краниотомию по Fisch [7, 8]. В последнее время стандартом терапии является использование трансназальных эндоскопических подходов, в том числе с применением интраоперационной навигационной системы [9, 10]. Адьювантная лучевая терапия потеряла популярность из-за риска повреждения гипофиза и развития вторичных злокачественных новообразований [11], но ее проводят пациентам, у которых выполнение хирургического локального контроля связано с высокими рисками хирургического вмешательства.

В последние десятилетия сформировалось понимание ангиогенеза, что в совокупности с молекулярно-генетическими исследованиями позволило сформули-

ровать гипотезы точечного воздействия на причину формирования ряда заболеваний. Это дало возможность использовать в терапии уже имеющиеся препараты, успешно применяемые для других целей. Одним из таких лекарственных средств является сиролимус – мощный ингибитор mTOR-пути (mTOR – мишень рапамицина млекопитающих), отвечающий в том числе за выработку фактора, индуцируемого гипоксией 1- α , который регулирует транскрипцию генов, стимулирующих рост клеток и ангиогенез, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Сиролимус, связываясь с белком FK506, образует комплекс FKBR12, тем самым ингибирует mTOR-путь по аллостерическому типу. Данный препарат доказал свою эффективность в лечении многих сосудистых аномалий [12–16]. Однако имеется только одна публикация об успешном применении сиролимуса при ЮАН (у 3 пациентов) [17].

В данной статье описан клинический случай успешного лечения ЮАН сиролимусом. Терапия повысила качество жизни пациента: улучшилось его общее самочувствие, полностью восстановилось зрение, что позволило больному продолжить обучение в школе.

Клинический случай

Пациент, 16 лет, обратился в отделение онкологии и детской хирургии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева с жалобами на отсутствие носового дыхания, знусавость, храп, рецидивирующее носовое кровотечение, асимметрию лица за счет экзофтальма справа и снижение зрения на правый глаз. После 10 мес консервативного лечения риносинусита, не давшего результатов, попытки аденоотомии по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы с контрастным усилением (КУ) отмечена отрицательная динамика в виде увеличения объема опухоли на 30 % за 2 мес наблюдения.

Объемное образование проникало в область орбиты справа и слева, окружало зрительные нервы с двух сторон, распространялось интракраниально в область хиазмы, кавернозный синус справа и слева, окружало сегменты S_3 , S_6 внутренней сонной артерии справа и слева. Опухоль была размерами 61 × 56 × 60 мм, имела ровный контур, интенсивно накапливала контрастный препарат. Ее объем до начала терапии составил 127 мл (рис. 1).

До начала терапии сиролимусом пациент получил консультацию офтальмолога. Выполнено исследование

полей зрения, по данным которого отмечается выпадение полей зрения правого глаза (рис. 2).

На основании клинико-рентгенологических данных установлен диагноз: ювенильная ангиофиброма носоглотки

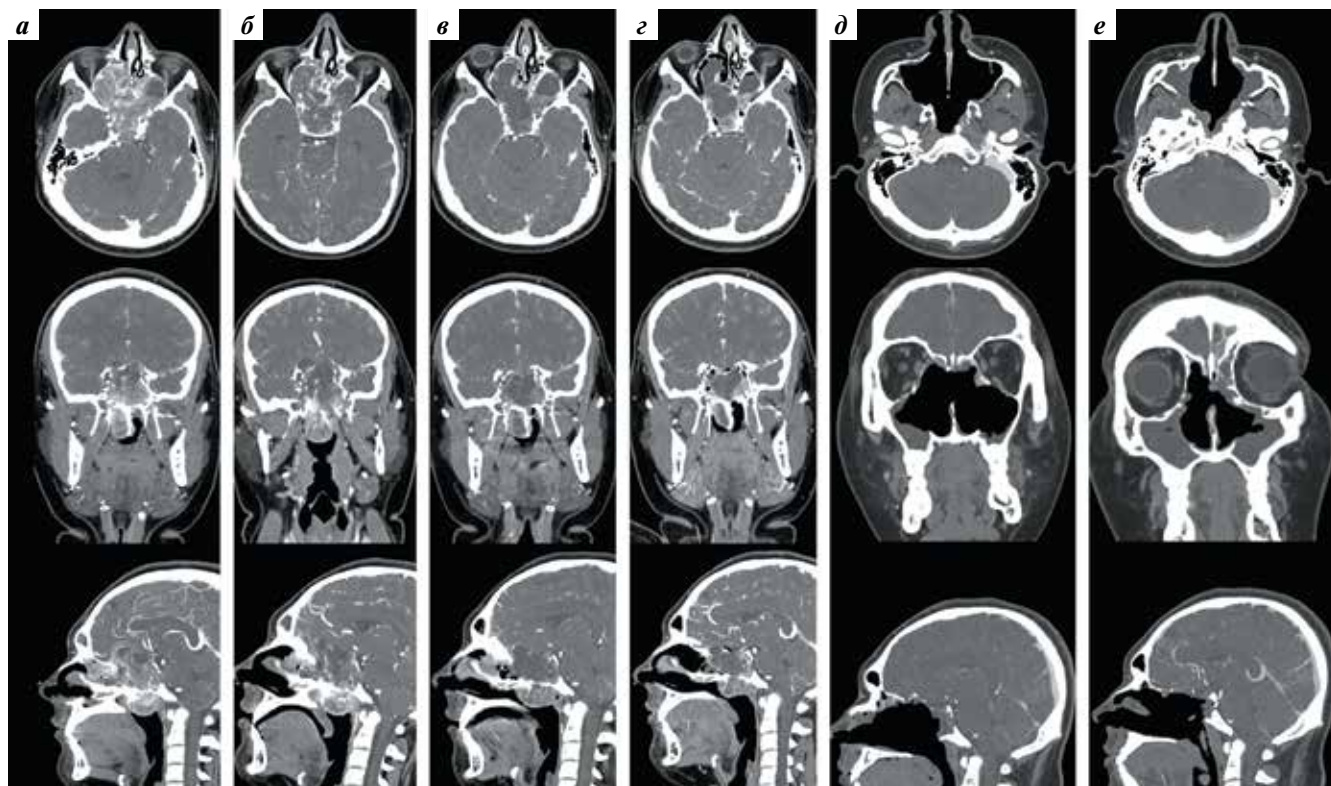


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография головы с контрастным усилением пациента в динамике: а — перед лечением сиролимусом; б — через 3 мес от начала терапии; в — через 6 мес от начала терапии; г — через 9 мес от начала терапии; д — на 4-е сутки после операции (наличие остаточного компонента ювенильной ангиофибромы носоглотки не выявлено); е — через 9 мес после операции (данных, свидетельствующих о рецидиве заболевания, не получено)

Fig. 1. Contrast-enhanced dynamic spiral computed tomography of the head: а — prior to sirolimus therapy; б — 3 months after the start of therapy; в — 6 months after the start of therapy; г — 9 months after the start of therapy; д — on day 4 after the surgery (residual component of juvenile nasopharyngeal angiofibroma is not found); е — 9 months after the surgery (no evidence of disease recurrence was found)

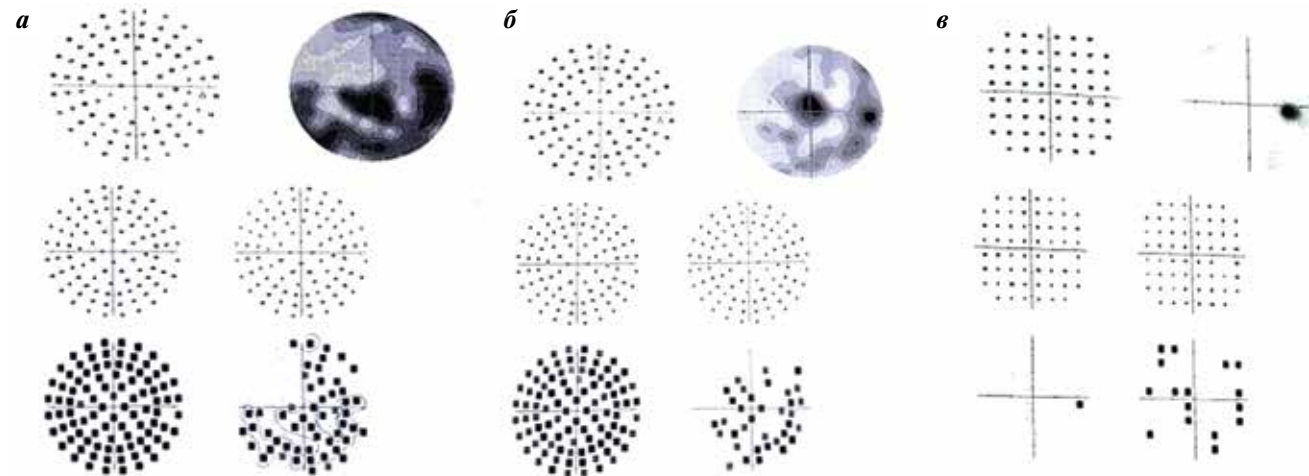


Рис. 2. Исследования полей зрения пациента (правый глаз): а — до начала терапии сиролимусом; б — через 3 мес от начала терапии; в — через 6 мес от начала терапии

Fig. 2. Examination of the patient's visual fields (right eye): а — prior to sirolimus therapy; б — 3 months after the start of therapy; в — 6 months after the start of therapy

и основания черепа, IVa стадия по классификации Fish–Andrews.

С учетом распространения опухоли, крайне высоких рисков оперативного лечения (массивное, жизнеугрожающее кровотечение, повреждение зрительных нервов с возможной потерей зрения, интраоперационное повреждение глазодвигательных мышц с возможным развитием косоглазия и диплопии в послеоперационном периоде, нарушение обоняния и возникновение назальной ликвореи в раннем послеоперационном периоде, вероятность остаточного компонента опухоли после хирургического лечения) пациент включен в проспективное открытое нерандомизированное интервенционное исследование с группой исторического контроля «Эффективность и безопасность сиролимуса у детей и подростков с ювенильной ангиофибромой основания черепа» в рамках пилотной фазы исследования с целью проведения неoadъювантной терапии ингибитором *mTOR* сиролимусом. Оно выполнено в соответствии с международным стандартом этических норм и качества научных исследований Good Clinical Practice (GCP) и зарегистрировано на clinicaltrials.gov.

Неoadъювантная терапия сиролимусом начата с дозы $0,8 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ с ее титрованием под контролем концентрации препарата в крови с целью достижения терапевтической дозы ($5\text{--}15 \text{ нг/мл}$). Лечение проводилось под контролем токсичности препарата на основе данных общего и биохимического анализов крови, коагулограммы и общего анализа мочи.

С 4-го дня лечения пациент стал отмечать улучшение самочувствия: облегчение носового дыхания, появление густого слизистого отделяемого из носа и субъективное улучшение зрения.

Через 2 нед лечения сиролимусом достигнута целевая терапевтическая дозировка, и пациент выписан из стационара. Специфическая терапия продолжена по месту жительства.

Через 3 мес терапии сиролимусом пациенту выполнены контрольные МСКТ и МРТ головы с КУ, по данным которых отмечено не только уменьшение объема опухоли на 10,3 % (с 127 мл до 114 мл), но и значительное сокращение сосудистого компонента опухоли за счет его замещения кистозным компонентом, не накапливающим контрастный препарат (рис. 1, б).

Пациент повторно получил консультацию офтальмолога. Выполнено исследование полей зрения, по данным которого выявлена значительная положительная динамика: расширение полей зрения с нижней и височной сторон справа (рис. 2, б). Также отмечены уменьшение экзофтальма справа и снижение асимметрии лица. Наблюдалось нежелательное явление — стоматит I степени, который, по данным литературы, встречается у 20–40 % пациентов, получающих терапию сиролимусом [18].

Через 6 мес в ходе контрольных МСКТ и МРТ головы с КУ выявлены продолжение сокращения объема опухоли на 37 % по сравнению с инициальной визуализацией

(с 127 до 80 мл) (рис. 1, в) и практически полное замещение опухолевой ткани кистозным компонентом. Отмечены также восстановление носового дыхания, умеренная гнусавость и храп, полное восстановление зрения (рис. 2), уменьшение асимметрии лица.

Из серьезных нежелательных явлений наблюдалось рожистое воспаление голени, развившееся после 5 мес приема препарата. В связи с этим назначена антибактериальная терапия, на время прохождения которой лечение сиролимусом прекращено. После полного купирования клинических проявлений нежелательного явления пациент возобновил прием препарата. После достижения терапевтической концентрации сиролимуса больной выписан домой для продолжения терапии.

Через 9 мес в ходе контрольных МСКТ и МРТ головы с КУ выявлено уменьшение объема опухоли до 75,65 мл по сравнению с инициальной визуализацией, отмечалось сохранение кистозного компонента опухоли, не накапливающего контрастный препарат (рис. 1, г). Пациент повторно был проконсультирован офтальмологом. Выполнено исследование полей зрения, по данным которого отмечено почти полное нивелирование выпадения полей зрения (рис. 2, в).

С учетом ремоделирования образования в виде замещения сосудистого компонента кистозным, менее выраженной динамики сокращения объема опухоли за последние 3 мес терапии по данным МСКТ головы с КУ (с 80 до 75,65 мл) принято решение о проведении хирургического лечения.

Оперативное вмешательство включало предоперационную ангиографию и эмболизацию сосудов, питающих опухоль. Эмболизированы микросферами правая верхнечелюстная и левая верхнечелюстная артерии. По данным контрольной ангиографии выявлено сохранение гиперваскулярного участка в задних отделах опухоли, кровоснабжаемого из системы внутренней сонной артерии (из видиевой артерии справа). После ангиографии и эмболизации сосудов, питающих опухоль, в 1-е сутки после операции начат второй этап хирургического лечения: трансназальное эндоскопическое удаление ЮАН.

Трансназальный этап хирургического лечения подразумевал выполнение эндоскопического доступа по Денкеру с резекцией средних и нижних носовых раковин с двух сторон с целью формирования доступа к латеральным отделам опухоли и клипирования верхнечелюстных артерий с двух сторон. После отключения опухоли от кровоснабжения проведена мобилизация опухоли от разрушенной крыши полости носа; интраоперационно отмечалось интракраниальное и интрадуральное распространение опухоли. Линейный дефект твердой мозговой оболочки составлял до 1 см интрадурально и экстрадурально, интракраниально уложен тахокомб, интраоперационно купирована ликворея. Продолжено выделение опухоли от разрушенных костей конуса орбит справа и слева,

твёрдой мозговой оболочки в проекции гипофиза. Отмечалось диффузное кровотечение из венозного сплетения крыловидного отростка с двух сторон. Выделены видиевы артерии с двух сторон; они коагулированы. Опухоль мобилизована от предпозвоночной фасции и удалена. Послеоперационная полость носа укрыта гемостатической пеной Floseal, установлены 2 носовых тампона, которые на 3-и сутки после операции удалены.

Объём интраоперационной кровопотери составил 1700 мл в связи с кровопотерей менее 20 % объёма циркулирующей крови; гемотрансфузия не проводилась. Осложнений после хирургического вмешательства не отмечено, состояние пациента после операции стабильное.

В ходе контрольных МСКТ головы и МРТ мягких тканей головы с КУ данных, свидетельствующих о наличии остаточной опухоли, не получено (рис. 1, д), и на 6-е сутки после операции пациент выписан из стационара. Однако на 10-е сутки после хирургического вмешательства у него развилось осложнение сосудистого доступа в виде окклюзивного тромбоза брахиоцефальной вены в месте, где располагался катетер Certofix Duo. Больной госпитализирован в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева для дообследования и проведения антикоагулянтной терапии. Отмечались отечность шеи справа, верхней конечности справа и болезненность при пальпации в области отека и при отведении правой руки. Связь развития тромбоза и приема сиролимуса в рамках неoadьювантной терапии ЮАН маловероятна.

Пациенту назначена антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия подкожно под контролем анти-Ха-активности. Через 14 сут от начала данного лечения больной переведен на пероральный прием антикоагулянтов; назначен ривароксабан. Клинические проявления окклюзивного тромбоза брахиоцефальной вены справа купированы. Через 1 мес от начала пероральной антикоагулянтной терапии в связи со стабилизацией тромбоза брахиоцефальной вены по данным контрольного ультразвукового исследования и отсутствием клинических проявлений данное лечение прекращено.

Через 9 мес после хирургического вмешательства по результатам МСКТ головы и МРТ мягких тканей головы с КУ данных, свидетельствующих о рецидиве, не получено (рис. 1, е), пациент находится под динамическим наблюдением.

Обсуждение

По данным разных авторов, частота развития рецидивов ЮАН после лечения колеблется от 5 до 55 % [19, 20]. На этот показатель непосредственно влияет радикальность удаления опухоли. По данным 11-летнего ретроспективного исследования А.Е. Рамук и соавт., частота рецидивов составляет 20,8 % и существенно различается в возрастных группах младше (34,7 %) и старше (8 %) 14 лет [21]. Предпринимались несколько попыток лечения

ЮАН, в том числе с использованием целекоксиба, талидомида, интерферона, этопозиды и флутамида. В качестве адьювантной терапии при развитии рецидива после хирургического этапа лечения применение этих препаратов имело переменный успех [17, 22].

Хотя по классификации Международного общества изучения сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) [23] ЮАН не включена в группу сосудистых аномалий, ряд авторов относит данное заболевание к вазопрлиферативным опухолям [24, 25].

При ЮАН наблюдается высокая экспрессия VEGF — ключевого регулятора ангиогенеза, который действует как потенциальный восходящий стимулятор и нижестоящий эффектор сигнального пути mTOR [13, 14, 26, 27], представляющей собой серин/треонинкиназу, находящуюся в цитоплазме и играющую большую роль в нескольких внутриклеточных сигнальных путях, способствующих развитию опухоли. Регуляция пути mTOR очень сложна и опосредована серией взаимодействий, связывающих передачу сигналов рецептора VEGF и другие клеточные стимулы, а также фосфатидилинозитол-3-киназу и активацию пути Akt/протеинкиназы B. Этот процесс приводит к выработке индуцируемого гипоксией фактора 1-α, который регулирует транскрипцию генов, стимулирующих рост клеток и ангиогенез, включая VEGF. Наоборот, ингибирование mTOR приводит к подавлению VEGF и ангиогенеза. В недавнем исследовании сообщалось, что системная инъекция сиролимуса ингибировала β-катенин, что снижало экспрессию VEGF в мышечных моделях остеоартрита. Это указывает на другой путь ингибирования ангиогенеза [28]. Кроме того, подобные изменения β-катенина наблюдаются в крови пациентов с лимфатическими мальформациями [29].

Несмотря на новые данные о некоторых молекулярных мишенях, таких как VEGF и посредники пути Wnt/β-катенин, антиангиогенные препараты, особенно сиролимус, активно не использовались для лечения ЮАН [17]. Единственное сообщение о первом опыте применения сиролимуса в качестве адьювантной и неoadьювантной терапии данного заболевания опубликовано К. Fernandez и соавт. в 2020 г. Авторы представили клинические наблюдения успешного применения данного препарата у 3 юношей на различных этапах лечения [17]. В нашей статье описан первый в РФ случай неoadьювантной терапии ЮАН ингибитором m-TOR. По данным МСКТ и МРТ головы с КУ после 9 мес приема сиролимуса отмечены значимое уменьшение объема опухоли, практически полное восстановление зрения, значительное сокращение хирургических рисков, что подтверждено в ходе хирургического лечения. В настоящее время пациент полностью завершил лечение и находится под наблюдением в катamnестической группе.

Закключение

Наш опыт показывает, что сиролimus безопасен и эффективен в качестве неoadъювантной терапии ЮАН. Однако необходимы дополнительные исследования,

чтобы определить, как наилучшим образом применять этот препарат в лечении данной патологии, в том числе у пациентов с рецидивом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chandler J.R., Moskowitz L., Goulding R., Quencer R.M. Nasopharyngeal angiofibromas: staging and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93(4 Pt. 1):322–9. DOI: 10.1177/000348948409300408
2. Краснов А.С., Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Терещенко Г.В. Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(4):185–97. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-185-197
3. Krasnov A.S., Grachev N.S., Vorozhtsov I.N., Tereshchenko G.V. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(4):185–97. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-185-197
3. Patrocínio J.A., Patrocínio L.G., Borba B.H.C. et al. Nasopharyngeal angiofibroma in an elderly woman. *Am J Otolaryngol* 2005;26(3):198–200. DOI: 10.1016/j.amjoto.2004.08.012
4. Thakar A., Hota A., Bhalla A.S. et al. Overt and occult vidian canal involvement in juvenile angiofibroma and its possible impact on recurrence. *Head Neck* 2016;38:E421–5. DOI: 10.1002/hed.24012
5. Nicolai P., Berlucchi M., Tomenzoli D. et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: when and how. *Laryngoscope* 2003;113(5):775–82. DOI: 10.1097/00005537-200305000-00003
6. Önerci M., Gumus K., Cil B., Eldem B. A rare complication of embolization in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69(3):423–8. DOI: 10.1016/j.ijporl.2004.10.015
7. Sun X.C., Wang D.H., Yu H.P. et al. Analysis of risk factors associated with recurrence of nasopharyngeal angiofibroma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39(1):56–61. DOI: 10.2310/7070.2009.080220
8. Mann W.J., Jecker P., Amedee R.G. Juvenile angiofibromas: changing surgical concept over the last 20 years. *Laryngoscope* 2004;114(2):291–3. DOI: 10.1097/00005537-200402000-00020
9. Schreiber A., Bertazzoni G., Ferrari M. et al. Management of persistent juvenile angiofibroma after endoscopic resection: analysis of a single institution series of 74 patients. *Head Neck* 2019;41(5):1297–303. DOI: 10.1002/hed.25555
10. Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Фролов С.В., Полев Г.А. Хирургические методы лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019;98(4):205–9. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-205-209
10. Grachev N.S., Vorozhtsov I.N., Frolov S.V., Polev G.A. Surgical treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2019;98(4):205–9. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-205-209
11. Mallick S., Benson R., Bhaskar S., Mohanti B.K. Long-term treatment outcomes of juvenile nasopharyngeal angiofibroma treated with radiotherapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35(2):75–9.
12. Hammill A.M., Wentzel M., Gupta A. et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(6):1018–24. DOI: 10.1002/pbc.23124
13. Shirazi F., Cohen C., Fried L., Arbiser J.L. Mammalian target of rapamycin (mTOR) is activated in cutaneous vascular malformations *in vivo*. *Lymphat Res Biol* 2007;5(4):233–6. DOI: 10.1089/lrb.2007.1012
14. Vignot S., Faivre S., Aguirre D., Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol* 2005;16(4):525–37. DOI: 10.1093/annonc/mdi113
15. Perry B., Banyard J., McLaughlin E.R. et al. AKT1 overexpression in endothelial cells leads to the development of cutaneous vascular malformations *in vivo*. *Arch Dermatol* 2007;143(4):504–6. DOI: 10.1001/ARCHDERM.143.4.504
16. Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al. Sirolimus for angio-myolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358(2):140–51. DOI: 10.1056/NEJMOA063564
17. Fernández K.S., de Alarcon A., Adams D.M., Hammill A.M. Sirolimus for the treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(4):e28162. DOI: 10.1002/pbc.28162
18. Calvo A.S., Rochefort J., Javelot M.J. et al. Management of mTOR inhibitors oral mucositis: current state of knowledge. *J Oral Med Oral Surg* 2019;25(1):11. DOI: 10.1051/mbcb/2018027
19. Roche P.H., Paris J., Régis J. et al. Management of invasive juvenile nasopharyngeal angiofibromas: the role of a multimodality approach. *Neurosurgery* 2007;61(4):768–77; discussion 777. DOI: 10.1227/01.NEU.0000298905.71259.BB
20. Liu Z., Hua W., Zhang H. et al. The risk factors for residual juvenile nasopharyngeal angiofibroma and the usual residual sites. *Am J Otolaryngol* 2019;40(3):343–6. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.11.010
21. Pamuk A.E., Özer S., Süslü A.E. et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A single centre's 11-year experience. *J Laryngol Otol* 2018;132(11):978–83. DOI: 10.1017/S0022215118001779
22. Thakar A., Gupta G., Bhalla A.S. et al. Adjuvant therapy with flutamide for presurgical volume reduction in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Head Neck* 2011;33(12):1747–53. DOI: 10.1002/hed.21667
23. Miller D.D., Gupta A. Histopathology of vascular anomalies: update based on the revised 2014 ISSVA classification. *Semin Cutan Med Surg* 2016;35(3):137–46. DOI: 10.12788/j.sder.2016.053
24. Beham A., Beham-Schmid C., Regauer S. et al. Nasopharyngeal angiofibroma: true neoplasm or vascular malformation? *Adv Anat Pathol* 2000;7(1):36–46. DOI: 10.1097/00125480-200007010-00006
25. Sternberg S.S. Pathology of juvenile nasopharyngeal adolescent males angiofibroma; a lesion of adolescent males. *Cancer* 1954;7(1):15–28. DOI: 10.1002/1097-0142(195401)7:1<15::aid-cnrcr2820070104>3.0.co;2-i
26. Sun Y., Wu Z. Expression of PCNA, VEGF and bFGF in endothelial cells of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2006;20(23):1076–8. (In Chinese).
27. Mishra A., Mishra S.C., Tripathi A.M., Pandey A. Clinical correlation of molecular (VEGF, FGF, PDGF, c-Myc, c-Kit, Ras, p53) expression in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(11):2719–26. DOI: 10.1007/s00405-018-5110-5
28. Ma L., Liu Y., Zhao X. et al. Rapamycin attenuates articular cartilage degeneration by inhibiting β -catenin in a murine model of osteoarthritis. *Connect Tissue Res* 2019;60(5):452–62. DOI: 10.1080/0308207.2019.1583223
29. Kim T., Tafaya E., Chelliah M.P. et al. Alterations of the MEK/ERK, BMP, and Wnt/ β -catenin pathways detected in the blood of individuals with lymphatic malformations. *PLoS One* 2019;14(4):e0213872. DOI: 10.1371/journal.pone.0213872

Вклад авторов

И.Н. Ворожцов: написание текста статьи, анализ полученных данных;
Н.С. Грачев: научное редактирование;
Е.И. Чечев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.С. Краснов: анализ полученных данных.

Authors' contribution

I.N. Vorozhtsov: article writing, analysis of the data obtained;
N.S. Grachev: scientific editing;
E.I. Chechev: obtaining data for analysis of the data obtained;
A.S. Krasnov: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID authors

И.Н. Ворожцов / I.N. Vorozhtsov: <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>
Н.С. Грачев / N.S. Grachev: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
Е.И. Чечев / E.I. Chechev: <https://orcid.org/0000-0002-2607-9795>
А.С. Краснов / A.S. Krasnov: <https://orcid.org/0000-0003-1099-9332>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 20.02.2024. **Принята к публикации:** 22.03.2024.

Article submitted: 20.02.2024. **Accepted for publication:** 22.03.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-77-82>

Клинический случай хирургического лечения саркомы верхнечелюстной пазухи с одномоментной и отсроченной реконструкцией послеоперационного дефекта

А.А. Егорин, Д.М. Вонтлая, Ю.Г. Беликова, Р.И. Тамразов

ГАОУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Контакты: Анатолий Андреевич Егорин anatoliy.egorin@gmail.com

Саркомы – группа редких злокачественных опухолей, характеризующихся агрессивным ростом, активным метастазированием и быстрым развитием рецидива заболевания. Эти новообразования локализуются во всех частях тела, преимущественно в области конечностей. Саркома Юинга органов головы и шеи представляет собой редкую патологию. Ее лечение является сложной задачей для мультидисциплинарной команды специалистов, поскольку опухоль обладает малой чувствительностью к консервативным методам терапии и требует применения обширных вариантов хирургического лечения. Для сохранения качества жизни пациентов при обширных хирургических вмешательствах на органах головы и шеи необходимы одномоментные или отсроченные реконструктивные операции в зоне интереса. В статье представлен клинический случай лечения и реабилитации пациента с саркомой верхнечелюстной пазухи.

Ключевые слова: саркома, злокачественная опухоль верхней челюсти, микрохирургическая пластика

Для цитирования: Егорин А.А., Вонтлая Д.М., Беликова Ю.Г., Тамразов Р.И. Клинический случай хирургического лечения саркомы верхнечелюстной пазухи с одномоментной и отсроченной реконструкцией послеоперационного дефекта. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):77–82. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-77-82>

Clinical case of surgical treatment of sarcoma of the maxillary sinus with one-step and delayed reconstruction of the postoperative defect

A.A. Egorin, D.M. Vontlaya, Yu.G. Belikova, R.I. Tamrazov

Multidisciplinary clinical medical center “Medical city”; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625000, Russia

Contacts: Anatoly Andreevich Egorin anatoliy.egorin@gmail.com

Sarcoma is a group of rare malignant tumors characterized by aggressive growth, active metastasis, and rapid recurrence of the disease. Localized in any part of the body, mainly in the limbs. Ewing's sarcoma in the head and neck area is a challenge for a multidisciplinary team of specialists. The tumor has little sensitivity to conservative methods of special treatment and it is necessary to apply a large surgical treatment. To preserve the quality of life of the patient during surgical operations on the organs of the head and neck, reconstructive operations are required. The article presents a clinical case of treatment and rehabilitation of a patient with maxillary sinus sarcoma.

Keywords: sarcoma, malignant tumors of the upper jaw, microsurgical plastic surgery

For citation: Egorin A.A., Vontlaya D.M., Belikova Yu.G., Tamrazov R.I. et al. Clinical case of surgical treatment of sarcoma of the maxillary sinus with one-step and delayed reconstruction of the postoperative defect. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(1):77–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-77-82>

Введение

Саркома Юинга представляет собой редкую высокоагрессивную злокачественную опухоль и чаще всего возникает в диафизе и диафизарно-метафизарных отделах длинных костей, хотя может поражать любую кость. Экстраскелетная саркома Юинга встречается примерно у 12 % пациентов и имеет широкое анатомическое распространение. Данная патология является 2-й по встречаемости злокачественной опухолью костей у детей и молодых людей после остеосаркомы. Соотношение мужчин и женщин с этим заболеванием составляет 1,4:1. Почти 80 % пациентов с саркомой Юинга моложе 20 лет; пик заболеваемости приходится на 2-е десятилетие жизни. У больных с данной патологией старше 30 лет в основном наблюдаются распространенные опухолевые процессы, и опухоли чаще возникают в мягких тканях. В области головы и шеи саркомы Юинга встречаются только в 2–10 % случаев, чаще всего в областях черепа и челюсти, реже — в синоназальном тракте (в основном в верхнечелюстной пазухе или носовой ямке).

Идентификация саркомы Юинга затруднена, так как необходимы клиническая, рентгенологическая диагностика и гистологическое и молекулярно-генетическое исследования. Большинство случаев являются спорадическими, но обнаружены и мутации зародышевой линии. Для диагностики саркомы Юинга помимо анализа клинико-рентгенологической картины и проведения рутинного морфологического исследования требуются также иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии маркера CD99 (является гликопротеином клеточной поверхности и диагностическим маркером саркомы Юинга), а также генетическое исследование. Наиболее распространенной транслокацией саркомы Юинга (присутствует в 85 % случаев) является транслокация $t(11;22)(q24;q12)$, которая приводит к слиянию гена *EWSR1* на хромосоме 22 и гена *FLI1* на хромосоме 11, в результате чего образуется белок EWSR1-FLI1. Вторая по распространенности транслокация генов *EWSR1-FLI1* — $t(21;22)(q22;q12)$. Она приводит к образованию белка EWSR1-ERG примерно в 10 % случаев. Редкие случаи саркомы связаны с геном *FUS* (fused in sarcoma), который подобно гену *EWS* является членом семейства *FET*. Описаны также варианты соединения генов *FUS-ERG* или *FUSFEV* [1, 2].

В ранее описанных наблюдениях первичная саркома Юинга с локализацией в придаточных пазухах носа зачастую характеризуется как нематастатическое заболевание, что может быть связано с ранними клиническими симптомами и ограниченным пространством для роста [3–5]. Лечение больных с локализованной внутрикостной саркомой Юинга является комплексным и включает предоперационную полихимиотерапию, хирургическое вмешательство и послеопераци-

онную химиотерапию. Самостоятельное хирургическое лечение считается нецелесообразным. С учетом преимущественно молодого возраста пациентов предпочтительно проведение органосохраняющих операций и реабилитации.

Основными проблемами планирования хирургических вмешательств в области лицевого отдела черепа являются близость анатомически важных структур, что затрудняет осуществление радикального хирургического отступа, нарушение функций дыхания и питания, необходимость проведения реконструктивных операций для замещения дефектов костных структур и мягких тканей, возникших в результате лучевой и химиотерапии, а также осложнения, связанные с прорезыванием жестких фиксирующих конструкций [6–8].

Цель работы — описание клинического случая лечения и реабилитации пациента с саркомой верхнечелюстной пазухи с целью улучшения качества жизни после обширных хирургических вмешательств на органах головы и шеи.

Клинический случай

Пациент К., 35 лет, обратился в многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» с жалобами на появление образования в области левой щеки, затруднение носового дыхания. По результатам компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастным усилением выявлено образование левой верхнечелюстной пазухи размерами 70 × 35 мм, распространяющееся на решетчатый лабиринт, левый носовой ход, с деструкцией медиальной стенки левой глазницы. Проведена диагностическая гайморотомия. Гистологическое заключение: мелкоклеточная круглоклеточная юингоподобная саркома G_3 . Дополнительно выполнено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого выявлена умеренная мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD99. Морфологическое заключение с учетом клинико-рентгенологических данных: мелкоклеточная круглоклеточная юингоподобная саркома G_3 .

Проведены 6 курсов полихимиотерапии по схеме VAC, а также курс дистанционной лучевой терапии на области верхнечелюстной пазухи в суммарной очаговой дозе (СОД) 70 Гр и лимфатических узлов шеи с двух сторон в СОД 50 Гр [9]. По данным визуального инструментального контроля (по критериям оценки ответа солидных опухолей — Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1) — опухоль без динамики.

Выполнены КТ лицевого отдела черепа и костей нижних конечностей, планирование объемов хирургической резекции опухоли и костного аутотрансплантата, 3D-моделирование послеоперационного дефекта и индивидуального титанового протеза [10] (рис. 1). Проведены хирургическое лечение в объеме резекции верхней челюсти слева, пластики послеоперационного дефекта малоберцовым кожно-мышечным аутотрансплантатом

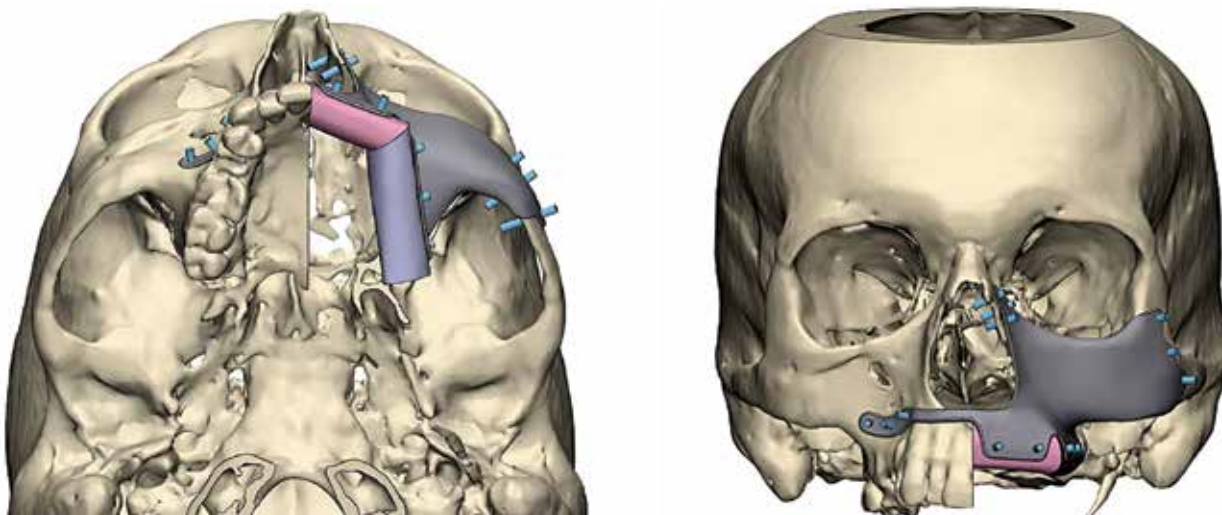


Рис. 1. Предоперационное планирование замещения послеоперационного дефекта малоберцовым кожно-мышечным аутотрансплантатом
Fig. 1. Preoperative planning of reconstruction of the postoperative defect with a fibular musculocutaneous autologous flap

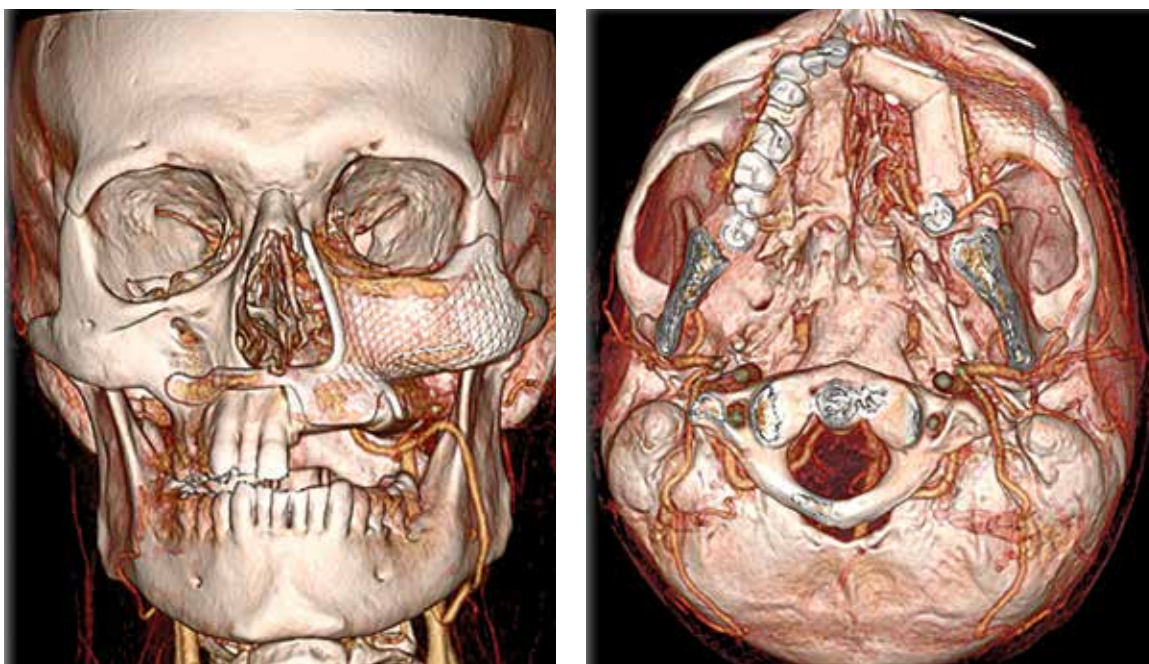


Рис. 2. Послеоперационная компьютерная томография (10-е сутки после хирургического лечения)

Fig. 2. Postoperative computed tomography (10th day after surgical treatment)

на микрососудистых анастомозах [11, 12], фиксации лоскута индивидуальной титановой пластиной, шейной лимфодиссекции слева (рис. 2). Послеоперационный период протекал без осложнений. Проведено динамическое наблюдение; прогрессирования основного заболевания не отмечено (рис. 3).

Через 16 мес после операции пациент обратился в многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» с жалобами на дефект в левой подглазничной области. При осмотре отмечено прорезывание титановой пластины через кожу (рис. 4). Выполнена

отсроченная реконструктивная операция в объеме удаления трансплантата левой верхнечелюстной пазухи, иссечения свищевого хода, пластики дефекта лучевым лоскутом, формирования нижней стенки глазницы универсальной титановой пластиной (рис. 5).

Обсуждение

В хирургическом отделении опухолей головы и шеи многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» в 2019 г. выполнены 16 хирургических операций (резекция верхней и нижней



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

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



Рис. 4. Дефект кожи с прорезыванием титановой пластины

Fig. 4. Skin defect with exposure of the titanium plate

челюстей) с одномоментной пластикой послеоперационного дефекта аутоотрансплантатом на микрососудистых анастомозах. В 4 случаях наблюдалось осложнение в раннем послеоперационном периоде — тромбоз питающих сосудов. При дальнейшем динамическом наблюдении еще у 5 пациентов выявлены дефекты в области послеоперационной раны в виде прорезывания металлической фиксирующей пластины, что потребовало повторного хирургического вмешательства.

Применение индивидуальных пластин и шаблонов в ходе резекции значительно снижает время операции и позволяет добиться хороших эстетических результатов [13, 14]. Их изготавливали на основе данных КТ



Рис. 5. Внешний вид пациента после удаления титановой пластины и пластики дефекта лучевым лоскутом (10-е сутки после операции)

Fig. 5. Appearance of the patient after removal of the titanium plate and defect reconstruction with a radial flap (10th day after surgery)

зоны интереса и донорской зоны. Места резекции и установки фиксирующих элементов выбирали исходя из первичного локального статуса пациента и распространенности опухоли. В период изготовления пластин проводили курсы индукционной полихимиотерапии.

Заключение

Применение индивидуальных титановых протезов и микрохирургического аутоотрансплантата является одним из оптимальных методов пластики послеоперационного дефекта костей лицевого черепа, однако следует учитывать возможные отдаленные последствия, связанные с особенностями материала и его анатомического расположения.

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

- WHO classification of head and neck tumours. Ed. by A.K. El-Naggar, J.K.C. Chan, J.R. Grandis et al. 4th edn. Vol. 9. 2017.
- WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 5th edn. 2020.
- Zöllner S.K., Amatruda J.F., Bauer S. et al. Ewing sarcoma-diagnosis, treatment, clinical challenges and future perspectives. *J Clin Med* 2021;10(8):1685. DOI: 10.3390/jcm10081685
- Jairamdas Nagpal D.K., Prabhu P.R., Palaskar S.J., Patil S. Ewing's sarcoma of maxilla: a rare case report. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014;18(2):251–5. DOI: 10.4103/0973-029X.140769
- Thorn D., Mamot C., Krasniqi F. et al. Multimodality treatment in Ewing's sarcoma family tumors of the maxilla and maxillary sinus: review of the literature. *Sarcoma* 2016;2016:3872768. DOI: 10.1155/2016/3872768
- Болотин М.В., Соболевский В.А., Орлова И.В. и др. Применение «химерного» аутоклеточного комплекса из бассейна подлопаточных сосудов для реконструкции верхней челюсти после резекции по поводу злокачественных опухолей. *Опухоли головы и шеи* 2021;11(3):18–29. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-18-29
Bolotin M.V., Sobolevsky V.A., Orlova I.V. et al. The use of a "chimeric" autotissue complex from the subscapularis vascular basin for maxillary reconstruction after malignant tumors resection. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(3):18–29. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-18-29
- Болотин М.В., Мудунов А.М., Соболевский В.Ю. и др. Микрохирургическая реконструкция твердого неба после резекции по поводу злокачественных опухолей. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(4):25–31. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-25-31
Bolotin M.V., Mudunov A.M., Sobolevsky V.Yu. et al. Microsurgical reconstruction of the hard palate after resections for malignant tumors. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(4):25–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-25-31
- Чень Х., Мудунов А.М., Азизян Р.И. и др. Реконструктивные операции с использованием свободного лучевого лоскута при раке полости рта (обзор литературы). *Опухоли головы и шеи* 2020;10(2):61–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-61-68
Chen H., Mudunov A.M., Azizian R.I. et al. Oral cancer reconstructive surgery using the free radial forearm flap (review). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(2):61–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-61-68
- Феденко А.А., Бохан А.Ю., Горбунова В.А. и др. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей (остеосаркомы, саркомы Юинга). *Злокачественные опухоли* 2021;11(17):264–76. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-17
Fedenko A.A., Bokhyan A.Yu., Gorbunova V.A. et al. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors (osteosarcomas, Ewing's sarcoma). *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours* 2021;11(17):264–76. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-17
- Болотин М.В., Мудунов А.М., Соболевский В.Ю., Сокоротов В.И. Стратегия выбора метода реконструкции при комбинированных дефектах средней зоны лица у пациентов со злокачественными опухолями. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(2):41–54. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-41-54
Bolotin M.V., Mudunov A.M., Sobolevsky V.Yu., Sokorotov V.I. Algorithm of reconstruction combined midface defects after resection malignant tumors. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):41–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-41-54
- Ивашков В.Ю., Ахматова Р.Р., Соболевский В.А., Мудунов А.М. Возможности использования лоскута угла лопатки для микрохирургического замещения комбинированных дефектов верхней челюсти у онкологических больных. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2019;11(2):40–8. Ivashkov V.Yu., Akhmatova R.R., Sobolevsky V.A., Mudunov A.M. Possibilities of the use of an animal pattern tray for microsurgical substitution of combined top jaw defects in cancer patients. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2019;11(2):40–8. (In Russ.).
- Шарапов А.С., Ивашков В.Ю., Мудунов А.М. и др. Результаты использования свободных остеомиофасциальных трансплантатов для одномоментной реконструкции комбинированных пострезекционных дефектов лица с интраоральным компонентом. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(2):22–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-22-29
Sharapo A.S., Ivashkov V.Yu., Mudunov A.M. et al. The results of using free osteomyofascial flaps in the simultaneous reconstruction of combined post-resection facial defects with an intraoral component. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(2):22–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-22-29
- Ивашков В.Ю., Ахматова Р.Р., Соболевский В.А. и др. Замещение пострезекционных дефектов верхней челюсти микрохирургическим лоскутом угла лопатки. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина* 2019;1:62–3. Ivashkov V.Yu., Akhmatova R.R., Sobolevsky V.A. et al. Replacement of postresection defects of the upper jaw with a microsurgical flap of the scapula angle. *Plasticheskaya hirurgiya esteticheskaya medicina = Plastic Surgery and Aesthetic Medicine* 2019;1:62–3. (In Russ.).
- Махкамов К.Э., Бойменов Ш.Р., Азизов М.М. и др. Использование современных биополимеров в реконструктивных операциях краниофасциальной области. *Вестник экстренной медицины* 2022;1:70–5. DOI: 10.54185/TBEM/vol15_iss1/a12
Makhkamov K.E., Boymenov Sh.R., Azizov M.M. et al. The use of modern biopolymers in reconstructive operations of the craniofacial region. *Vestnik ekstretnoy meditsiny = Bulletin of Emergency Medicine* 2022;1:70–5. (In Russ.). DOI: 10.54185/TEAM/vol 15_iss1/a12

Вклад авторов

А.А. Егорин: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Д.М. Вонтлая, Р.И. Тамразов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Ю.Г. Беликова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

A.A. Egorin: article writing, review of publications on the topic of the article;
D.M. Vontlaya, R.I. Tamrazov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;
Yu.G. Belikova: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Егорин / A.A. Egorin: <https://orcid.org/0000-0002-1126-6133>

Р.И. Тамразов / R.I. Tamrazov: <https://orcid.org/0000-0002-6831-6971>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights

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

Статья поступила: 30.01.2024. **Принята к публикации:** 29.02.2024.

Article submitted: 30.01.2024. **Accepted for publication:** 29.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-83-95>

Методические рекомендации по проведению радиойодтерапии при дифференцированном раке щитовидной железы и посттерапевтическому контролю

А.Ю. Шуринов¹, Е.В. Бородавина¹, В.В. Крылов¹, М.А. Сигов¹, А.А. Родичев¹, С.А. Иванов^{1, 2}, А.Д. Каприн²⁻⁴

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

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

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

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Андрей Юрьевич Шуринов shurinov@mail.ru,
Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

Радиойодтерапия играет ключевую роль в комбинированном лечении дифференцированного рака щитовидной железы и является безальтернативным методом при отдаленных метастазах и потенциально высоком риске развития рецидива опухоли. В клинической практике она применяется более 80 лет. Впервые феномен накопления $^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$ в метастатическом очаге дифференцированного рака щитовидной железы описали в 1942 г. А. Keston и соавт., в 1946 г. было налажено производство ^{131}I , и этот препарат стал доступным. В нашей стране радиойодтерапия начала широко применяться для лечения дифференцированного рака щитовидной железы в 1982 г.

В статье представлены методические рекомендации по проведению радиойодтерапии, современный алгоритм обследования пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, а также рассмотрены основные принципы лабораторной, инструментальной диагностики и подходы к лечению данного заболевания.

Ключевые слова: щитовидная железа, дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, радиойодабляция, радиойодрефрактерность, динамическое наблюдение, посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела, ответ на лечение

Для цитирования: Шуринов А.Ю., Бородавина Е.В., Крылов В.В. и др. Методические рекомендации по проведению радиойодтерапии при дифференцированном раке щитовидной железы и посттерапевтическому контролю. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):83–95. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-83-95>

Guidelines for radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer and post-therapeutic follow-up

A. Yu. Shurinov¹, E. V. Borodavina¹, V. V. Krylov¹, M. A. Sigov¹, A. A. Rodichev¹, S. A. Ivanov^{1, 2}, A. D. Kaprin²⁻⁴

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

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

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

⁴P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Andrey Yuryevich Shurinov shurinov@mail.ru,
Ekaterina Vladimirovna Borodavkina smysymrik2007@yandex.ru

The radioiodine therapy is a one of the basic elements at combined treatment of differentiated thyroid cancer and is an alternative method for patients with distant metastases and a potentially high risk of tumor recurrence. It has been used in clinical practice for more than 80 years. The first report on the phenomenon of accumulation of $^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$ in a metastatic focus of differentiated thyroid cancer was published by A. Keston et al. in 1942, and in 1946, the production of ^{131}I was

established, and the drug became available. In our country, radioiodine therapy has been widely used for the treatment of differentiated thyroid cancer since 1982.

This article presents methodological recommendations for radioiodine therapy of patients with differentiated thyroid cancer, provides a modern examination algorithm, discusses the basic principles of laboratory, instrumental diagnostics and treatment approaches treatment of this disease.

Keywords: thyroid gland, differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, radioiodine remnant ablation, radioiodine-refractory, follow-up menagements, post-therapeutic scintigraphy of the whole body, response to treatment

For citation: A.Yu. Shurinov, E.V. Borodavina, V.V. Krylov et al. Guidelines for radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer and post-therapeutic follow-up. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(1):83–95. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-83-95>

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее часто встречающейся опухолью эндокринной системы. В настоящее время его доля в структуре онкологической патологии неуклонно растет в связи с улучшением качества диагностики и проведением эффективных скрининговых программ. В России в 2022 г. заболеваемость РЩЖ составила 132,6 случая на 100 тыс. населения.

Радиойодтерапия (РЙТ) в сочетании с другими методами лечения (хирургическое вмешательство, гормонотерапия) широко применяется для комбинированного лечения РЩЖ и позволяет в большинстве случаев достичь длительной стабилизации, а иногда и полного клинического выздоровления даже у пациентов с отдаленным метастазированием.

В 2022 г. опубликован проект обновленных клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ (ДРЩЖ) у взрослых пациентов [1], однако процедуре РЙТ, подготовке к ней, а также наблюдению за пациентами после ее проведения в нем уделено крайне мало внимания.

Принципы радиойодтерапии

Радиофармпрепарат (РФП), используемый при РЙТ, представляет собой изотонический раствор Na^{131}I (рН — около 6–7) или капсулы с лиофилизатом Na^{131}I . Период полураспада ^{131}I ($T_{1/2}$) составляет 8,06 сут, средняя мощность β -излучения — 0,606 МэВ, γ -излучения — 0,364 МэВ, максимальная длина пробега β -частиц в ткани щитовидной железы (ЩЖ) — 2 мм, средняя — 0,5 мм [2].

Принцип РЙТ основан на избирательном накоплении радиоактивного йода в фолликулярных клетках ЩЖ или опухолевой ткани ДРЩЖ и воздействии на них β -излучением радионуклида ^{131}I ; γ -излучение данного радионуклида используется в качестве индикатора локализации изотопа в организме, т. е. в рамках молекулярной визуализации. При определении показаний к проведению РЙТ важно четкое понимание врачом-специалистом морфологического варианта РЩЖ. Для ДРЩЖ характерно наличие А- (папиллярный и фолликулярный рак) и В-клеток (Портле-клеточный рак), имеющих в своей цитоплазматической

мембране натрий-йодный симпортер. Эти клетки отличаются высокой avidностью (имеют высокий потенциал поглощения) к изотопам йода, однако степень экспрессии данного белка снижается в ходе опухолевой прогрессии: т. е. чем выше потенциал злокачественности, тем ниже avidность к радиоактивному йоду. В клетках медулярного (С-клетки) и анапластического РЩЖ нет натрий-йодного симпортера [3, 4]. Avidность клеток к радиоактивному йоду в зависимости от морфологического варианта РЩЖ представлены в табл. 1.

Показания к радиойодтерапии

Степень распространенности и стадия опухолевого процесса определяются согласно классификации Международного противоракового союза (Union for International Cancer Control, UICC) 8-й редакции (2017).

Послеоперационная РЙТ проводится в нескольких режимах, имеющих различные клинические цели [5], в числе которых:

- радиойодабляция (РЙА) — направлена на разрушение остаточной тиреоидной ткани, что необходимо для последующей адекватной интерпретации уровня сывороточного тиреоглобулина (ТГ) в процессе динамического наблюдения и повышения информативности контрольных исследований с радиоактивным йодом в группе низкого риска;
- адьювантная РЙТ — проводится с целью снижения риска развития рецидива заболевания, увеличения общей и безрецидивной выживаемости у пациентов групп умеренного и высокого рисков;
- РЙТ — выполняется для лечения местного рецидива заболевания, биохимической персистенции, отдаленных метастатических очагов. Наиболее эффективна при мелких легочных (≤ 10 мм) и одиночных костных метастазах, не выявляемых при рутинной рентгенографии. При крупноузловых метастазах в легкие и множественных метастазах в кости данная терапия менее эффективна.

Результаты лечения зависят от величины поглощенной дозы в очагах накопления РФП. Абляция остаточной тиреоидной ткани достигается при поглощенной дозе около 300 Гр. Успешное разрушение отдаленных метастазов ДРЩЖ отмечается при поглощенных дозах

Таблица 1. Морфологические варианты рака щитовидной железы и avidность к радиоактивному йоду

Table 1. Morphological types of thyroid cancer and radioiodine avidity

Морфологический вариант Morphological type	Мутации и транслокации генов Gene mutations and translocations	Метастазирование Metastases	Авидность к радиоактивному йоду Radioiodine avidity
Папиллярный рак Papillary carcinoma	$BRAF^{V600E}$, слияние генов RET/PTC $BRAF^{V600E}$, RET/PTC fusion	Лимфатические узлы шеи Lymph nodes of the neck	+++
Фолликулярный вариант папиллярного рака Follicular type of papillary carcinoma	$BRAF^{K601E}$, RAS, PAX8/PPARg	Лимфатические узлы шеи Lymph nodes of the neck	++++
Агрессивные варианты папиллярного рака* Aggressive types of papillary cancer*	$BRAF^{V600E}$, 1q amp, мутации промотора TERT $BRAF^{V600E}$, 1q amp, TERT promoter	Лимфатические узлы шеи, легкие Lymph nodes of the neck, lungs	++
Фолликулярный рак Follicular carcinoma	RAS, PAX8/PPARg, PTEN, TSHR, мутации промотора TERT RAS, PAX8/PPARg, PTEN, TSHR, TERT promoter	Легкие, кости Lungs, bones	++++
Гюртле-клеточный рак Hurthle cells carcinoma	RAS, PAX8/PPARg, PTEN, TSHR, потеря хромосомы, мутации митохондриальной ДНК, мутации промотора TERT RAS, PAX8/PPARg, PTEN, TSHR, chromosomal loss, mitochondrial DNA mutations, TERT promoter	Легкие, кости Lungs, bones	++
Низкодифференцированный рак Poorly differentiated cancer	RAS, мутации промотора TERT, TP53, PIK3CA, PTEN, CTNNB1, AKT1, EIF1AX, ALK fus RAS, TERT promoter, TP53, PIK3CA, PTEN, CTNNB1, AKT1, EIF1AX, ALK fus	Лимфатические узлы шеи, легкие, кости Lymph nodes of the neck, lungs, bones	+/-
Медулярный рак Medullary carcinoma	RET, TP53	Лимфатические узлы шеи, печень, легкие, кости Lymph nodes of the neck, liver, lungs, bones	—
Анапластический рак Anaplastic carcinoma	TP53, мутации промотора TERT, PI3K/AKT/mTOR, мутации в генах, кодирующих субъединицы SWI/SNF, RAS, EIF1AX, BRAF TP53, TERT promoter, PI3K/AKT/mTOR, SWI/SNF subunits, RAS, EIF1AX, BRAF	Лимфатические узлы шеи, легкие, кости Lymph nodes of the neck, lungs	—

*Колоноклеточный, высококлеточный, солидный, из клеток типа «сапожных гвоздей» (hobnail variant), диффузно-склерозирующий варианты.

Примечание. «—» — отсутствует; «+» — низкая; «++» — умеренная, «+++» — высокая; «++++» — максимально высокая.

*Columnar cell, tall cell, solid, hobnail cell, diffuse sclerosing types.

Note. “—” — absent; “+” — low; “++” — moderate; “+++” — high; “++++” — the highest possible.

80–140 Гр и выше. При выявлении очагов гиперфиксации радиоактивного йода проводится повторное введение $Na^{131}I$ с интервалом 3–6 мес до их полного исчезновения или до момента установления факта радиойодрефрактерности.

Показания к проведению РЙА и РЙТ согласно стратификации риска рецидива и персистенции ДРЩЖ представлены в табл. 2.

Пациенты с показаниями к РЙА и РЙТ относятся ко II группе клинического учета.

Противопоказания к радиойодтерапии

Противопоказаниями к терапии ^{131}I являются:

- неудовлетворительное общее состояние пациента (оценка по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) >2 баллов, индекс Карновского <60 %);
- предполагаемая продолжительность жизни менее 6 мес;
- выраженная миелосупрессия (лейкоциты $<2,5 \times 10^9/л$, тромбоциты $<90 \times 10^9/л$);

Таблица 2. Показания к радиоiodотерапии (РЙТ) в зависимости от группы риска и персистенции заболевания [1, 6, 7]

Table 2. Indications for radioiodine therapy (RIT) depending on risk group and disease persistence [1, 6, 7]

Группа Group	Характеристика Characteristic
Низкого риска Low risk	Радиоiodтерапия не показана*: • при размере первичной опухоли <2 см; • интратиреоидной локализации опухоли; • отсутствии сосудистой инвазии; • отсутствии данных, свидетельствующих о поражении регионарных лимфатических узлов; • отсутствии антител к тиреоглобулину; • уровне нестимулированного тиреоглобулина через 6–12 нед после тиреоидэктомии <1 нг/мл; • наличии радиоiodположительных очагов в проекции ложа щитовидной железы (в данном случае применяется тераностический подход)**. Возможно проведение радиоiodабляции Radioiodine therapy is not indicated if*: • primary tumor size <2 cm; • tumor is intrathyroidal; • vascular invasion is absent; • there is no data indicating the presence of lesions in the regional lymph nodes; • antibodies against thyroglobulin are absent; • non-stimulated thyroglobulin level 6–12 weeks after thyroidectomy <1 ng/mL; • there are radioiodine-positive lesions in the projection of the thyroid bed (in this case, theranostic approach is used**). Radioiodine ablation is possible
Промежу- точного риска Intermediate risk	Относительные показания к РЙТ (ее целесообразно применять при наличии не менее двух факторов). Радиоiodтерапия избирательно рекомендована*: • при размере первичной опухоли 2–4 см; • минимальной сосудистой инвазии; • поражении шейных лимфатических узлов***; • уровне нестимулированного тиреоглобулина через 6–12 нед после тиреоидэктомии <5–10 нг/мл; • позитивных краях резекции опухоли (R1); • наличии радиоiodпозитивных очагов в проекции шеи (в данном случае применяется тераностический подход**) Relative indications for RIT (it is appropriate if at least two factors are present). Radioiodine therapy is selectively indicated if*: • primary tumor size 2–4 cm; • minimal vascular invasion is present; • lymph nodes of the neck are affected***; • non-stimulated thyroglobulin level 6–12 weeks after thyroidectomy is <5–10 ng/mL; • positive resection margin (R1) is detected; • there are radioiodine-positive lesions in the neck projection (in this case, theranostic approach is used**)
Высокого риска High risk	Абсолютные показания к проведению РЙТ: • при экстраиреоидном распространении опухоли; • размере первичной опухоли >4 см; • уровне нестимулированного тиреоглобулина через 6–12 нед после тиреоидэктомии >5–10 нг/мл; • конгломерате или более чем 5 метастатических лимфатических узлах шеи; • отдаленных метастазах; • наличии радиоiodположительных метастатических очагов в проекции шеи и тела (in this case theranostic approach is used***) Absolute indications for RIT: • extreme tumor advancement is observed; • primary tumor size >4 cm; • non-stimulated thyroglobulin level 6–12 weeks after thyroidectomy >5–10 ng/mL; • there is a conglomerate or more than 5 metastatic lymph nodes in the neck; • distant metastases are present; • there are radioiodine-positive lesions in the neck and body projection (in this case, theranostic approach is used***)

*Доказательства отсутствия отдаленных метастазов: проведение остеосцинтиграфии, рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки, сцинтиграфия всего тела с $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ (5 МКи). **Тераностический подход заключается в назначении радиофармпрепаратов (РФП) при положительном накоплении диагностического РФП или в лечебно-диагностическом назначении РФП. ***Радиоiodтерапия не является альтернативой хирургическому удалению регионарных метастатических лимфатических узлов при возможности радикального хирургического вмешательства.

*Proof of absence of distant metastases: bone scintigraphy, X-ray computed tomography of the thoracic organs, whole-body scintigraphy with $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ (5 μCi).

**Theranostic approach includes radiopharmaceuticals (RP) in cases of positive accumulation of diagnostic RP or in treatment-diagnostic RP prescription.

***Radioiodine therapy is not an alternative to surgical resection of regional metastatic lymph nodes if radical surgical intervention is possible.

- снижение уровня гемоглобина (<90 г/л);
- наличие признаков стеноза верхних дыхательных путей, требующее хирургической коррекции;
- повышение уровня панкреатической амилазы с клиническими, лабораторными и инструментальными признаками острого панкреатита или обострения хронического панкреатита;
- острая патология и обострение хронической патологии, требующие хирургического лечения в профильном стационаре;
- почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин);
- двусторонняя обструкция мочевыводящих путей;
- печеночная недостаточность (повышение печеночных ферментов: >5 значений верхней границы нормы);
- наличие еще одной злокачественной опухоли, требующей миелосупрессивной терапии;
- недержание кала;
- метастатическое поражение головного мозга без предшествующего лечения (хирургического, дистанционной лучевой терапии);
- беременность;
- лактация;
- недееспособность пациента (психические заболевания, требующие постороннего ухода) [8].

Подготовка пациентов к проведению радиойодтерапии на догоспитальном этапе

Применение ^{131}I возможно только в адъювантном режиме, после удаления ЩЖ и регионарных метастатических лимфатических узлов.

Согласно имеющимся рекомендациям стимулированный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) к моменту проведения РИА или РИТ должен быть ≥ 30 мМЕ/мл. Это достигается через 3–4 нед после хирургического этапа лечения в случае неназначения гормонотерапии левотироксином натрия. Если пациент получал гормонотерапию, то введение радиоактивного йода проводится через 3–4 нед после отмены левотироксина или через 2 нед после отмены трийодтиронина [9]. Для экзогенной стимуляции применяются рекомбинантный человеческий тиротропин-альфа (тироджин). Его вводят внутримышечно в дозе 0,9 мг дважды: за 48 ч и за 24 ч до проведения РИТ на фоне 4-дневной отмены гормонотерапии. Следует отметить, что при недостигнутом уровне супрессии ТТГ отмена левотироксина в течение 2 нед является достаточной для достижения лабораторного гипотиреоза. Важным моментом в процессе подготовки пациента к лечению служит диета с низким содержанием пищевого йода, способного конкурентно взаимодействовать с натрий-йодным симпортером, в течение 14 дней. Рекомендации по соблюдению низкоiodной диеты перед диагностической сцинтиграфией с радиоактивным йодом и при подготовке к РИТ представлены в табл. 3.

Также для повышения эффективности лечения необходима отмена йодсодержащих лекарственных средств. Сроки их отмены перед проведением РИТ приведены в табл. 4.

Обязательные догоспитальные исследования на этапе подготовки к РИТ:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- анализ крови на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С;
- реакция пассивной гемагглютинации (RW-реакции Вассермана);
- коагулограмма (международное нормализованное отношение и протромбиновый индекс);
- биохимический анализ крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, щелочная фосфатаза, билирубин, холестерин, железо, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, амилаза, кальций общий, фосфор);
- электрокардиограмма;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) ложа ЩЖ и путей лимфооттока;
- рентгенография органов грудной клетки, при наличии отдаленных метастазов — компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки без контрастного усиления [1].

При наличии хронических заболеваний проводится консультация профильного специалиста.

Предварительное диагностическое сканирование целесообразно только в случае индивидуального дозиметрического планирования РИТ, определяющего безопасную максимальную разовую активность. При предварительной диагностической сцинтиграфии всего тела (СВТ) лучше использовать изотоп ^{123}I , обладающий мягким γ -излучением (160 кэВ) при отсутствии β -излучения, что предотвращает так называемый эффект блокирования, который наблюдается примерно в 30 % случаев при использовании ^{131}I активностью 2–5 мКи (74–185 МБк) [12].

Дополнительные догоспитальные исследования на этапе подготовки к РИТ:

- позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с КТ (при наличии подозрения или доказанном инструментальными методами исследования метастатическом поражении легких), для определения дальнейшей тактики ведения пациента; остеосцинтиграфия или однофотонная эмиссионная КТ (ОФКТ-КТ) скелета при подозрении на метастатическое поражение скелета;
- магнитно-резонансная томография головного мозга (при наличии симптоматики со стороны центральной нервной системы или при выполнении диагностического поиска у пациентов с повышенным уровнем онкомаркеров, но отсутствии структурных признаков метастазирования) [1].

Таблица 3. Рекомендации по соблюдению низкоiodной диеты [10, 11]

Table 3. Guidelines on low-iodine diet [10, 11]

Группа продук- тов* Product group*	Рекомендованные Recommended	Нерекомендованные Not recommended
Кондитерские и макаронные изделия Sweets and pasta	Мука, овсянка, пшеница, макароны, лапша, блины, спагетти, домашний хлеб Flour, oats, wheat, pasta, noodles, pancakes, spaghetti, home-baked bread	Крупы, рис, мюсли, попкорн, промышленные печенье, хлебцы, крекеры Grains, rice, cereals, popcorn, commercial cookies, crisps, crackers
Мясо, птица, яйцо Meat, poultry, eggs	Говядина, баранина, курица, индейка, свинина, телятина, яйца (не более 2 яиц в нед) Beef, lamb, chicken, turkey, pork, veal, eggs (maximum 2 eggs a week)	Все морепродукты (рыба, креветки, устрицы, моллюски и т.д.), обработанное, вяленое, копченое или панированное мясо All seafood (fish, prawns, oysters, mollusks, et al), processed, dried, smoked, or breaded meats
Приправы и специи Seasonings and spices	Бессолевого маргарин, растительное масло, майонез, сахар Salt-free margarine, vegetable oil, mayonnaise, sugar	Йодированная соль, соленья, мясные соусы, сливочные соусы, соевые соусы, агар-агар, соленые орехи, уксус или альгинатные добавки, красные красители Iodized salt, pickles, meat sauces, cream sauces, soy sauces, agar-agar, salted nuts, vinegar or alginate additives, red dyes
Фрукты, соки Fruit, juices	Все свежие фрукты и натуральные соки (домаш- него приготовления) All fresh fruits and natural juices (home-made)	Фруктовые коктейли, консервированные фрукты, сухофрукты Fruit cocktails, pickled fruit, fried fruit
Напитки Drinks	Вода, чай, кофе, вино, алкогольные напитки Water, tea, coffee, wine, alcoholic drinks	Молоко и все его производные (йогурт, мороже- ное, сыр), соевые напитки Milk and its derivatives (yogurt, ice cream, cheese), soy drinks
Дессерты Desserts	Домашнее печенье, домашние пироги с фрукта- ми, домашние торты-желе, мед Home-made cookies, home-made cakes with fruit, home-made jolly cakes, honey	Шоколад, пудинги, желатин, мороженое, конфе- ты, десерты промышленного производства, продукты с красными красителями, патока Chocolate, pudding, gelatin, ice cream, candy, commercial desserts, products with red dye, molasses
Овощи Vegetables	Спаржа, свекла, брокколи, капуста, сельдерей, морковь, цветная капуста, кукуруза, огурец, салат-латук, грибы, лук, горох, картофель без кожуры, шпинат, сладкий картофель (пече- ный), помидоры (свежие), цуккини Asparagus, beets, broccoli, cabbage, celery, carrot, cauliflower, corn, cucumber, lettuce, mushroom, onion, peas, peeled potatoes, spinach, sweet potato (baked), tomatoes (fresh), zucchini	Все консервированные овощи, картофель с кожу- рой, картофель фри, засахаренный сладкий картофель, фасоль All pickled vegetables, potatoes with skin, fries, candies sweet potato, beans
Комбинирован- ные блюда Combination dishes	Домашние блюда, приготовленные из разрешен- ных ингредиентов Home-made dishes prepared from the recommended ingredients	Пицца, лазанья, макароны с сыром, промышлен- ные продукты и продукты с консервантами Pizza, lasagna, mac-and-cheese, commercial products and products with preservatives

*Все блюда должны быть приготовлены с использованием нейодированной соли.

*All dishes should be prepared using non-iodized salt.

Врач-радиолог анализирует результаты исследова-
ний и определяет показания и противопоказания
к РИТ. Затем составляется план лечения (сроки про-
ведения, необходимая лечебная активность) и опреде-
ляется необходимость дообследования.

Характеристика радиофармпрепарата и выбор его лечебной активности

Радиофармацевтический лекарственный пре-
парат Na^{131}I должен соответствовать требованиям

ФСП 42-0136-3271-02. Он поставляется в виде сте-
рильного водного раствора объемом 4–5 мл, хранит-
ся в специальной герметичной стеклянной таре, по-
мещенной в защитный контейнер типа УКТ1–20.
Активность изотопа в стандартной фасовке состав-
ляет в среднем 54 мКи и указана в паспорте РФП
на конкретную дату применения, поскольку он под-
вержен физическому распаду. Удельная активность
раствора составляет в среднем 398 МБк/мл. Хранение
 Na^{131}I осуществляется в соответствии с «Основными

Таблица 4. Препараты и рекомендуемые сроки их отмены перед радиоiodотерапией [10, 11]

Table 4. Drugs and recommended time of their cancellation prior to radioiodine therapy [10, 11]

Препарат Drug	Срок отмены Cancellation time
Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) Thyroid hormones (thyroxin, triiodothyronine)	2 нед для трийодтиронина, 4 нед для тирокина 2 weeks for triiodothyronine, 4 weeks for thyroxin
Отхаркивающие средства, витамины, морепродукты, йодированная соль Expectorants, vitamins, seafood, iodized salt	1–2 нед, в зависимости от содержания йодида 1–2 weeks depending on iodide content
Йодсодержащие препараты (амиодарон, кордарон) Iodine-containing drugs (amiodarone, cordarone)	1–6 мес 1–6 months
Растворы йода (например, при хирургической обработке кожи) Iodine solutions (for example, surgical skin treatment)	1–2 нед 1–2 weeks
Рентгенконтрастные вещества: X-ray contrast agents: водорастворимые препараты (внутривенное или внутривенное введение) water-soluble compounds (intravenous or intrathecal administration) жирорастворимые препараты для холецистографии fat-soluble drugs for cholecystography препараты на масляной основе oil-based drugs для бронхографии for bronchography для миелографии for myelography	3–4 нед 3–4 weeks 3 мес 3 months 6–12 мес 6–12 months 2–10 лет 2–10 years

санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010) [13].

Лечебная активность ^{131}I выбирается согласно группам стратификации риска рецидива и персистенции заболевания (табл. 5).

Повторные курсы РИТ при отдаленных метастазах и неопределенном опухолевом статусе проводятся в интервалах от 3 до 6 мес.

Основные принципы РИТ у детей и подростков соответствуют таковым для взрослых. Показания к этой терапии:

- установленные или подозреваемые отдаленные метастазы;
- экстратиреоидное распространение опухоли (выход первичного очага за пределы капсулы ЩЖ);
- васкулярная и периневральная инвазия;
- региональные метастазы;

– сохранение уровня стимулированного ТГ >10 нг/мл после тиреоидэктомии в случаях, не перечисленных выше.

Недопустимо использовать РИТ с целью лечения региональных метастазов в лимфатические узлы, в том числе VII уровня, которые нужно удалять только хирургическим путем.

Применение радиоiodтерапии у детей

Подготовка к РИТ (РЙА) пациентов до 18 лет стандартная: отмена левотироксина натрия. Более короткие сроки отмены гормонотерапии у этих больных (2–3 нед) обусловлены метаболизмом детского организма, что в 99 % случаев позволяет достичь требуемого условия эндогенной стимуляции (ТТГ >30 мМЕ/л). Использование рекомбинантного тиреотропина не улучшает результаты РИТ (РЙА), но значительно повышает стоимость процедуры и может быть оправданно при последующем контроле завершенности лечения (при диагностической СВТ и определении стимулированного ТГ).

Главным отличием применения РИТ в детском возрасте является вводимая терапевтическая активность радиоактивного йода. В отличие от лечения взрослых пациентов, когда стандартные активности изотопа четко ранжированы в зависимости от распространенности опухоли и клинической ситуации, сегодня существуют разные мнения о методе расчета необходимой и оптимальной активности для детей. Предлагаются расчеты активности радиоактивного йода в зависимости от массы тела больного, площади поверхности тела или от 1/6 до 2/3 взрослой дозы ^{131}I , распространенности процесса. Чаще разовая активность радиоактивного йода при РЙА составляет 0,5–1 мКи/кг, при РИТ в случае широкоинвазивных, местно-распространенных вариантов опухоли, при сомнениях в радикальности хирургического лечения – 1–1,5 мКи/кг, при лечении отдаленных метастазов – 1–2 мКи/кг.

Общепризнано, что эффективность РИТ при легочных метастазах ДРЩЖ в молодом возрасте значительно превосходит таковую у взрослых больных. В то же время следует отметить ряд важных практических моментов. Так, по нашим наблюдениям, проведение посттерапевтической СВТ или ОФЭКТ-КТ при экспозиционной дозе γ -излучения 20 мкЗв/ч, обозначенной в «Нормах радиационной безопасности 99/2009» (НРБ-99/2009), разрешающей окончание специального режима пребывания, у детей может исказить результаты исследования. Сцинтиграфия всего тела или ОФЭКТ-КТ у педиатрических пациентов должны проводиться при экспозиционной дозе γ -излучения на расстоянии 1,5 м ≤ 3 –5 мкЗв/ч, в противном случае физиологическая засветка со стороны органов желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы может маскировать патологические очаги гиперфиксации РФП.

Таблица 5. Риск-адаптированный подход к выбору оптимальной лечебной активности ^{131}I (по данным American Thyroid Association (ATA), 2015, Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), 2019, Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, SNMMI) 2021 и Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), 2023) [7, 14, 15]

Table 5. Risk-adapted approach to selection of optimal ^{131}I treatment activity (according to 2015 data of the American Thyroid Association (ATA), 2019 data of the European Society for Medical Oncology (ESMO), 2021 data of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023) [7, 14, 15]

Группа пациентов* Patient group*	Режим назначения и рекомендуемая лечебная активность ^{131}I ^{131}I administration regimen and recommended treatment activity	Примечание Comment
Низкого и промежуточного рисков — уровень тиреотропного гормона <2 нг/мл в срок более 6–8 нед после радикального хирургического лечения (R0) Low and intermediate risk: thyroid- stimulating hormone level <2 ng/mL after 6–8 weeks after radical surgical treatment (R0)	Радиойодабляция — 1,11–1,85 ГБк (30–50 мКи) Radioiodine ablation: 1.11–1.85 GBq	При наличии >2 очагов остаточной тиреоидной ткани рекомендуется введение в дозе 1 мКи/кг «идеальной» массы тела If >2 foci of residual thyroid tissue are present, administration at dose 1 μCi /kg of ideal body weight is recommended
Промежуточного и высокого риска — уровень тиреотропного гормона >2 нг/мл в срок более 6–8 нед после радикального хирургического лечения (R0 и R1) Intermediate and high risk: thyroid- stimulating hormone level >2 ng/mL after 6–8 weeks after radical surgical treatment (R0 and R1)	Радиойодтерапия остаточной болезни — 1,85–3,7 ГБк (50–100 мКи). Радиойодте- рапия локорегионарного рецидива заболевания (<1 см), в том числе с непол- ным биохимическим ответом и персистен- цией заболевания (TENIS-синдром) — 3,7–5,6 ГБк (100–150 мКи) ^{131}I Radioiodine therapy of residual disease: 1.85–3.7 GBq (50–100 μCi). Radioiodine therapy of locoregional recurrence (<1 cm) including with incomplete biochemical response and disease persistence (TENIS syndrome): 3.7–5.6 GBq (100–150 μCi) ^{131}I	Проводится только при уровне тиреоглобулина >10 нг/мл и подтверж- денном накоплении радиоактивного йода в проекции патологических очагов. Интервал между курсами радиойодтерапии 3–6 мес Performed only if thyroglobulin level >10 ng/mL and there is confirmation of radioiodine accumulation in the projection of pathological lesions. Interval between radioiodine therapy courses is 3–6 months
Высокого риска — отдаленные метастазы и йодположительный локрегионарный рецидив по дан- ным посттерапевтической однофо- тонной эмиссионной компьютер- ной томографии с ^{131}I , совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией High risk: distant metastases and iodine- positive locoregional recurrence confirmed by post-therapy single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography with ^{131}I	Радиойодтерапия локорегионарного рецидива заболевания (>1 см) и отдален- ных метастазов — 5,6–7,4 ГБк (150–200 мКи, не более 274 мКи (7,4 ГБк) во избежание превышения суммарной очаговой дозы на красный костный мозг >2 Гр) Radioiodine therapy of locoregional recurrence (>1 cm) and distant metastases: 5.6–7.4 GBq (150–200 μCi), not to exceed 274 μCi (7.4 GBq) to avoid exceeding the total dose for red blood marrow (>2 Gy)	Проводится только при подтвержден- ном накоплении радиоактивного йода в проекции патологических очагов. Интервал между курсами радиойодте- рапии 3–6 мес Performed only if there is confirmation of radioiodine accumulation in the projection of pathological lesions. Interval between radioiodine therapy courses is 3–6 months

Интервалы между курсами РИТ отдаленных метастазов также остаются предметом спора. В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии в начале лечения они составляют 4–6 мес, а затем увеличиваются при достижении значимых суммарных активностей радиоактивного йода и/или развитии нежелательных явлений. В зарубежных рекомендациях по проведению РИТ у детей интервалы между курсами РИТ увеличены до 1 года и более. С нашей точки зрения, это не вполне оправданно, поскольку при слишком больших промежутках между курсами не учитывается феномен ускользания

накопленного эффекта РИТ, позволяющего предотвратить опухолевую прогрессию, что, в свою очередь, способствует развитию радиойодрефрактерности.

Контроль и оценка эффекта РИТ при метастатическом РЩЖ у детей не должны приводить к избыточной лучевой нагрузке: целесообразно использовать гибридный метод исследования (ОФЭКТ-КТ) после терапевтических курсов РИТ без промежуточных контрольных рентгеновских КТ.

При планировании РИТ у детей с метастатическим РЩЖ необходимо использовать новые возможности определения специфических генетических мутаций, таких как $BRAF^{V600E}$, TERT и NTRK. Раннее выявление

потенциально радиоiod-рефрактерных случаев позволит избежать проведения неоправданных курсов РИТ *ex juvantibus* до установления факта рефрактерности.

Индивидуальное дозиметрическое планирование абляции остаточной тиреоидной ткани

Пациентам с остаточной тиреоидной тканью объемом >1 мл с целью достижения максимального эффекта от РИА рекомендуется проводить индивидуальное дозиметрическое планирование. Его также можно выполнять при РИТ нерезектабельных йодположительных рецидивных опухолей ложа ЩЖ и/или метастатических лимфатических узлов шеи при уточненном по данным инструментальных методов исследования объеме мишени.

Классический метод прямой радиометрии. На фоне гипотиреоза после перорального введения 600–1200 кБк ^{131}I проводятся радиометрия (временные интервалы 2, 4, 24 и 48 ч) и скintiграфия шеи. Для уточнения объема резидуальной тиреоидной ткани обязательно выполняется контрольное УЗИ ложа ЩЖ как метод сравнения [16].

Метод прямой радиометрии проводится с помощью специализированного программного обеспечения Q-metrix (GE Healthcare, США). На фоне гипотиреоза после перорального введения 600–1200 кБк ^{131}I проводится последовательно СВТ (ОФЭКТ-КТ) (временные интервалы 2, 4, 24 и 48 ч) с последующим оконтуриванием очага (очагов) (см. рисунок) и автоматическим

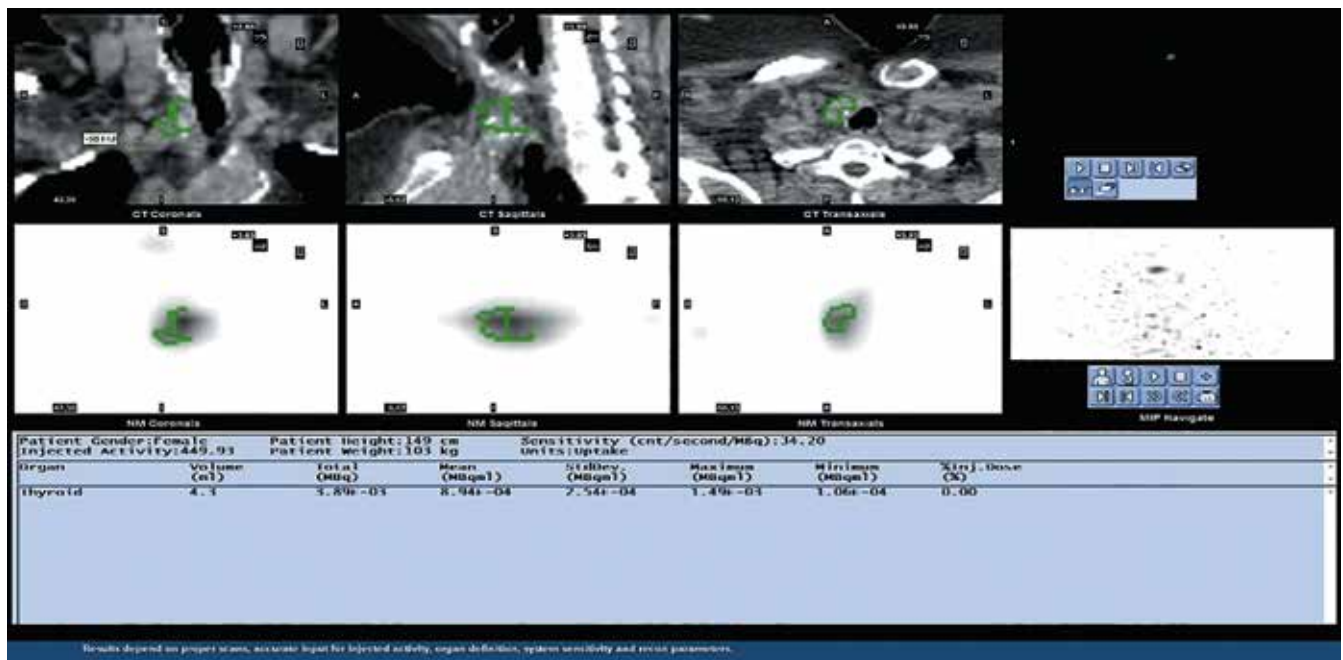
расчетом планируемой поглощенной дозы радиоактивного йода. Для уточнения объема резидуальной тиреоидной ткани обязательно выполняется контрольное УЗИ ложа ЩЖ как метод сравнения.

Процедура радиоiodтерапии

В России, согласно НРБ-99/2009, РИТ проводится только в специализированных отделениях, оснащенных радиационным оборудованием, комплексами очистки воздуха и канализационных стоков. Терапия с использованием радиоактивного йода должна проводиться при поддержке медицинских физиков и обученного штата медицинских сестер. Работу с препаратом нужно выполнять в соответствии с ОСПОРБ-99/2010.

Непосредственно перед началом РИТ (за 1–2 ч) назначаются антацидное лекарственное средство (альмагель, фосфалюгель и т.п.) в связи с гипотиреозом и обусловленной им гипомоторикой желудочно-кишечного тракта и прокинетики (например, метоклопрамид), нормализующие моторику желудка и двенадцатиперстной кишки.

Радиоактивный йод в виде водного раствора натрия йодида (Na^{131}I) или в капсуле принимается внутрь в специальном помещении: комплексе оборудования радиологического отделения (КОБРО), после чего пациент переходит на «закрытый режим» — переводится в специализированную палату, из которой воздух и канализационные стоки поступают для дезактивации в специальный сектор. На 2-е сутки от момента введения радиоактивного йода назначается левотироксин натрия (L-тироксин, эутирокс, баготирокс, синтроид и т.п.)



Оконтуривание очага резидуальной тиреоидной ткани
Outlining of a focus of residual thyroid tissue

в средней дозе 2–2,5 мкг/кг (детям — до 3 мкг/кг). Целевой уровень супрессии ТТГ у пациентов с экстратиреоидной инвазией и/или наличием отдаленного метастазирования должен составлять $\leq 0,1$ мМЕ/мл в течение 5 лет. Контроль за вводимой активностью РФП, соблюдением НРБ-99/2009 осуществляет инженерная служба. Ежедневно однократно проводится радиометрия тела на расстоянии 1 м от тела пациента.

Нежелательные явления и осложнения радиойодтерапии

Нежелательные явления в зависимости от введенной лечебной активности ^{131}I представлены в табл. 6.

Острый лучевой тиреоидит и/или сиалоаденит возникает у 3–5 % пациентов. Для профилактики развития данного нежелательного явления нужно проводить индивидуальное дозиметрическое планирование лечебной активности радиоактивного йода при наличии остаточной тиреоидной ткани и использовать стимуляторы секреции слюнных желез (лимонный сок, жевательную резинку) в 1-е и 2-е сутки после начала терапии. Для лечения лучевого тиреоидита и/или сиалоаденита перорально назначают нестероидные противовоспалительные препараты или внутримышечно вводят глюкокортикостероиды (дексаметазон в дозе до 8–16 мг/сут). При тошноте применяют ондасетрон

Таблица 6. Основные нежелательные явления, связанные с проведением радиойодтерапии, в зависимости от активности радиоактивного йода, число случаев, % [17–22]

Table 6. Main adverse events associated with radioiodine therapy depending on the activity of radioactive iodine, number of cases, % [17–22]

Нежелательное явление Adverse event	Форма нежелательного явления в зависимости от скорости развития Type of adverse event depending on speed of development	30–50 мКи 30–50 μCi	≈ 100 мКи $\approx 100 \mu\text{Ci}$	>100 мКи >100 μCi
Тошнота Nausea	Острая Acute	4	—	—
Боль в области шеи Neck pain	Острая Acute	7	17	—
Острый сиалоаденит при объеме остаточной тиреоидной ткани >1 мл Acute sialadenitis if residual thyroid tissue volume >1 mL	Острая Acute	5	15	—
Дисфункция слезных желез Lacrimal gland dysfunction	Острая Acute	8–20	10–24	—
Дисфункция слюнных желез Salivary gland dysfunction	Острая Acute	6–13	5–16	—
Дистевзия Dysgeusia	Острая Acute	0	6	—
Дизосмия Dysosmia	Острая Acute	0	2	—
Нарушение фертильности у мужчин Lowered fertility in men	Подострая Subacute	—	—	—
Нарушение фертильности у женщин Lowered fertility in women	Поздняя Late	—	—	Снижение рождаемости в возрасте 35–39 лет Decreased fertility at 35–39 years of age
Хронический сиалоаденит Chronic sialadenitis	Поздняя Late	—	—	2–67
Обструкция носослезных протоков Nasolacrimal duct obstruction	Поздняя Late	—	—	3,4
Развитие вторичных опухолей Development of secondary tumors	Поздняя Late	—	—	Риск развития солидных опухолей и лейкемии Risk of solid tumors and leukemia

в дозе 4–8 мг однократно (детям назначают в дозе 0,1 мг/кг) или метоклопрамид в дозе до 20–60 мг/сут.

Исследования и динамическое наблюдение после проведения радиойодтерапии

Проведение посттерапевтической скинтиграфии всего тела или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. После введения терапевтической дозы ^{131}I пациента помещают в специализированный бокс. Сразу после выхода из него, смены одежды и гигиенических процедур больному выполняют посттерапевтическое исследование на остаточной терапевтической активности радиоактивного йода (дополнительно РФП не вводят): СВТ в планарном режиме или СВТ в комбинации с ОФЭКТ-КТ [23]. Однофотонная эмиссионная КТ, совмещенная с рентгеновской КТ, выполняется как уточняющее исследование, позволяющее оценить характер и уровень накопления РФП в организме пациента и увидеть его анатомическое отображение с помощью рентгенологической картины.

Динамическое наблюдение. Пациентам с ДРЩЖ, прошедшим радикальное лечение (II группа диспансерного учета), показано пожизненное наблюдение: каждые 6 мес контроль ТТГ, ТГ и антител к ТГ (АТ-ТГ), УЗИ шеи, 1 раз в год — рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях, остеосцинтиграфии или ОФЭКТ-КТ (по показаниям — при подозрении на метастатическое поражение скелета). Диагностическую СВТ с радиоактивным йодом ($^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$) через 6 мес после РЙА проводят:

- пациентам средней или высокой группы риска развития рецидива и персистенции заболевания после ранее проведенной РЙА;
- при экстра tireоидном накоплении радиоактивного йода по данным скинтиграфии или ОФЭКТ-КТ в момент РЙА;
- при наличии остаточной ткани ЩЖ, снижающей достоверность СВТ или ОФЭКТ-КТ, в момент РЙТ;
- при повышенном уровне АТ-ТГ (>100 МЕ/мл) в момент РЙА, ограничивающем адекватную интерпретацию значения ТГ в качестве маркера ДРЩЖ [24].

Контрольные СВТ и ОФЭКТ-КТ проводятся на фоне 3-недельной отмены левотироксина с 3–5 мКи $\text{Na}^{131}\text{I}/\text{Na}^{123}\text{I}$ и дополняются УЗИ ложа ЩЖ и путей лимфооттока, а также обязательным контролем уровня эндогенно стимулированных ТТГ, ТГ и АТ-ТГ.

При выявлении по результатам контрольной СВТ или ОФЭКТ/КТ очага (очагов) гиперфиксации изотопа в проекции ложа ЩЖ $>1\%$ от счета всего тела или в проекции легких, скелета на фоне патологического уровня ТГ/АТ-ТГ показано продолжение РЙТ [1, 24].

Оценка ответа на лечение. Выделяют полный биохимический и структурный, неполный биохимичес-

кий, неполный структурный и неопределенный ответы на РЙТ.

При полном биохимическом и структурном ответах наблюдаются отсутствие признаков заболевания по данным инструментальных и лабораторных исследований (УЗИ, КТ, МРТ, СВТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ или ОФЭКТ-КТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$), уровень базального (нестимулированного) ТГ ≤ 1 нг/мл, уровень стимулированного ТГ $< 0,2$ нг/мл, АТ-ТГ ≤ 100 Ед/л.

Для неполного биохимического ответа характерны отсутствие признаков заболевания по данным инструментальных исследований (УЗИ, КТ, МРТ, СВТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ или ОФЭКТ-КТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$) и признаки персистенции заболевания по данным лабораторных исследований (уровни базального ТГ > 1 нг/мл, стимулированного ТГ > 10 нг/мл или уровень АТ-ТГ > 100 Ед/л).

При неполном структурном ответе отмечаются признаки заболевания по данным УЗИ, КТ, МРТ, СВТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ или ОФЭКТ-КТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$, персистирующие или вновь выявленные локорегионарные или отдаленные метастазы.

Для неопределенного ответа (при неопределенном опухолевом статусе) характерны неспецифические биохимические (базальный уровень ТГ — $0,2–1$ нг/мл, уровень стимулированного ТГ — $1–10$ нг/мл) или структурные данные, которые не позволяют точно определить, доброкачественная опухоль или злокачественная. При таком ответе опухоли наблюдаются стабильный или снижающийся уровень АТ-ТГ без явных структурных признаков заболевания и/или отсутствие патологических очагов накопления РФП по данным ОФЭКТ-КТ с ^{131}I и позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой [25].

Заключение

Задачами РЙТ при ДРЩЖ являются лечение ранее выявленных отдаленных метастатических очагов, воздействие на опухолевую ткань при нерадикальном хирургическом лечении, а также девитализация остаточной ткани ЩЖ после операции. Правильное и своевременное проведение РЙТ позволяет снизить риск развития местных рецидивов заболевания, использовать уровень ТГ как прогностически значимый опухолевый маркер, диагностировать ранее не выявленные метастатические очаги. Данные методические рекомендации представляют собой современный и наиболее эффективный алгоритм подготовки к РЙТ, ее непосредственного проведения, а также динамического наблюдения за пациентами после лечения. Они содержат материал по практической организации работы врача-радиолога стационарного отделения радиологии и предназначены для врачей-радиологов, онкологов, эндокринологов, участвующих в лечении больных ДРЩЖ.

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

1. Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В., Иванов С.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия* 2022;16(2):5–29. DOI: 10.14341/serg12792
2. Choinzonov E.L., Reshetov I.V., Ivanov S.A. et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer in adult patients. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2022;16(2):5–29. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg12792
3. Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Семичев Д.С. Лечебное применение открытых радионуклидов. Киев, 1988. С. 4–10. Shishkina V.V., Chebotareva E.D., Semichev D.S. Therapeutic use of open radionuclides. Kiev, 1988. Pp. 4–10. (In Russ.).
4. Filetti S., Bidart J., Arturi F. et al. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141(5):443–57. DOI: 10.1530/eje.0.1410443
5. Боголюбова А.В., Абросимов А.Ю., Селиванова Л.С., Белоусов П.В. Гистологическая и молекулярно-генетическая характеристика клинически агрессивных вариантов папиллярного рака щитовидной железы. *Архив патологии* 2019;81(1):46–51. DOI: 10.17116/patol20198101146
6. Bogolyubova A.V., Abrosimov A.Yu., Selivanova L.S., Belousov P.V. Histological and molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Arkhiv patologii = Pathology Archive* 2019;81(1):46–51. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20198101146
7. Tuttle R., Ahuja S., Avram A. et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019;29(4):461–70. DOI: 10.1089/thy.2018.0597
8. Shaha A. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* 2004;114(3):393–402. DOI: 10.1097/00005537-200403000-00001
9. Haugen B., Alexander E., Bible Keith C. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
10. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Kaprin A.D., Mardynskiy Yu.S. The Therapeutic radiology. Moscow: GEOTAR Media, 2018. (In Russ.).
11. Cooper D., Doherty G., Haugen B. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(2):109–42. DOI: 10.1089/thy.2006.16.109
12. Sawka A., Ibrahim-Zada I., Galacgac P. et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid* 2010;20(10):1129–38. DOI: 10.1089/thy.2010.0055
13. Maxon H., Thomas S., Boehringer A. et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med* 1983;8(3):123–6. DOI: 10.1097/00003072-198303000-00006
14. Shankar L.K., Yamamoto A.J., Alavi A., Mandel S.J. Comparison of ¹²³I scintigraphy at 5 and 24 hours in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2002;43(1):72–6.
15. Санитарные правила и нормативы (СанПиН) 2.6.1.2368-08. «Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.06.2008 № 36). Sanitary rules and regulations (SanPiN) 2.6.1.2368-08. “Hygienic requirements for ensuring radiation safety during radiation therapy using open radionuclide sources” (approved by Resolution No. 36 of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated 16 June 2008). (In Russ.).
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma. Version 2.2022.
17. Filetti S., Durante C., Hartl D. et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856–83. DOI: 10.1093/annonc/mdz400
18. Dewaraja Y.K., Ljungberg M., Green A.J. et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ¹³¹I SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med* 2013;54(12):2182–8. DOI: 10.2967/jnumed.113.122390
19. Van Nostrand D. Sialoadenitis secondary to ¹³¹I therapy for well-differentiated thyroid cancer. *Oral Dis* 2011;17(2):154–61. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2010.01726.x
20. Burns J., Morgenstern K., Cahill K. et al. Nasolacrimal duct obstruction secondary to ¹³¹I therapy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20(2):126–9. DOI: 10.1097/01.iop.0000117340.41849.81
21. Wu J.X., Young S., Ro K. et al. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(1):133–8. DOI: 10.1089/thy.2014.0343
22. Pacini F., Gasperi M., Fugazzola L. et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 1994;35(9):1418–22.
23. Wichers M., Benz E., Palmedo H. et al. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 2000;27(5):503–7. DOI: 10.1007/s002590050535
24. Handelsman D.J., Conway A.J., Donnelly P.E., Turtle J.R. Azoospermia after iodine-131 treatment for thyroid carcinoma. *Br Med J* 1980;281(6254):1527. DOI: 10.1136/bmj.281.6254.1527
25. Климанов В.А. Ядерная медицина. Радионуклидная диагностика: учебное пособие для вузов. 2-е изд., испр. и доп. М.: Юрай, 2022. Klimanov V.A. Nuclear medicine. Radionuclide diagnostics: a textbook for universities. 2nd edn., ispr. and add. Moscow: Yurai, 2022. (In Russ.).
26. Шуринов А.Ю., Бородавина Е.В. Динамический контроль после радиойодоблации при дифференцированном раке щитовидной железы — взгляд радиолога. *Опухоли головы и шеи* 2023;13(1):91–101. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-91-101
27. Shurinov A.Yu., Borodavina E.V. Follow-up after radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer: the view of nuclear medicine physician. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(1):91–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-91-101
28. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020

Вклад авторов

А.Ю. Шуринов, Е.В. Бородавина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, написание текста статьи;

М.А. Сигов, А.А. Родичев: написание текста статьи;

С.А. Иванов, А.Д. Каприн, В.В. Крылов: редактирование.

Authors' contribution

A.Yu. Shurinov, E.V. Borodavina: development of research design, review of publications on the topic of the article, data collection and processing, article writing;

M.A. Sigov, A.A. Rodichev: article writing;

S.A. Ivanov, A.D. Kaprin, V.V. Krylov: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Бородавина / E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

А.Ю. Шуринов / A.Yu. Shurinov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

М.А. Сигов / M.A. Sigov: <https://orcid.org/0000-0003-0985-1234>

А.А. Родичев / A.A. Rodichev: <https://orcid.org/0000-0002-2623-3975>

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 16.04.2024. **Принята к публикации:** 30.04.2024.

Article submitted: 16.04.2024. **Accepted for publication:** 30.04.2024.

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.