

На правах рукописи



Соколова Мария Ивановна

**Трансоральная микрохирургическая и видеоассистированная диагностика
рака ротоглотки**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Павлова Валерия Игоревна

Официальные оппоненты:

Раджабова Замира Ахмедовна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение опухолей головы и шеи, заведующий отделением; отделение торакальной онкологии, научного сотрудника отделения

Мордовский Александр Валентинович – кандидат медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, отдел опухолей головы, шеи и микрохирургии, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» сентября 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Фатьянова Анастасия Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак ротоглотки (РР) является наиболее распространенной опухолью области головы и шеи (ОГШ), ежегодно занимает в данной структуре 5-е место (Решетов И. В., 2016; Чойнзонов Е. Л., 2020). Несмотря на доступность локализации, дифференциальная диагностика РР на ранней стадии и хронического воспалительного процесса часто затруднена. Это обусловлено неспецифическим клиническим течением и симптомами заболевания, а также сложностью анатомии и гистологического строения (прерывный эпителий крипт миндалин области лимфоэпителиального кольца Пирогова-Вальдейера способствует медленному развитию скрытых инфильтративных опухолей ротоглотки) (Саприна О. А. и др., 2023). В подобной клинической ситуации результативность стандартной биопсии внешне неизменной миндалины, выполненной «случайно», значительно снижается – до 7%. (Al-Lami A. et al., 2022, Chaturvedi A. K. et al., 2023).

Применение трансоральной лазерной микрохирургии (transoral laser microsurgery – TLM), роботизированной хирургии (transoral robotic surgery – TORS), эндоскопических электрокоагуляций (transoral endoscopy coagulation – TOEC) все чаще демонстрирует высокую результативность не только в лечении, но и диагностике РР. Благодаря техническим характеристикам данные методы визуализации обеспечивают полный доступ к слизистой ротоглотки, включая основание языка и гортаноглотку (Кропотов М. А. и др., 2017; Решетов И. В. и др., 2018; de Almeida J. R. et al., 2024). В условиях ограниченной видимости это позволяет выполнять не только микрохирургические вмешательства, но и выявлять ранние суспициозные изменения.

Флуоресцентная визуализация на основе индоцианинового зелёного (ICG) активно используется в диагностике опухолей ОГШ, применяется в оценке хирургического края первичной и рецидивной ОГШ, а также картирования сигнальных лимфатических узлов (Peng H. et al., 2015). Окрашивание метиленовым синим (МС) является широко распространённым и чувствительным методом раннего выявления предраковых заболеваний полости рта (Ya-Wei C. et al., 2007). Однако интеграция методов оптического наведения и целевых агентов-красителей в диагностике РР ранее клинически не реализовывалась. Предполагается, что данные методы позволят интраоперационно *in vivo* в режиме реального времени выполнять не только навигационную биопсию, что повысит уровень верификации раннего РР, но и при необходимости – флуоресцентно-управляемую резекцию.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной литературе представлен опыт применения TORS в лечении ранних стадий верифицированного рака (T₁–T₂) полости рта и ротоглотки (Решетов И. В. и др., 2018)

и его рецидивов (Кропотов М. А. и др., 2017). Успех применения ICG демонстрируется в ICG-ангиографии при мониторинге жизнеспособности ревааскуляризированных лоскутов, а также интраоперационной оценке границ резекции опухоли, биопсии сигнальных лимфатических узлов (Peng H. et al., 2015). В рамках дифференциальной диагностики предраковых и злокачественных поражений слизистой оболочки полости рта изучалась эффективность применения МС (Akhtar R. et al., 2013). Согласно имеющимся литературным данным, до настоящего времени не изучалась эффективность биопсии ротоглотки с применением операционного микроскопа и ригидного эндоскопа. В частности, не анализировалось влияние данного метода верификации на достаточность и качество макропрепарата, что является существенным фактором при патоморфологическом исследовании. Ранее не рассматривалась роль двойного контрастирования ротоглотки в навигационной, прицельной биопсии опухолей данной локализации. Таким образом, несмотря на значительный прогресс в диагностике ОГШ, задача верификации РР на ранних стадиях сохраняет свою актуальность. Это обусловлено тем, что патология чаще всего диагностируется у пациентов молодого возраста и чаще протекает бессимптомно. В свою очередь, возможность использования ICG и МС с оптической поддержкой открывает новые возможности в решении данной проблемы.

Цель и задачи исследования

Цель работы – улучшение диагностики рака ротоглотки путём совершенствования методики получения биопсийного материала.

Задачи исследования:

1. Изучить результативность стандартной биопсии макроскопически не изменённой слизистой ротоглотки, выполненной без использования навигационных красителей.
2. Разработать методику морфологической верификации рака ротоглотки путём выполнения трансоральных микрохирургических, видеоассистированных биопсий на основе двойного контрастирования.
3. Провести сравнительную оценку эффективности стандартной и модифицированной методики биопсии в диагностике рака ротоглотки.
4. Определить техническую возможность и интраоперационную безопасность применения разработанной методики в диагностике рака ротоглотки.

Объект исследования

Пациенты с подозрением на опухоль ротоглотки с последующим разделением их на основную и контрольную группы.

Научная новизна

Предложен новый способ морфологической верификации рака ротоглотки.

Впервые разработана оригинальная методика применения трансоральной микрохирургической и видеоассистированной биопсии на основе двойного контрастирования индоцианиновым зелёным и метиленовым синим в ближнем инфракрасном диапазоне и белом свете, которая позволила повысить уровень диагностики рака ротоглотки до 47%, что существенно превосходит показатель стандартной биопсии – 20% ($p < 0,05$).

Получен патент RU №2025119979/14 «Способ микрохирургического видеоассистированного лечения ранней формы первичного рака ротоглотки с локализацией в области нёбной и язычной миндаины» от 11.03.2026, выдан Федеральной службой по интеллектуальной собственности (РОСПАТЕНТ).

Доказано, что оригинальный метод морфологической верификации рака ротоглотки позволяет получить биоптат достаточного объёма и качества для морфологических, иммуногистохимических (ИГХ) и молекулярно-генетических исследований (МГИ).

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Доказано, что трансоральная микрохирургическая и видеоассистированная биопсия на основе двойного контрастирования индоцианиновым зелёным и метиленовым синим в ближнем инфракрасном диапазоне и белом свете позволяет повысить уровень морфологической верификации образований ротоглотки.

2. Биопсия ротоглотки по разработанной методике воспроизводима в клинической практике. Разработанный метод морфологической верификации продемонстрировал свою эффективность, малоинвазивность и безопасность.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения задач на основании анализа литературы определены методы проведения диссертационного исследования. Объектом исследования являлись пациенты с подозрением на РР. Предметом исследования стала результативность морфологической верификации путём выполнения стандартной и модифицированной методики биопсии.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии и осуществлении стандартной и модифицированной методики верификации, анализе клинических случаев и проведении статистической обработки и интерпретации результатов исследований; подготовке и написании научных публикаций и диссертации. Автор диссертационного исследования является соавтором патента № RU 2025119979/14 «Способ микрохирургического видеоассистированного лечения ранней формы первичного рака ротоглотки с локализацией в области нёбной и язычной миндаины» от 11.03.2026.

Положения, выносимые на защиту

1. «Случайная» биопсия внешне не изменённой слизистой ротоглотки без навигационного окрашивания ограничивает вероятность верификации злокачественной опухоли.
2. Трансоральная микрохирургическая и видеоассистированная биопсия ротоглотки на основе двойного контрастирования индоцианиновым зелёным и метиленовым синим в ближнем инфракрасном диапазоне и белом свете в большинстве случаев способствует повышению эффективности морфологической верификации рака ротоглотки.
3. Разработанный способ обеспечивает получение достаточного объёма биоматериала с оптимальным клеточным составом, позволяющим выполнить необходимый объём патоморфологических исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно: п. 3. Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний; п. 4. Дальнейшее развитие оперативных приёмов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подчеркивается корректной методологией диссертационного исследования, ключевым аспектом которой является системность. В ней прослеживается логическая связь между поставленными задачами и сформулированными выводами. Научная ценность данной работы определяется тем, что все инструментальные методы обследования пациентов проводились с использованием сертифицированного медицинского оборудования: операционного микроскопа Carl Zeiss Opmi Vario 700 (Германия) и видеоэндоскопической системы Karl Storz (Германия). Статистическая обработка первичных данных, выполненная с применением современных методов прикладного программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 26.0), должным образом подкрепляет положения и выводы диссертационного исследования. Обеспечение корректного объёма репрезентативной выборки пациентов наряду с применением высокотехнологичного оборудования является весомым подтверждением надёжности итоговых данных.

Основные результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на ряде научных мероприятий: на Межрегиональной научно-практической конференции «День онколога» (г. Тюмень, 22 марта 2024 г., тема выступления: «Лечебно-диагностический алгоритм при метастазах в лимфоузлы шеи»); X Юбилейном конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи (г. Москва, 29–30 марта 2024 г., тема выступления:

«Эффективность микрохирургической нёбной тонзиллэктомии при раке ротоглотки у пациентов метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага»); Международном онкологическом форуме «Белые ночи» (г. Санкт-Петербург, 3–7 июля 2024 г., тема выступления: «Роль нёбной и лингвальной тонзиллэктомии в верификации рака ротоглотки»); VI съезде онкологов, специалистов лучевой и инструментальной диагностики Челябинской области (г. Челябинск, 2–3 августа 2024 г., тема выступления: «Результаты диагностики и лечения пациентов с метастазами неизвестной первичной локализации»); Международном форуме «Инновационная онкология» (г. Москва, 5–7 сентября 2024 г., тема выступления: «Лечебно-диагностическая тактика при метастазах в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага»); научно-практической конференции с международным участием «Онкология будущего» (г. Санкт-Петербург, 3–5 октября 2024 г., тема выступления: «Видеоассистированная резекция корня языка в диагностике рака ротоглотки»); XI Юбилейном конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи (г. Москва, 28–29 марта 2025 г., тема выступления: «Сравнительный анализ уровня экспрессии p16, PD-L1 при плоскоклеточном раке ротоглотки и CUP-синдроме»); форуме онкологов и специалистов лучевой и инструментальной диагностики УрФО (г. Челябинск, 3 октября 2025 г., тема выступления: «Тонзиллэктомия в диагностике рака ротоглотки»).

Реализация и внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую работу ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинской город» г. Тюмени. Материалы диссертации используются в образовательном процессе ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ: 2 научные статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 6 научных статей в журналах, входящих в международные базы данных (Web of Science, Scopus, PubMed), 1 статья – иная, 1 патент на изобретение.

Структура и объём диссертации

Текст диссертации изложен на 120 страницах печатного текста, в содержание которого входят введение, 4 главы, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 156 источников, из них 57 отечественных и 99 иностранных. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 33 рисунками (из них 1 – в Приложении).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России с 01.01.2016 по 01.07.2025. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. Проведение исследования было разрешено на заседании № 125 ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России 20.02.2026. Исследование является многоцентровым, открытым, контролируемым и проспективным.

В соответствии с целью работы для решения поставленных задач отобраны 104 пациента, которые были разделены на две группы в зависимости от применявшейся методики выполнения биопсии ротоглотки. В контрольную группу вошли пациенты ($n=55$), в диагностике которых была применена биопсия ротоглотки по стандартной методике. В основную группу вошли пациенты ($n=49$), у которых применялась модифицированная методика морфологической верификации.

Критерии включения в исследование: подозрение на злокачественное новообразование ротоглотки; наличие структурных изменений ротоглотки по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) лицевого отдела черепа и шеи с внутривенным контрастированием; отсутствие макроскопических изменений слизистой ротоглотки; определение экспрессии белка p16, PD-L путём ИГХ исследования; подписанное информированное добровольное согласие; общее состояние больного по шкале ECOG не более 2 баллов.

Критерии невключения в исследование: пациенты с подозрением на ЗНО иной локализации, отличной от ротоглотки; наличие структурных изменений ротоглотки по данным компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) наличие метастазирования в лимфоузлы шеи; отсутствие результатов ИГХ исследования экспрессии p16, PD-L.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от инвазивных манипуляций и специального противоопухолевого лечения; пациенты, не достигшие 18 лет.

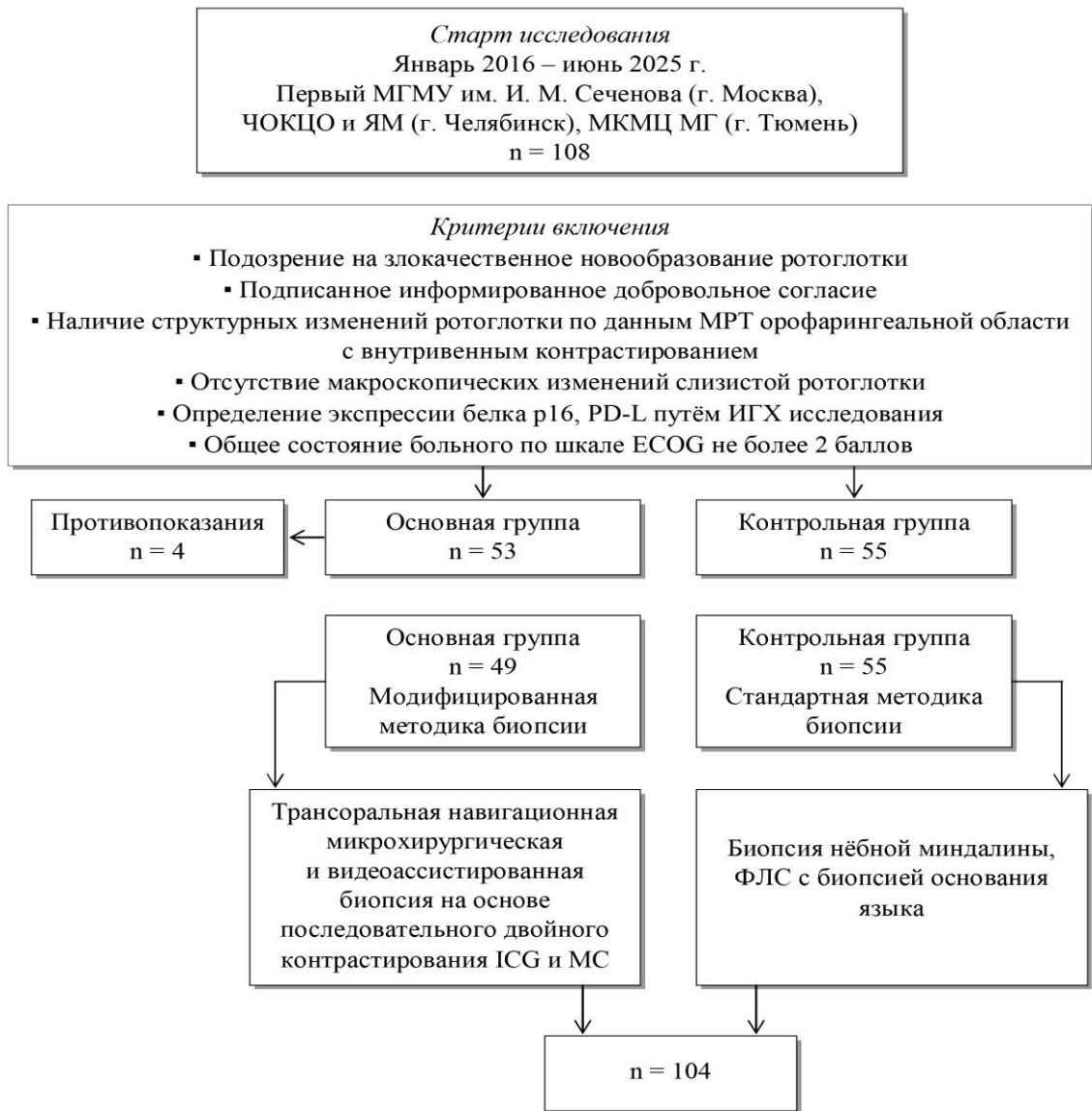


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем пациентам на амбулаторном этапе проводилось клинико-инструментальное обследование согласно клиническим рекомендациям Минздрава России.

Характеристика больных

В исследование были включены 104 пациента с подозрением на рак ротоглотки, из них 69 мужчин (66%) и 35 женщин (34%). Распределение пациентов по полу представлено в Таблице 1. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола. В контрольной группе 62% (n=34) пациентов вошли в возрастную группу 51–60 лет, в основной группе 49% (n=24) – в возрастную группу 41–50 лет.

Таблица 1 – Распределение пациентов исследуемых групп по полу

Пол пациента	Контрольная группа (n=55)		Основная группа (n=49)		Всего (n=104)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	37	67	32	65	69	66
Женщины	18	33	17	35	35	34
Всего	55	100	49	100	104	100

Средний возраст пациентов, включённых в исследование, составил ($57 \pm 9,5$) года. Распределение пациентов, включённых в исследование, по возрасту представлено в Таблице 2. Различия между основной и контрольной группами статистически недостоверны, группы сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Таблица 2 – Распределение пациентов исследуемых групп по возрасту

Группы пациентов	Возрастные периоды, лет									
	31–40		41–50		51–60		61–70		71–80	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Контрольная (n=55)	2	4	10	18	34	62	8	15	1	2
Основная (n=49)	4	8	24	49	15	31	6	12	0	0
Всего (n=104)	6	6	34	33	49	47	14	13	1	1

На момент обращения общее состояние пациентов обеих групп по шкале ECOG в большинстве случаев соответствовало 1 баллу: 47% (n=26) в контрольной и 49% (n=24) в основной. Группы были сопоставимы в зависимости от предполагаемой локализации опухоли по данным МРТ ($p > 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов в зависимости от предполагаемой локализации новообразования в ротоглотке

Локализация	Контрольная группа (n=55)		Основная группа (n=49)	
	Абс.	%	Абс.	%
Нёбная миндалина	36	65	31	63
Корень языка	19	35	18	37
Всего	55	100	49	100

В обеих группах локализация опухоли в большинстве случаев предполагалась в нёбной миндалине. Согласно макроскопическим характеристикам, наибольший размер полученного биоптата (макропрепарата) чаще составлял от 10 до 15 мм. В контрольной группе пациентов данный показатель макропрепарата встречался в 60 % (n=33), в основной группе – в 73 % (n=36). Различия между основной и контрольной группами статистически недостоверны ($p > 0,05$). Полученные данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов в зависимости от наибольшего размера биоптата

Макропрепарат (наибольший размер), мм	Контрольная группа (n=55)		Основная группа (n=49)	
	Абс.	%	Абс.	%
< 10	15	27	13	27
10–15	33	60	36	73
> 15	7	13	0	0
Всего	55	100	49	100

Характеристика стандартной и модифицированной методики биопсии новообразований ротоглотки

Стандартная биопсия является фундаментальным методом диагностики новообразований ротоглотки, проводится с помощью биопсийных щипцов под визуальным контролем в условиях местной анестезии. Важно отметить, что она выполняется в пространственно-ограниченной и высоко-рефлекторной области, близости от пищеварительных и дыхательных путей, что в ряде случаев может вызвать беспокойное поведение пациента и, как следствие, технические трудности – забор биоматериала недостаточного объёма и качества. Поэтому добиться результативности патогистологического заключения при стандартной методике возможно только при чёткой визуализации структурных изменений слизистой, чаще при экзофитном типе опухоли, с выполнением прицельной биопсии и получением достаточного объёма биоптата.

Непосредственно перед забором биоптата производится аппликационная анестезия слизистой ротоглотки 2% раствором лидокаина. Положение пациента – сидя в кресле с отклонённой назад головой. После осмотра полости рта выполняется биопсия из наиболее подозрительного участка слизистой ротоглотки. Полученный материал погружается в раствор формалина и направляется на патогистологическое исследование. Фиброларингоскопия с биопсией производится в аналогичном положении, через полость носа с выполнением рутинной ларингоскопии, прицельным осмотром корня языка и забором биоптата под визуальным контролем из суспензионных очагов.

С целью повышения уровня верификации РР была разработана и внедрена в клиническую практику модифицированная (оригинальная) методика – трансоральная микрохирургическая и видеоассистированная биопсия ротоглотки на основе двойного контрастирования индоцианиновым зелёным и метиленовым синим с флуоресцентной лимфографией в ближнем инфракрасном диапазоне (NIR) и белом свете (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Этапы модифицированной методики биопсии новообразований ротоглотки

Разработанная методика благодаря контрастированию ротоглотки двумя разными красителями, ICG и МС, позволяет выполнять навигационную, прецизионную биопсию из патологических участков слизистой, изменивших свою окраску в зависимости от наличия в ней неопластического/диспластического процесса. Использование операционного микроскопа в сочетании с ригидной торцевой оптикой позволяет проводить прямую орофарингоскопию в условиях общей анестезии. Данная методика обеспечивает многократное увеличение операционного поля, что способствует выявлению микроскопических изменений не только на поверхности слизистой оболочки нёбных миндалин, но и в их криптах. Кроме того, метод позволяет проводить полноценный осмотр слизистой с визуально ограниченной доступностью – валлекул языка и гортаноглотки, а также осуществлять забор биоптата.

Ввиду обилия сосудистой сети лимфоидной ткани в ротоглотке при воспалительном процессе также может наблюдаться повышенная сосудистая проницаемость. В подобных случаях использование не таргетного, не тропного красителя – ICG – может привести к ложноположительным результатам. Для минимизации подобной вероятности было предусмотрено применение второго красителя – МС, механизм действия которого основан на усилении процесса ороговения и захвата большей дозы данного красителя в случае наличия атипичных клеток. Таким образом, предполагалось, что комбинированное применение двух красителей, обладающих различными механизмами действия, позволит оптимизировать метод верификации РР и повысить его эффективность. Ожидалось, что преимущества одного красителя компенсируют недостатки другого, обеспечивая синергетический эффект.

В соответствии с разработанной методикой биопсии на первом этапе процедуры пациентам интраоперационно в/в вводился 1 мл раствора ICG (25 мг порошка, растворённого в 20 мл стерильной воды для инъекций). Тампоном (тупфером), смоченным раствором МС, осуществлялась аппликация целевой области слизистой ротоглотки.

Вторым этапом определялся характер кровоснабжения, неоангиогенеза лимфоидной ткани ротоглотки на основе флуоресцентной лимфографии (через 1 минуту после введения ICG) – изучалась начальная (капиллярная) фаза захвата ICG в режиме NIR ICG при помощи HD-камеры (система IMAGE S NIR/ICG, Karl Storz, Германия) и источника света (D-LIGHT; Karl Storz, Германия). После завершения данной фазы система визуализации из режима NIR ICG переключалась в режим белого света, далее сравнивался размер ICG-положительного/отрицательного поражения как в режиме NIR, так и в режиме белого света в зависимости от степени поглощения ICG.

Характер «удержания» МС оценивался по интенсивности окрашивания поражённого участка. Локальные и тёмно-синие пятна после аппликации слизистой ротоглотки МС отмечались как положительная (+) реакция (Рисунки 3, 5). Широкие, неглубокие или бледно-синие пятна были отмечены как отрицательная (–) реакция (Рисунок 4). Участок слизистой в виде тёмно-синего пятна при окрашивании МС в сочетании с флуоресцентной лимфографией в границах участка слизистой, изменившего окраску при введении ICG, расценивался как ICG+МС+ (Рисунок 6).

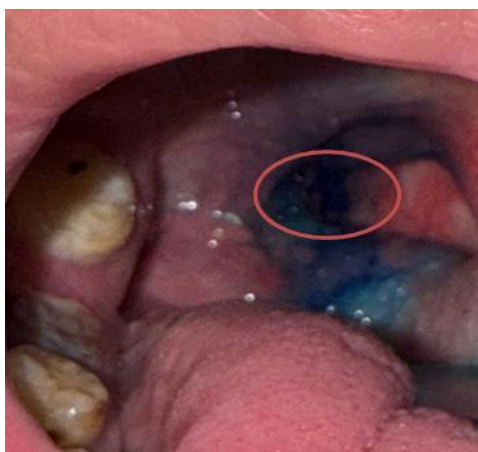


Рисунок 3 – Положительная реакция на МС



Рисунок 4 – Отрицательная реакция на МС

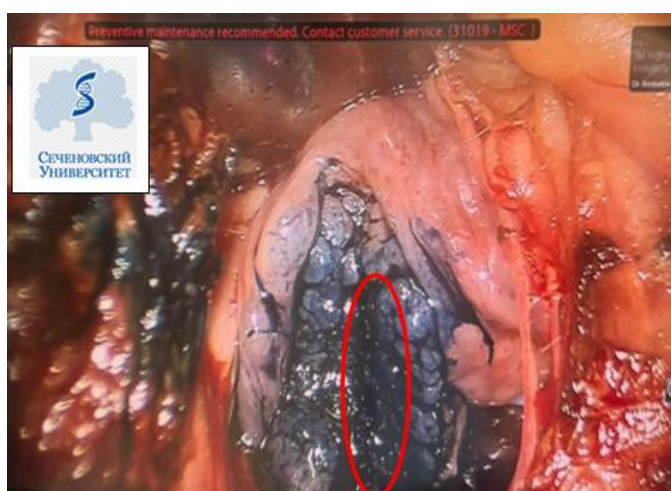


Рисунок 5 – Положительная реакция при окрашивании МС



Рисунок 6 – Положительная реакция на ICG и аппликации МС

Из участков слизистой оболочки, демонстрировавших положительную реакцию хотя бы с одним из применяемых красителей, выполнялась трансоральная навигационная микрохирургическая и видеоассистированная биопсия ротоглотки (Рисунки 7–9).



Рисунок 7 – Детекция флуоресценции в режиме NIR

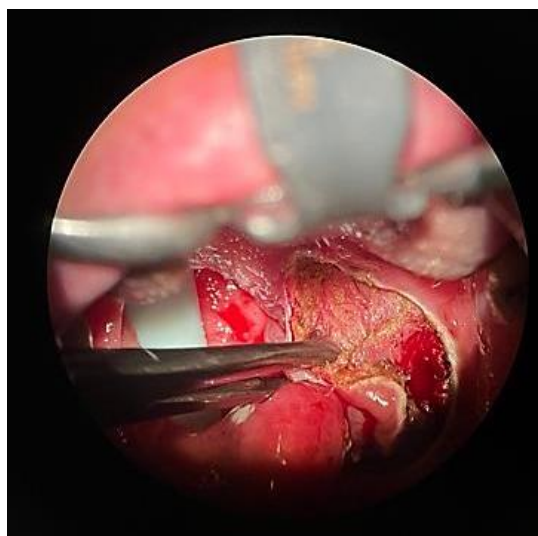


Рисунок 8 – Вид в операционный микроскоп

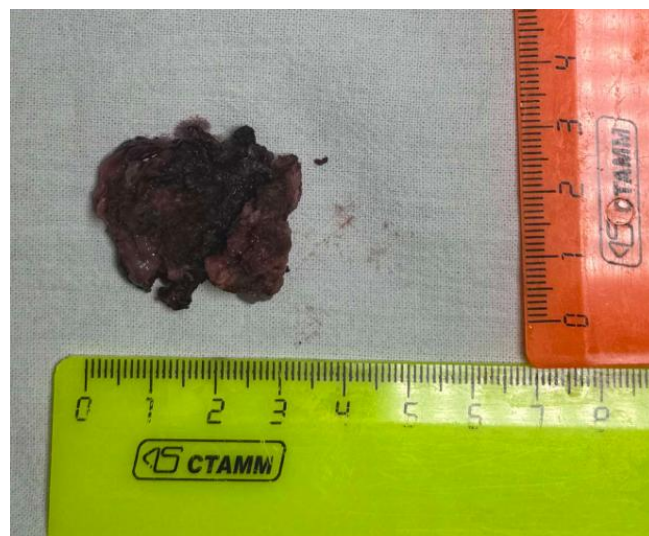


Рисунок 9 – Макропрепарат с опухолью

Ввиду важности корректного позиционирования пациента во время проведения модифицированной биопсии ротоглотки («переразгибания» в шейном отделе позвоночника) данная процедура выполнялась только в тех случаях, когда отсутствовали противопоказания к её проведению. Среди них отмечались: 1) гемодинамически значимые стенозы внутренней сонной артерии (ВСА) (более 70%); 2) патологические деформации ВСА (койлинг, кинкинг, С- и S-образные извитости, аневризмы); 3) ограниченное разгибание шеи (патология шейного

отдела позвоночника, дегенеративно-дистрофические изменения в стадии субкомпенсации); 4) трудные дыхательные пути. Данные пациенты составили 8 % (n=4) от общего числа основной группы и были исключены из исследования вследствие выявленной патологии (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов с противопоказаниями к выполнению модифицированной методики биопсии

Терапевтическая патология	Абс.
Гемодинамически значимый стеноз ВСА	2
Патологическая деформация ВСА (койлинг, кинкинг)	1
Патология шейного отдела позвоночника	1
Всего	4

Результаты собственных исследований

Согласно полученным данным, по результатам биопсии ротоглотки в основной и контрольной группах пациентов РР был выявлен в 33 % (у 34 пациентов из 104), из них в 82 % (n=28) с локализацией в нёбной миндалине, в 18 % (n=6) – в области валлекул языка. В контрольной группе пациентов (n=55) РР был выявлен в 20 % (n=11). Во всех случаях представлен плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки, с локализацией в нёбной миндалине в 82 % (n=9), в области валлекул языка – в 18 % (n=2). После получения результатов гистологического исследования были отслежены дальнейшие диагностические и лечебные манипуляции у пациентов контрольной группы.

Хирургическое лечение в объёме боковой резекции ротоглотки было выполнено только у 9 из 55 пациентов. У всех этих пациентов по данным морфологического исследования операционного материала была выявлена злокачественная опухоль (истинно положительный результат). У 4 из них диагноз ЗНО был верифицирован после проведения стандартной биопсии. У 5 пациентов диагноз не был верифицирован при стандартной биопсии (ложноотрицательный результат). Таким образом, чувствительность метода составила 64 %.

В основной группе пациентов (n=49) РР был выявлен в 47 % (n=23), из них с локализацией в нёбной миндалине в 83 % (n=19), в области валлекул языка – в 17 % (n=4). В структуре морфологических заключений преобладала доля плоскоклеточного рака различной степени дифференцировки – 96 % (n=22), в 1 случае подтверждена мантийно-клеточная лимфома ротоглотки. Полученные данные представлены в Таблице 6.

В ходе исследования, предполагавшего двойное контрастирование, была проведена оценка влияния комбинаций положительной и отрицательной реакции на данные красители

на вероятность идентификации РР (Рисунок 10). Отмечено, что в подавляющем большинстве случаев – в 71% (20 пациентов из 28) – при морфологическом исследовании биопсийного материала РР подтвердился при позитивной реакции на введение ICG и аппликацию МС. При отрицательной реакции на МС и положительной реакции на ICG РР был выявлен лишь в 1 случае из 14 (7%). Положительная реакция на окрашивание МС и отсутствие флуоресценции при введении ICG позволили выявить РР всего лишь у 2 пациентов из 7 (29%).

Таблица 6 – Результаты морфологического исследования биоптатов, полученных по модифицированной методике (n=49)

Гистотип	Верификация РР получена		Гистотип	Верификации РР не получена	
	Абс.	%		Абс.	%
Плоскоклеточный рак	22	96	Тонзиллит	18	69
Лимфопролиферативное заболевание	1	4	Гиперплазия лимфоидной ткани	8	31
Всего	23	100	Всего	26	100

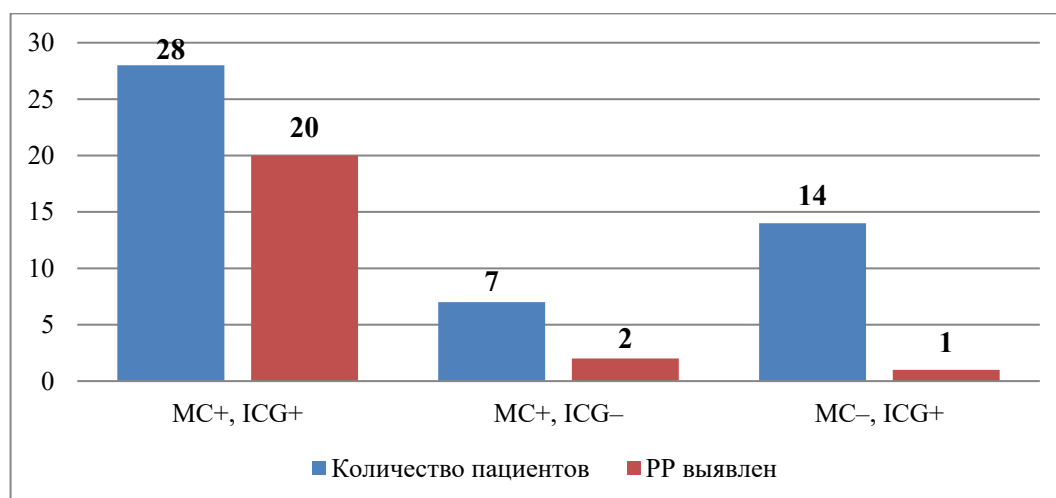


Рисунок 10 – Распределение пациентов основной группы (n=49) в зависимости от реакции при введении ICG и окрашивании МС

Изучена частота истинноположительного (ИП), ложноположительного (ЛП), ложноотрицательного (ЛО) результата двойного окрашивания (Рисунок 11).

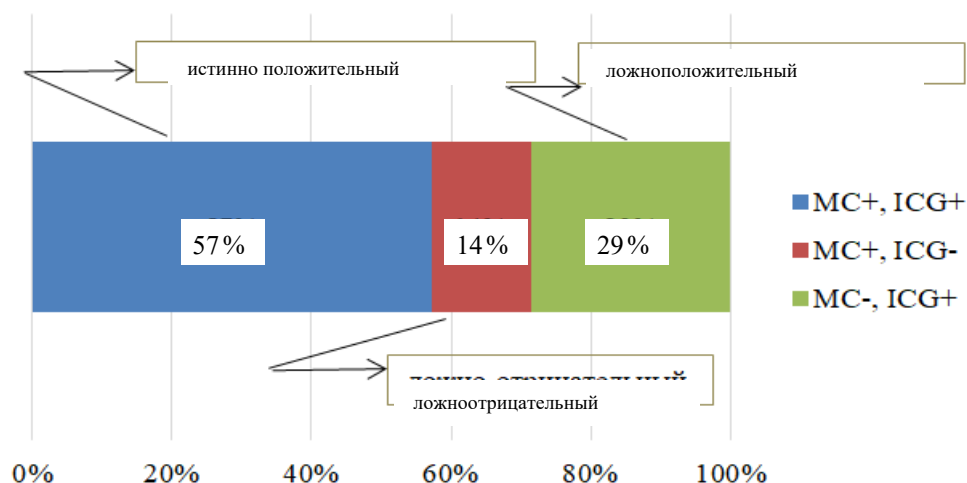


Рисунок 11 – Распределение ИП, ЛО и ЛП результатов при окрашивании ICG и MC

Рассчитана чувствительность (Se) модифицированной методики биопсии в диагностике РР: $[\text{ИП (n=28)} / (\text{ИП (n=28)} + \text{ЛО (n=7)})] \times 100\%$, — которая составила 75%. Исследование также выявило корреляцию между характеристиками флуоресцентной лимфографии при введении ICG и гистологическим типом опухоли ротоглотки. При воспалительной природе новообразований (тонзиллит, глоссит) демонстрировалось медленное скудное поглощение ICG после в/в инъекции болюсом, реакция в большинстве случаев была отрицательной (85%). Реже, но всё же отмечалась и положительная реакция на введение красителя – в 15% (n=4). При РР отмечалось быстрое поглощение ICG (в течение первых 1–2 секунд) с постепенным снижением удержания красителя в слизистой ротоглотки по истечении 30 секунд, ICG+ реакция выявлена в 100% (n=22). Полученные данные представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Связь гистопатологии биоптата с реакцией на введение ICG в NIR (n=49)

Гистологический тип	ICG+ реакция		ICG– реакция		Всего
	Абс.	%	Абс.	%	
Плоскоклеточный рак	22	100	0	0	22
Воспаление (тонзиллит, глоссит)	4	15	22	85	26
Лимфопролиферативное заболевание	1	100	0	0	1

Отмечено, что при детекции неоангиогенеза в NIR размер ICG+ образований оставался таким же или был несколько больше, чем при эндоскопическом осмотре в режиме белого света. Согласно полученным данным, при РР размер поражения в белом свете был равен размеру ICG+ поражения в режиме NIR в 82% (n=18). Ни в одном случае при РР не отмечалась детекция меньшего размера поражения при эндоскопии в белом свете. В случае воспалительного процесса отмечалась обратная реакция. В 88% (n=23) при тонзиллите размер образования

при эндоскопии с ICG в NIR был меньше, чем в режиме белого света. При лимфоме ротоглотки размер ICG+ поражения соответствовал размеру поражения в белом свете (Таблица 8).

Таблица 8 – Связь гистопатологии биоптата с размером ICG+ поражения ротоглотки в сравнении с размером поражения при эндоскопии в режиме белого света (n=49)

Гистологический тип	Размер поражения при эндоскопии в белом свете			Всего
	>	<	=	
Плоскоклеточный рак	4	0	18	22
Воспаление	0	23	3	26
Лимфопролиферативное заболевание	0	0	1	1

В каждой группе пациентов оценивались целостность и достаточность биоматериала, полученного при биопсии. Это определяло возможность проведения последующих морфологических исследований. В контрольной группе пациентов биопсия выполнялась «случайно», без навигационного окрашивания, с забором материала из разных участков, поэтому наблюдалось статистически достоверное преобладание фрагментарной методики забора биоматериала – 20% (n=11) ($p < 0,05$). В основной группе пациентов биоптат был целостным в 96% (n=47), удалялся единым блоком (Рисунок 12). При анализе патоморфологических заключений отмечено, в контрольной группе пациентов исчерпанность биоматериала наблюдалась в 27% (n=3), что стало причиной невозможности изучения ИГХ характеристик опухоли. Тогда как в основной группе пациентов объем биоптата ротоглотки был достаточным во всех случаях (100%).

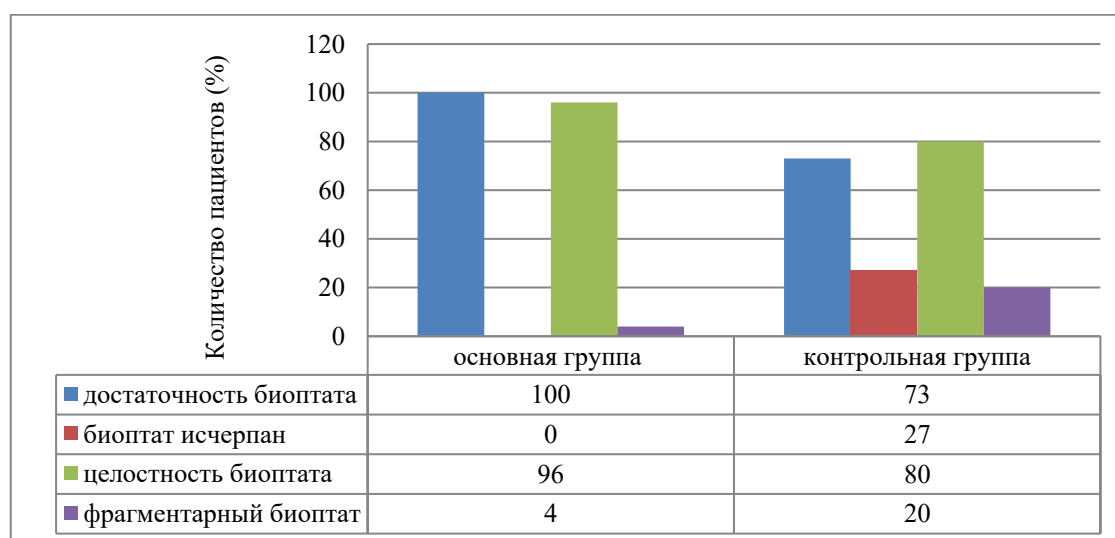


Рисунок 12 – Распределение пациентов в зависимости от целостности макропрепарата

Согласно полученным данным, p16-позитивный статус PP в контрольной группе пациентов выявлен в 38%, в основной группе – более чем в половине случаев (58%). При оценке иммунологических характеристик отрицательный PD-L1-статус преобладал в обеих

группах пациентов: 79 % (n=15) в группе модифицированной методики биопсии, 75 % (n=6) – в группе стандартных методов биопсии.

При контроле дальнейших диагностических и лечебных манипуляций у пациентов основной группы отмечено, что большинству пациентов с верифицированным РР проводился курс химиолучевой терапии (83 %), в 17 % – фотодинамическая терапия (ФДТ). Пациентам, у которых не был выявлен РР по модифицированной методике, осуществлялся динамический МРТ контроль орофарингеальной области, органов шеи с в/в болюсным контрастированием через 3–6 месяцев. Изменений по данным МРТ в области ротоглотки у данных пациентов не выявлено, что подтверждает высокую чувствительность разработанной методики.

Сравнение эффективности стандартной и модифицированной методики биопсии ротоглотки. При наличии изменённого МР-сигнала в области ротоглотки, отсутствии макроскопически определяемых признаков её структурных изменений подведение и раскрытие биопсийных щипцов к предполагаемому месту биопсии производится нецеленаправленно. Забор материала осуществляется фрагментами из разных участков внешне не изменённой слизистой ротоглотки, вследствие чего диагноз ЗНО может быть не верифицирован. С целью повышения морфологической верификации РР была разработана, апробирована и внедрена в клиническую практику модифицированная (оригинальная) методика. В рамках проведённого исследования было проведено сравнение эффективности стандартной и модифицированной методик. Верификация ЗНО в контрольной группе (n=55) составила 20 % (n=11), в основной группе (n=49) – 47 % (n=23).

У пациентов обеих групп в процессе проведения манипуляции не было выявлено никаких жизнеугрожающих осложнений и побочных эффектов, аллергических реакций, потребовавших экстренного вмешательства (1 пациента (2 %) контрольной группы и у 2 (4 %) пациентов основной группы отмечена диффузная кровоточивость, успешно купированная консервативно) ($p > 0,05$).

При изучении морфологических характеристик опухоли первостепенное значение имела достаточность объёма биоптата для выполнения последующих расширенных панелей ИГХ анализа. Для определения размера биоптата, который был достаточным для верификации, проведён ROC-анализ, при котором установлен порог в 13,5 мм при стандартной биопсии, 10,5 мм – при микрохирургической и видеоассистированной биопсии. Расчёт порога отсечения был выполнен с применением индекса Юдена. При стандартной биопсии при значении размера биоптата больше 13,5 мм чувствительность в получении верификации опухоли составила 52,8 %, специфичность – 100 %. Площадь под кривой (AUC) 0,790 ($p = 0,004$); 95 % ДИ (0,661–0,920). При микрохирургической и видеоассистированной биопсии при значении размера биоптата больше 10,5 мм чувствительность в получении верификации опухоли – 87,5 %, специфичность – 100 %. Площадь под кривой (AUC) 0,984 ($p \leq 0,001$); 95 % ДИ (0,956–1,000) (Рисунок 13).

Таким образом, сравнительный анализ эффективности морфологической верификации в исследуемых группах осуществлялся с учётом следующих критериев: результативность, целостность биоптата, его достаточность, осложнения в ходе манипуляции, минимальный размер биоптата, достаточный для морфологического исследования (Таблица 9).

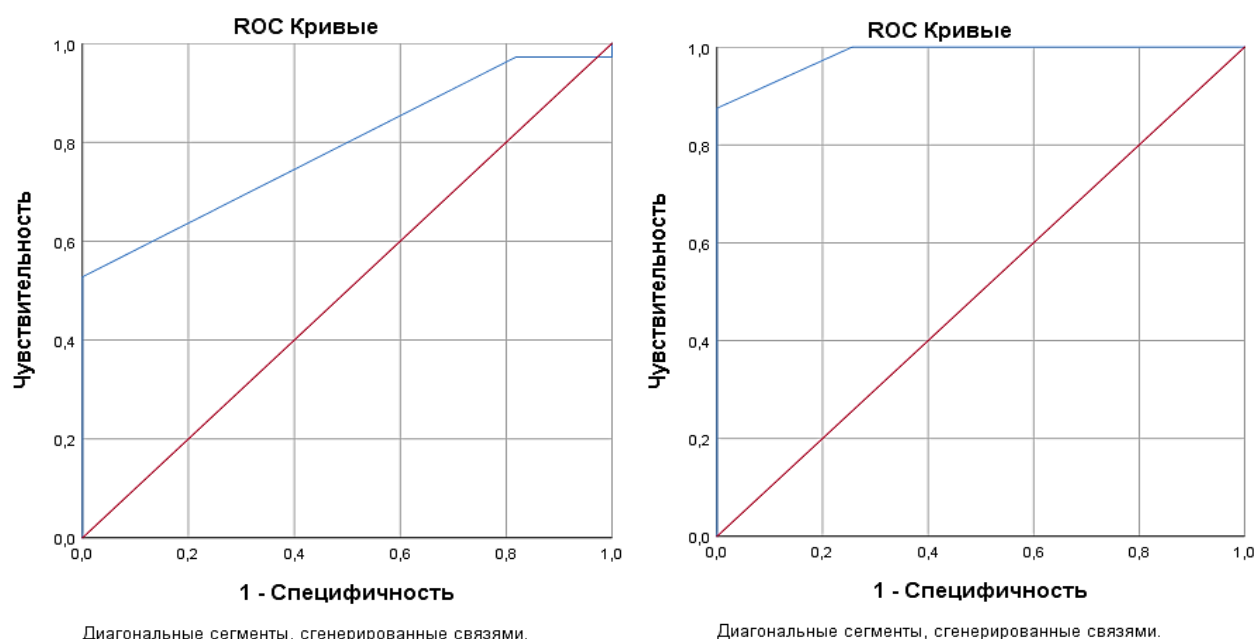


Рисунок 13 – ROC-кривые, характеризующие зависимость верификации РР от размера биоптата при стандартной и модифицированной биопсии

Таблица 9 – Сравнительный анализ эффективности стандартной и модифицированной биопсии ротоглотки согласно основным критериям

Критерий	Основная группа (n=49)		Контрольная группа (n=55)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Результативность	23	47	11	20	<0,05
Целостность биоптата	47	96	44	80	<0,05
Достаточность объёма биоптата для ИГХ и МГИ	23/23	100	8/11	73	<0,05
Осложнения (кровотечения)	2	4	1	2	>0,05
Минимальный размер биоптата, достаточный для верификации, мм	10,5	—	13,5	—	<0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика РР является крайне актуальной проблемой, так как в подавляющем большинстве случаев данная патология встречается среди пациентов трудоспособного возраста и в значительной степени ассоциирована с ВПЧ, определяющим лучший прогноз и ответ на лечение. В связи с этим главной целью современных методов визуализации должно стать повышение уровня морфологической верификации РР на ранней стадии. С этой целью была предложена, апробирована и внедрена в клиническую практику модифицированная методика

верификации РР – трансоральная микрохирургическая и видеоассистированная биопсия на основе двойного контрастирования ICG и МС с визуализацией флуоресцентной лимфографией в ближнем инфракрасном диапазоне и белом свете (патент RU № 2025119979/14 от 11.03.2026). Суть методики заключается в том, что при отсутствии макроскопически видимых изменений структуры ротоглотки у пациентов с подозрением на ЗНО по данным МРТ становится возможным проведение целенаправленной биопсии. Выполнение биопсии осуществляется из суспициозных участков слизистой, изменивших свою окраску под воздействием агентов-красителей, с получением биоптата достаточного объёма и клеточного состава для изучения патоморфологических характеристик опухоли.

Был проведён сравнительный анализ эффективности стандартной и модифицированной (оригинальной) методики биопсии ротоглотки. Верификация РР в контрольной группе составила 20 %, в основной – 47 % ($p < 0,05$).

Разработанная методика применения двойного контрастирования подчеркнула свою безопасность для пациента: ни в одном случае не были отмечены аллергические реакции на данные красители, кровотечение возникло в 4 %. Применение ICG и МС обладает рядом преимуществ, что делает методику легко воспроизводимой в практическом здравоохранении. Отсутствие необходимости облучения, специальной подготовки пациента и использование флуоресцентных агентов вместо радиоактивных изотопов значительно упрощают обследование. Последовательное окрашивание слизистой ротоглотки демонстрирует высокую эффективность в верификации РР, достигающую 71 % при положительной реакции на оба красителя. Оптическая поддержка операционным микроскопом и ригидным торцевым эндоскопом обеспечивает минимальную инвазивность манипуляций, точность действий в условиях ограниченной видимости.

ВЫВОДЫ

1. Стандартная методика морфологической верификации неизменённой слизистой ротоглотки, выполненная без навигационного окрашивания, не позволяет осуществлять прецизионный забор биоптата, ограничивая тем самым результативность методики до 20 %, чувствительность метода составила 64 %.

2. Методика биопсии ротоглотки модифицирована путём выполнения трансоральной микрохирургической и видеоассистированной биопсии с последовательным двойным контрастированием индоцианиновым зелёным и метиленовым синим с последующей оценкой флуоресцентной лимфографии в ближнем инфракрасном диапазоне и белом свете (патент RU №2025119979/14), что позволяет верифицировать рак ротоглотки; методика морфологической верификации внедрена в клиническую практику. Чувствительность метода составила 75 %.

3. Применение модифицированной методики биопсии ротоглотки с последовательным двойным контрастированием позволяет повысить результативность верификации рака ротоглотки до 47 %, что существенно превосходит показатель стандартной биопсии – 20 %

($p < 0,05$). Кроме того, установлено, что данная методика позволяет в 100 % получить биоптат достаточного объёма не только для определения гистологического типа опухоли, но и последующего иммуногистохимического исследования; при минимальном объёме биоптата в 10,5 мм чувствительность методики в верификации опухоли составила 87,5 %, специфичность – 100 % ($p < 0,05$).

4. Модифицированная методика биопсии ротоглотки доступна для применения в большинстве клинических случаев. Ограничения в её использовании наблюдаются у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами брахиоцефальных артерий, патологическими деформациями внутренних сонных артерий, декомпенсацией сопутствующей соматической патологии (8%; $n=4$). Методика является безопасной для пациента, минимальный риск развития послеоперационных осложнений составил 4 % ($p > 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выбор метода верификации должен основываться на оценке общего статуса пациента, отсутствии противопоказаний к манипуляции, опыте хирурга, выполняющего данные вмешательства, а также технического оснащения лечебного учреждения с возможностью мультидисциплинарного обсуждения различных вариантов морфологической диагностики.

2. При длительно сохраняющейся одиофагии, наличии патологических изменений структуры ротоглотки по данным МРТ орофарингеальной области, отсутствии макроскопически определяемой опухоли методика двойного контрастирования ICG и МС с оптической поддержкой является предпочтительной для диагностики рака ротоглотки. Данный метод верификации характеризуется высокой результативностью (47 %, $p < 0,05$), минимальным риском развития послеоперационных осложнений (2 %), а также позволяет получить биоптат достаточного объёма и качества для своевременной постановки клинического диагноза (100 %, $p < 0,05$).

3. Пациентам молодого возраста, без выраженных сопутствующих заболеваний при дифференциальной диагностике ранних стадий рака ротоглотки и воспалительного процесса целесообразно проведение морфологической верификации с использованием модифицированной методики.

4. У пациентов с отягощенным коморбидным статусом, высоким риском хирургических и анестезиологических осложнений, в лечебных учреждениях с недостаточным оснащением и опытом выполнения модифицированной методики биопсии допускается стандартная верификация.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лечебно-диагностическая тактика при метастазах в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага / **М. И. Соколова, В. И. Павлова** // **Креативная хирургия и онкология.** – 2024. – Т. 14. – № 3. – С. 216–222. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-216-222>

2. Диагностика и лечение пациентов с метастазами в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага / **М. И. Соколова**, В. И. Павлова // **Вестник уральской академической науки.** – 2024. – Т. 21. – № 5. – С. 516–527.
3. Эффективность микрохирургической небной тонзиллэктомии при раке ротоглотки у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. / **М. И. Соколова**, Д. М. Ростовцев, А. О. Гузь // **Опухоли головы и шеи.** – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 20–26. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-20-26> [Scopus]
4. Тонзиллэктомия и биопсия небной миндалины в поиске первичной опухоли ротоглотки у пациентов с CUP-синдромом / **М. И. Соколова**, В. И. Павлова, Д. М. Ростовцев // **Head and neck. Голова и шея.** – 2024. – Т. 12. – № 3. – С. 91–96. <https://doi.org/10.25792/HN.2024.12.3.91-96> [Scopus]
5. Сравнительный анализ уровня экспрессии p16, PD-L1 при плоскоклеточном раке ротоглотки и CUP-синдроме / **М. И. Соколова**, В. И. Павлова, А. О. Гузь // **Опухоли головы и шеи.** – 2025. – Т. 14. – № 3. – С. 41–48. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-41-48> [Scopus]
6. Место ПЭТ-КТ с ФДГ в диагностике пациентов с CUP-синдромом / **М. И. Соколова**, В. И. Павлова, А. О. Гузь // **Head and neck. Голова и шея.** – 2025. – Т. 13. – № 1. – С. 56–63. <https://doi.org/10.25792/HN.2025.13.1.00-00> [Scopus]
7. Метастатический плоскоклеточный рак неизвестной первичной локализации: диагностика и лечение / **М. И. Соколова**, В. И. Павлова // **Вестник Авиценны.** – 2025. – Т. 27. – № 1. – С. 136–141. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-1-136-142>
8. Видеоассистированная лингвальная тонзиллэктомия в идентификации первичной опухоли у пациентов с CUP-синдромом / **М. И. Соколова**, В. И. Павлова // **Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.** – 2025. – Т.14. – №3 .– С.43–46. <https://doi.org/10.17116/onkolog20251403143> [Scopus]
9. Видеоассистированная и микрохирургическая резекция с двойным контрастированием при раке ротоглотки / В. И. Решетов, Н. С. Сукорцева, И. В. Пономарев и [др.]// **Опухоли головы и шеи.** – 2025. – Т. 15. – № 3. – С. 87–92. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-20-26> [Scopus]
10. Патент на изобретение № 2025119979/14, Российская Федерация. «Способ микрохирургического видеоассистированного лечения ранней формы первичного рака ротоглотки с локализацией в области небной и язычной миндалины». И.В. Решетов, **М.И. Соколова**, В.И. Павлова. – № 2025119979, заявл. 20.07.2025, опубл. 11.03.2026.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПЧ – вирус папилломы человека
ВСА – внутренняя сонная артерия
ЗНО – злокачественное новообразование
ИГХ – иммуногистохимическое
(исследование)
ИО – истинно отрицательный
КТ – компьютерная томография
ЛО – ложноотрицательный
ЛП – ложноположительный
МГИ – молекулярно-генетическое
исследование

MPT – магнитно-резонансная томография
МС – метиленовый синий
ОГШ – опухоли головы и шеи
РР – рак ротоглотки
ICG – индоцианиновый зелёный
(indocyanine green)
NIR – ближний инфракрасный
(near infrared) диапазон
TORS – трансоральная роботизированная
хирургия (transoral robotic surgery)