

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ТЮМЕНСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Соколова Мария Ивановна

**Трансоральная микрохирургическая и видеоассистированная диагностика  
рака ротоглотки**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
кандидат медицинских наук, доцент  
Павлова Валерия Игоревна

Тюмень – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА РОТОГЛОТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	16
1.1. Эпидемиология и патогенез рака ротоглотки .....	16
1.2. Биомаркеры и молекулярные методы диагностики рака ротоглотки .....	20
1.3. Роль лучевых методов визуализации в диагностике рака ротоглотки .....	23
1.4. Роль трансоральных роботизированных, ультразвуковых методов в диагностике рака ротоглотки .....	28
1.5. Роль индоцианинового зелёного и метиленового синего в диагностике рака ротоглотки .....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	41
2.1. Общие сведения.....	41
2.2. Дизайн исследования .....	41
2.3. Методы клинического и инструментального обследования .....	44
2.4. Клиническая характеристика пациентов .....	49
2.5. Статистическая обработка данных.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ОБЗОР СТАНДАРТНОЙ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИК БИОПСИИ РОТОГЛОТКИ .....	56
3.1. Техника выполнения стандартной биопсии ротоглотки. Преимущества и недостатки методики .....	56
3.2. Методология микрохирургической и видеоассистированной биопсии ротоглотки с последовательным двойным контрастированием. Преимущества и недостатки, показания и противопоказания.....	59
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОПСИИ РОТОГЛОТКИ .....	66
4.1. Непосредственные результаты биопсии ротоглотки по стандартной и модифицированной методике .....	66
4.2. Макроскопическая оценка биоматериала.....	71

4.3. Микроскопическая оценка биоматериала .....	72
4.4. Оценка преимуществ верификации опухоли ротоглотки по модифицированной методике .....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	88
ВЫВОДЫ .....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	120

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования (ЗНО) головы и шеи занимают значимое место среди всех видов онкологических заболеваний, составляя 15 % в их общей структуре [7]. При этом преобладающим гистологическим вариантом таких опухолей в подавляющем большинстве случаев (около 90 %) является плоскоклеточная карцинома [4, 8, 18, 28, 112].

Рак ротоглотки (РР) – одна из наиболее распространённых опухолей области головы и шеи (ОГШ) [3, 8, 13, 17, 23, 25, 28, 37, 41]. По данным на 2024 г., заболеваемость ЗНО глотки в Российской Федерации составила 6,8 случая на 100 000 населения, при этом лишь в 6 % заболевание было выявлено на I стадии [22, 43]. В США ежегодно диагностируется около 20 000 новых случаев данной патологии; согласно прогнозам, в ближайшее десятилетие ожидается существенное увеличение заболеваемости: к 2029 г. количество новых случаев может превысить 30 000 в год [23, 24, 91, 128]. Большинство новых случаев РР в мире приходится на мужчин в возрасте 65–69 лет [10, 36, 65]. Как и другие плоскоклеточные карциномы головы и шеи, РР более чем в 95 % случаев возникает из эпителия слизистой оболочки [2, 4, 6, 16, 20, 32, 93].

В последние годы изменилась традиционная структура частоты встречаемости опухолей различных отделов головы и шеи: наблюдается снижение числа случаев злокачественного поражения передних отделов полости рта (губы и дно рта), тогда как рак ротоглотки демонстрирует заметный рост. Такую динамику часто связывают с воздействием новых канцерогенных факторов: вместо классических причин (курение табака и употребление алкоголя) возрастает количество случаев инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), а также накопления онкогенных мутаций в популяции [17, 28, 85, 93].

Значительный прогресс в понимании природы данного заболевания был достигнут благодаря расширению знаний о роли ВПЧ-инфекции в онкогенезе РР. По имеющимся данным, за последние десятилетия наблюдается стремительный рост заболеваемости РР, ассоциированным с ВПЧ, приобретающей эпидемические масштабы в развитых странах [17, 24, 26, 27, 88, 122]. Предполагается, что к 2030 г. половина случаев опухолей головы и шеи будет связана с ВПЧ [32].

Современные исследования показали, что частота встречаемости ВПЧ-позитивного РР отличается в различных регионах мира, он наиболее распространён в индустриально развитых странах [86]. Во всём мире на долю РР приходится 11% всех ОГШ, при этом данный показатель заболеваемости значительно отстаёт от рака полости рта, составляющего более 40% [3, 4, 11, 125].

Как правило, наличие ВПЧ (с длительным латентным периодом от инфицирования до развития заболевания) предполагает возможность наличия предраковых изменений. Поэтому идентификация таких изменений имеет первостепенное значение для своевременной диагностики.

Трудности верификации РР связаны в большей мере с анатомической сложностью строения крипт нёбной и язычной миндаины, что затрудняет чёткую визуализацию её структурных изменений [9]. Физикальные методы обследования не обеспечивают в полной мере тщательного скрининга риска развития РР. В большинстве случаев РР диагностируется только при первых симптомах заболевания, обычно при наличии увеличенных лимфоузлов шеи, дисфагии.

Объектом повышенного интереса являются пациенты с метастатически поражёнными лимфоузлами шеи неизвестной первичной локализации. Отмечается, что в эпоху эпидемии ВПЧ-инфекции 89% всех пациентов с метастатическими опухолями без выявленного первичного очага имеют опухоль в ротоглотке (45–67% – в нёбных миндалинах и 44–78% – в основании языка) [11, 22, 26, 35], поэтому тщательное обследование данной анатомической зоны, качество забора биоматериала играют важную роль в своевременной постановке диагноза и прогнозе заболевания [21, 126].

По современным данным, ультразвуковая и лучевая визуализация – многообещающие методы исследования, однако их способность выявлять предраковые, ранние патологические изменения слизистой ротоглотки активно не изучалась. Стандартная эндоскопия в белом свете является одним из основных диагностических подходов для определения необходимости выполнения биопсии клинически подозрительных поражений слизистой ротоглотки [23, 28, 144].

Оптическая визуализация путём автофлуоресценции является доступным диагностическим методом, который позволяет обнаруживать ранние злокачественные поражения слизистой полости рта, ротоглотки. Известно, что узкополосная визуализация – метод, который позволяет визуализировать небольшие и поверхностные поражения слизистой оболочки путём детекции неоангиогенеза [125, 127, 144].

С появлением и активным развитием трансоральной микрохирургии накопились данные о высокой эффективности указанных методов в диагностике и лечении РР. Современные малоинвазивные методы хирургии злокачественных опухолей ротоглотки, такие как трансоральная робот-ассистированная хирургия и трансоральная лазерная микрохирургия, обладают значительными преимуществами по сравнению с открытыми операциями. Главным достоинством является возможность получения детальной визуализации операционного поля с многократным увеличением изображения с полноценным доступом ко всем участкам слизистой оболочки ротоглотки. Во-вторых, применение данных методов минимизирует риск возникновения долгосрочной речевой дисфункции и дисфагии после операции. В-третьих, они позволяют достичь радикальности вмешательства, тем самым избежать профилактического облучения слизистой оболочки в больших объёмах [19, 20, 36, 39, 44, 131].

Применение флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне (ФА/NIR) с использованием индоцианинового зелёного (ICG) и метиленового синего (МС) впервые описано Н. Peng и соавт. в 2015 г., которое выполнялось с целью биопсии сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) при карциноме полости рта/ротоглотки cN<sub>0</sub> [129]. Суть данного способа

заклучалась в том, что двойное контрастирование применялось у пациентов с уже подтверждённым диагнозом «карцинома полости рта или ротоглотки» с перитуморальным введением контраста и без использования методов оптической визуализации с последующим картированием сигнальных лимфатических узлов.

Актуальность рассматриваемой проблемы оправдана имеющимися статистическими данными, которые свидетельствуют о высокой смертности пациентов с раком ротоглотки в течение первого года после постановки диагноза: в ряде случаев она достигает 40,2%. Это связано главным образом с тем, что примерно более чем у половины больных рак ротоглотки выявляется уже на III, IV стадии заболевания. Так, по статистическим данным РФ на 2024 г., рак ротоглотки II, IV стадии составил 52,5%. В таком случае зачастую имеет место местное распространение процесса, следовательно, возможности специальной терапии значительно ограничиваются [30, 36, 37]. Проведение обширного хирургического вмешательства может сопровождаться повышенным риском развития послеоперационных осложнений, рецидивом опухоли и снижением выживаемости пациентов. Таким образом, проводить раннюю диагностику РР чрезвычайно важно. Современные научные исследования должны быть направлены на разработку оптимальных и эффективных методов диагностики и лечения опухолей ротоглотки, с особым акцентом на улучшение визуализации потенциально поражённой зоны.

### **Степень разработанности темы исследования**

Согласно современным данным, в России отсутствуют исследования, посвящённые оценке эффективности трансоральной навигационной биопсии с последовательным двойным контрастированием в диагностике РР. В отечественной литературе представлен опыт применения трансоральной роботизированной хирургии (transoral robotic surgery – TORS) в лечении ранних стадий верифицированного рака ( $T_1$ – $T_2$ ) полости рта и ротоглотки [40] и его рецидивов [20]. Успех применения ICG демонстрируется в ICG-ангиографии

для мониторинга жизнеспособности реваскуляризированных лоскутов, а также интраоперационной оценки границ резекции опухоли, биопсии сигнальных лимфатических узлов [65, 110, 118]. В рамках дифференциальной диагностики предраковых и злокачественных поражений слизистой оболочки полости рта изучалась эффективность применения МС [98].

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 индоцианинового зелёного и метиленового синего с оптической поддержкой открывает новые перспективы 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 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 реализации цели исследования и решения поставленных задач был проведён обзор профильной научной литературы, на основании которого осуществлены выбор и обоснование применённых методов. Исследование является многоцентровым, открытым, контролируемым и проспективным. В качестве исследуемой группы выступили пациенты с подозрением на рак ротоглотки.

Проведён сравнительный анализ эффективности применения методов стандартной и микрохирургической, видеоассистированной биопсии на основе двойного контрастирования индоцианиновым зелёным и метиленовым синим в верификации опухоли ротоглотки.

Критерии включения в исследование:

- подозрение на рак ротоглотки;
- наличие структурных изменений ротоглотки по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) области головы 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 [10].

Критерии невключения пациентов в настоящее исследование:

- пациенты с подозрением на опухоль, не связанную с ротоглоткой;

- наличие структурных изменений ротоглотки по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), компьютерной томографии (КТ);

- наличие метастазирования в лимфатические узлы шеи;

- отсутствие результатов ИГХ исследования экспрессии p16, PD-L.

Исключались из настоящего исследования пациенты в возрасте младше 18 лет, а также при оформленном отказе от проведения биопсии ротоглотки.

На догоспитальном этапе все пациенты, вошедшие в настоящее исследование, были дообследованы согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России. Осуществлялся сбор жалоб, анамнеза заболевания, жизни с последующим физикальным осмотром пациентов, изучены результаты клинических, биохимических показателей крови, электрокардиографии. С целью оценки распространённости процесса и исключения отдалённого/регионарного метастазирования выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование лимфоузлов шеи, органов брюшной полости, с целью исключения тромбоза – ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, эхокардиография. Для диагностики новообразований области ротоглотки всем пациентам была выполнена МРТ лицевого отдела черепа и органов шеи с внутривенным контрастированием [9, 10, 30].

Стандартная морфологическая верификация рака ротоглотки подразумевала выполнение биопсии нёбной миндалины под местной анестезией, фиброларингоскопии (ФЛС) с биопсией валлекул языка под местной анестезией.

Модифицированная (оригинальная) методика была представлена трансоральной микрохирургической и видеоассистированной биопсией ротоглотки с последовательным двойным контрастированием на основе применения ICG и MS. Данная методика верификации проводилась пациентам при отсутствии следующих противопоказаний к манипуляции: гемодинамически значимые стенозы, деформации брахиоцефальных артерий, ограниченное

разгибание шеи (дегенеративно-дистрофические изменения), трудные дыхательные пути.

При верификации злокачественной опухоли ротоглотки изучались её микроскопические характеристики: гистологический тип, глубина инвазии, степень дифференцировки. Объём и целесообразность проведения последующей адьювантной терапии определялись онкоконсилиумом.

### **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 объема биоматериала с оптимальным клеточным составом, позволяющим выполнить необходимый объем патоморфологических исследований.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия по теме исследования, методам и основным научным положениям, так как раскрывает проблему разработки и совершенствования программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний (пункт 3); способствует дальнейшему развитию оперативных приёмов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний (пункт 4).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подчёркивается 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 объема 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: 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 с 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»).

## **Реализация и внедрение результатов работы в практику**

Полученные в ходе исследования данные были внедрены в лечебную деятельность государственного автономного учреждения здравоохранения (ГАУЗ) «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» и ГАУЗ «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» города Тюмени.

Основные положения диссертационной работы применяются в образовательном процессе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России).

## **Публикации по теме диссертации**

По результатам рассматриваемой темы диссертационного исследования 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 научная 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).

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА РОТОГЛОТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Эпидемиология и патогенез рака ротоглотки

Заболеваемость ЗНО глотки в Российской Федерации на 2024 г. составила 6,8 случая на 100 000 населения [22, 43]. По имеющимся данным, доля ВПЧ-ассоциированного РР среди всех случаев злокачественных опухолей области головы и шеи в США увеличилась с 1973 по 2004 г. в 2 раза [3, 17, 37]. Частота встречаемости ВПЧ-позитивного РР отличается в различных регионах мира, он наиболее распространён в индустриально развитых странах. Следует отметить, что во всём мире на долю РР приходится 11 % всех опухолей ОГШ, при этом данный показатель заболеваемости значительно отстаёт от рака полости рта, составляющего более 40 % (Рисунок 1) [6, 17, 126].

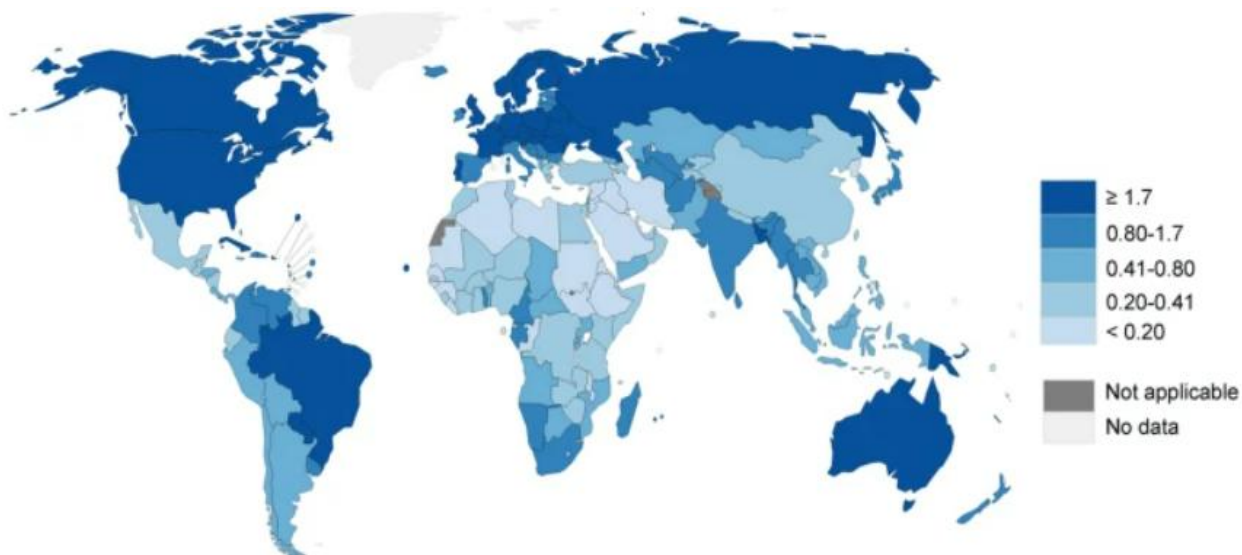


Рисунок 1 – Стандартизованная заболеваемость раком ротоглотки на 100 000 населения на 2019 г. по данным Global Cancer Observatory 2020 [88]

Согласно имеющимся многочисленным исследованиям, доказано, что развитие опухолей ротоглотки, шейки матки и аногенитальной области

связано с инфекцией, вызванной ВПЧ. Уже давно известно, что рак шейки матки является ВПЧ-ассоциированным, поэтому для профилактики данного заболевания в развитых странах была введена вакцинация. Однако связь ВПЧ и РР была признана только в 2001 г.

Классически считалось, что РР вызван чрезмерным употреблением алкоголя или табака. Однако в 1982 г. К. J. Syrjanen впервые предположил связь между инфицированием ВПЧ и плоскоклеточным раком головы и шеи; J. Morik и соавт. сообщили о связи между ВПЧ-инфекцией и РР в 2001 г., и с тех пор ВПЧ-инфекция была признана значимым канцерогенным фактором для РР [62, 85]. В настоящее время ежегодно во всём мире регистрируется 29 000 новых случаев РР, ассоциированного с ВПЧ (что составляет 30 % от общего числа РР) [15, 27, 43]. ВПЧ как этиологический фактор вносит особый вклад как в клиническую картину, онкогенез, так и в прогноз заболевания, ответ на специальное лечение [4, 26, 32, 37, 86, 89].

За последнее десятилетие отмечено увеличение частоты выявления ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки на 225 % [4]. На сегодняшний день доля этого заболевания среди всех опухолей ротоглотки составляет от 15 до 56 % для развитых стран (в государствах с низким уровнем экономического развития – от 10 до 15 %). Согласно представленным на конгрессе Американского общества клинической онкологии данным, зафиксировано значительное преобладание данной патологии у мужчин – вплоть до 80 % всех случаев. При этом распространённость новообразований без связи с вирусом папилломы человека снижается; однако из-за сложного прогноза такие пациенты продолжают оставаться группой высокого риска [3, 34, 51].

Заболеваемость ВПЧ-ассоциированным РР также постепенно увеличивается в Японии. В 1998 г. Н. Mineta и соавт. сообщили, что 38 % случаев РР ассоциированы с ВПЧ [86]. Растёт заболеваемость РР в других азиатских странах: на 70 % в Южной Корее и 67 % – в Китае. В Великобритании с 1990 по 2006 г. наблюдалось удвоение заболеваемости [56]. Распространённость растёт в различных регионах, включая Европу, Великобританию, Новую Зеландию,

США и Азию. Важно отметить, что как в Соединённом Королевстве, так и в Соединённых Штатах наблюдается рост заболеваемости раком ротоглотки у мужчин [25]. Тем не менее распространённость значительно варьирует в зависимости от географических регионов – от 0 до 85% в Индии и Ливане соответственно [29, 36].

По данным эпидемиологического анализа за 2007–2019 гг. установлено, что в России отмечается склонность к росту заболеваемости ВПЧ-ассоциированным РР: расчётный показатель заболеваемости в стране увеличился с 2,03 до 2,75 на 100 000 (среднегодовой темп прироста +5,2%) ( $p < 0,05$ ), при этом в г. Москве – снизился с 2,30 до 2,28 на 100 000 населения (среднегодовой темп снижения –1,4%) ( $p < 0,05$ ). Расчётный показатель смертности от ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России с 2007 по 2019 г. незначительно увеличился: с 0,90 до 0,94 на 100 000 населения (среднегодовой темп прироста – +0,5%) ( $p < 0,05$ ) [3].

Современные статистические данные свидетельствуют о более высокой предрасположенности мужчин к развитию онкологических заболеваний области головы и шеи по сравнению с женщинами. Риск развития таких злокачественных новообразований у представителей мужского пола в 2–4 раза превышает риск у женщин. По мнению ряда авторов, средний возраст постановки диагноза «ВПЧ-негативный рак ротоглотки» составляет 66 лет, тогда как при р16-ассоциированном РР – от 53 до 50 лет [3, 15, 29, 77, 145].

подавляющее большинство опухолей области головы и шеи, связанных с инфекцией ВПЧ, возникает в области лимфоидного кольца, а именно нёбных и язычных миндалин [37]. Это связано с особенностью гистологической структуры данной анатомической области. Ткань миндалин состоит из сетчатого эпителия, выстилающего крипты, и его прерывность делает базальную мембрану более подверженной проникновению вируса без травмирования слизистой оболочки [9, 20, 32].

Исследования свидетельствуют о корреляции между повышенным риском развития злокачественных новообразований ротоглотки и некоторыми факторами,

такими как высокое число сексуальных партнёров и практика орального секса [4, 53]. Также установлена корреляция между ранним началом половой жизни и повышенным риском возникновения данных злокачественных новообразований. Исследования показывают, что мужчины, практикующие половые отношения с мужчинами, имеют повышенный риск развития определённых онкологических заболеваний. Это указывает на тот факт, что ВПЧ, являющийся важным фактором риска развития рака ротоглотки, может передаваться половым путём [4, 56, 83].

Согласно имеющимся данным, пациенты с опухолями головы и шеи, ассоциированными с ВПЧ, как правило, обладают более высоким социально-экономическим статусом: уровнем образования, профессиональным положением и доходом [4, 98]. Это заболевание чаще встречается у мужчин, особенно в США, где соотношение мужчин и женщин составляет 1,5 [3, 4]. В Азии и некоторых европейских странах этот коэффициент равен 0,7. Предполагается, что более высокая распространённость рака области головы и шеи, вызванного ВПЧ, среди мужчин связана с большей вероятностью передачи ВПЧ-инфекции при орально-генитальном контакте с множеством сексуальных партнёров [3, 4, 112].

Известно, что наиболее распространёнными начальными симптомами развивающегося РР являются увеличение шейных лимфатических узлов, а также боль при глотании [46]. Согласно имеющимся литературным данным, пациенты с ВПЧ-ассоциированным РР чаще отмечают увеличение лимфоузлов в качестве первого симптома. Пациенты с классическим ВПЧ-отрицательным РР чаще отмечают одинофагию, дисфагию, реже – увеличение лимфоузлов шеи [19, 46]. В качестве дополнительных симптомов могут отмечаться потеря веса, нередко примесь крови в слюне или при кашле.

Как правило, ВПЧ-ассоциированный РР обнаруживается на ранней стадии с локализацией в нёбной миндалине или основании языка, но в некоторых случаях он может проявляться лишь метастатическим поражением шейных лимфоузлов [49, 50]. В таких случаях редко обнаруживаются макроскопические изменения слизистой ротоглотки. Метастазы в шейные лимфатические узлы ВПЧ-ассоциированного РР часто имеют кистозный характер [14]. Поэтому

при обследовании пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в шейные лимфатические узлы без выявленного первичного очага, особенно если имеются их кистозная трансформация, необходимо прицельно и тщательно обследовать зону ротоглотки [48, 51, 101].

## **1.2. Биомаркеры и молекулярные методы диагностики рака ротоглотки**

Несмотря на успехи в области изучения биологии ОГШ, смертность от плоскоклеточного рака области головы и шеи (ПРГШ) остаётся на высоком уровне. Расширение знаний о механизмах пролиферации, дифференцировки клеток, идентификация ВПЧ, особенно в орофарингеальной области, позволили глубже понять канцерогенез ПРГШ. Низкие показатели выживаемости при ПРГШ обусловлены небольшими размерами рецидивных опухолей, скрытым, инфильтративным ростом и прогрессированием заболевания.

В связи с этим возникает необходимость выявления биомаркеров, которые способствовали бы повышению качества клинического наблюдения и лечения пациентов с ПРГШ [16, 22, 37].

Авторами современных исследований было предположено, что ВПЧ – это наиболее значимый биомаркер общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с плоскоклеточным РР [4, 28, 36, 52, 84, 123]. Внедрение современных – более совершенных – методов выявления ВПЧ привело к повышению точности и эффективности. Данные методы включают в себя тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), признанным золотым стандартом, с акцентом на количественную оценку вирусной нагрузки [17, 29, 84, 97].

Вирусы папилломы человека обладают сильным эпителиотропным действием. Кроме того, существует вариабельность в пределах одного и того же типа ВПЧ, что также может быть связано с развитием заболевания – наряду с региональными различиями в распространённости генотипа [18]. ВПЧ признан

высокодействующим канцерогеном для человека. Различия в способности вызывать злокачественную трансформацию лежат в основе классификации ВПЧ на подтипы низкого и высокого онкогенного риска. Согласно современной классификации подтипов папилломавирусов, к ВПЧ высокого онкогенного риска относятся 16-й и 18-й типы, что зависит от уровня экспрессии мРНК У6/Е7. Данные типы ВПЧ определяются в 85% случаев ВПЧ p16-позитивного рака области головы и шеи. При этом ВПЧ 16-го типа выявляется в большинстве – в 95% всех случаев [21, 30, 41].

Тест на обнаружение ВПЧ-инфекции основан исключительно на молекулярных методах. Наиболее распространёнными методами, применяемыми в клинической практике, являются иммуногистохимический анализ белка p16<sup>INK4A</sup> и ПЦР. Оба метода обладают высокой чувствительностью, однако специфичность анализа выше при использовании гибридизации *in situ* [127].

Гибридизация ВПЧ *in situ*, секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing – NGS) и тестирование ДНК ВПЧ являются перспективными методами диагностики. В текущих современных исследованиях изучаются новые биомаркеры, такие как микроРНК и паттерны метилирования ДНК, для более эффективного и раннего обнаружения вируса. Количественное генотипирование с помощью ПЦР и мультиплексные ПЦР-исследования продолжают играть решающую роль в оценке рисков, связанных с ВПЧ-инфекцией, в конечном итоге способствуя профилактике и ранней диагностике РР, ассоциированного с ВПЧ [33, 56].

Жидкостная биопсия стала надёжным методом определения статуса ВПЧ. Так, К. К. Jakobsen и соавт. (2023) сообщили о 100-процентном совпадении между генотипом ВПЧ в опухолевой ткани и плазме у пациентов с ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки. Исходная чувствительность обнаружения циркулирующей внеклеточной ДНК ВПЧ составила 97,2% (95% ДИ 90,3–99,6) [35, 107]. Оценка циркулирующей ДНК (цДНК) при РР, ассоциированном с ВПЧ, основана на нескольких методологических подходах. Наиболее часто

используемые методы включают количественную ПЦР (кПЦР), цифровую ПЦР и NGS.

Известно, что при ВПЧ-ассоциированном онкогенезе онкопротеины E6 и E7 снижают уровни белка p53 и Rb за счёт посттрансляционной регуляции, что приводит к aberrантной сверхэкспрессии белка клеточного цикла p16. Данный белок может быть обнаружен с помощью ИГХ [56]. Иммуноокрашивание обладает высокой чувствительностью и специфичностью к ВПЧ высокого риска, таким как ВПЧ 16-го и ВПЧ 18-го типов, поэтому характеризуется значимой корреляцией с ПЦР и гибридизацией ВПЧ *in situ* [18]. Действительно, иммуногистохимия p16 (p16 ИНС) стала рекомендуемым самостоятельным прогностическим тестом для пациентов с РР, что подчёркивается в новом 8-м издании рекомендаций Американского объединённого комитета по раку (AJCC) [43, 137]. Обнаружение p16 является хорошим индикатором опухолевого статуса и суррогатным маркером ВПЧ у пациентов с РР [3, 4, 98, 138, 143].

Поскольку проявлением РР может быть лишь метастатическое поражение лимфоузлов шеи, сверхэкспрессии p16 у данной категории пациентов уделяется большое внимание в текущих исследованиях. S. Fargoоq и соавт. (2019) отмечают, что гиперэкспрессия онкопротеина p16 при метастазировании неизвестной первичной локализации выявляется более чем в 30 % случаев [140]. МикроРНК – это короткие некодирующие молекулы РНК, которые модулируют экспрессию генов. Их роль в развитии ПРГШ не до конца понятна. J. Ren и соавт. (2019) при тестировании на наличие мРНК/ДНК ВПЧ дополнительно изучали экспрессию p16, и в этом случае ассоциация метастазов без выявленного первичного очага с ВПЧ снизилась до 17 и 39 % [84]. Чрезмерная экспрессия p16 ассоциировалась со значительным увеличением 5-летней общей выживаемости, составляющей приблизительно 80%, в сравнении с p16-отрицательными метастазами (менее 50%). Пациенты, у которых была выявлена ДНК вируса папилломы человека методом ПЦР, а также доказан p16-положительный статус методом ИГХ исследования, при дальнейшем анализе динамики заболевания отличались значительно более высокими показателями общей выживаемости

в сравнении с пациентами, имеющими ВПЧ-негативный статус, по обоим маркерам ( $p < 0,05$ ). В 31 % случаев экспрессия p16 была выявлена, при этом ДНК подтверждена в 17,5 % [37].

S. Wagner и соавт. (2023) предполагают, что отсутствие ДНК ВПЧ при p16-положительных метастазах в лимфоузлы шеи может быть связано с нарушением целостности ДНК [113]. Другая причина может заключаться в том, что небольшой (неопределяемый) первичный опухолевый очаг, по-видимому, распространяется в регионарные лимфатические узлы намного раньше, чем при плоскоклеточном раке. Также есть предположение, что на ранней стадии канцерогенеза происходит потеря ДНК ВПЧ (или участков вирусного генома, имеющих отношение к диагностике ВПЧ) и развитие (предполагаемого) независимого от ВПЧ канцерогенеза. Таким образом, для идентификации метастазов в лимфоузлы более подходящей является детекция только p16, в то время как для проведения деэскалационной терапии плоскоклеточного РР приоритетным является определение p16, ДНК ВПЧ, мРНК [52, 69, 92].

Для плоскоклеточной опухоли ротоглотки характерна повышенная активность микроРНК miR-130b, вовлечённой в процессы эпителиально-мезенхимального перехода [54]. Нарушения экспрессии микроРНК miR-99 связаны с усилением выживаемости клеток плоскоклеточного рака за счёт активации сигнального каскада mTOR – одного из ключевых путей регуляции опухолевого роста [48].

### **1.3. Роль лучевых методов визуализации в диагностике рака ротоглотки**

Обследование онкологических больных, как правило, преследует две основные цели: раннее выявление и точное стадирование заболевания. Определение стадии РР зависит от ряда различных факторов, включая размер опухоли, глубину инвазии, метастатическое поражение лимфатических узлов,

инфильтрацию окружающих тканей и потенциальное наличие отдалённых метастазов, определяемых с помощью методов визуализации [1]. МРТ и КТ дают точную информацию об анатомических структурах головы и шеи благодаря их высокому разрешению. Они также являются основными методами визуализации, используемыми для определения стадии Т [24].

КТ широко применяется благодаря своей широкой доступности, скорости выполнения и хорошей дифференцировке мягких тканей шеи при введении контрастного вещества. Однако при локализации образований в носоглотке, ротоглотке, языке и мягких тканях дна полости рта для оценки периневрального и интракраниального распространения опухоли предпочтительнее использовать МРТ с контрастированием [24]. Одним из важных ограничений КТ является низкая контрастность мягких тканей, однако определение костной и периневральной инвазии более эффективно по данным КТ. Напротив, МРТ является подходящим методом визуализации для изучения структурных изменений мягких тканей челюстно-лицевой области [107]. Магнитно-резонансная томография обладает рядом преимуществ, среди которых выделяется высокая степень контрастности мягких тканей, что особенно важно при исследовании сложных анатомических областей и выявлении злокачественных новообразований орофарингеальной зоны. Вместе с тем существуют определённые ограничения метода: сложности в дифференциации воспалительного инфильтрата и отёка тканей, а также противопоказания при наличии металлических имплантатов или электрокардиостимуляторов у пациентов [105].

Широко используется для определения стадии РР, обнаружения отдалённых метастазов и планирования лечения совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) [146]. Гибридная позитронно-эмиссионная томография / магнитно-резонансная томография (ПЭТ/МРТ), которая сочетает в себе преимущества обоих методов, обеспечивает высокую эффективность дифференциальной диагностики новообразований мягких тканей с функциональной метаболической оценкой. Согласно ряду исследований,

ПЭТ/МРТ превосходит отдельное применение МРТ либо ПЭТ/КТ в диагностике распространения опухоли ротоглотки на медиальную крыловидную мышцу. Особое значение ПЭТ/МРТ отмечается при планировании хирургического этапа лечения рака ротоглотки при подозрении на инвазию в костные структуры [24, 27, 45, 50, 94]. Метод предоставляет различные количественные показатели: такие как стандартное значение поглощения радиофармпрепарата (SUV) и соотношение специфической активности радионуклида между областью интереса (ROI) и общей введённой активностью, – что облегчает раннюю оценку ответа на лечение. Следует подчеркнуть: позитронно-эмиссионная томография совместно с компьютерной томографией служит дополнением к традиционной мультиспиральной КТ, но не может полностью заменить её применение.

Значительный прогресс в диагностике злокачественных опухолей ротоглотки достигнут путём внедрения динамического контрастного усиления МРТ (МРТ-ДК). Данный метод позволяет получить расширенную информацию о степени кровоснабжения различных зон опухоли – параметре, напрямую связанном с жизнеспособностью опухолевой ткани. Высокая информативность МРТ-ДК подтверждена патоморфологическими наблюдениями [19].

Таким образом, не существует единого общепринятого метода (золотого стандарта визуализации) для всех злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Тем не менее метод МРТ с контрастированием считается предпочтительным и высокоспецифичным методом визуализации новообразований мягких тканей области головы и шеи [24].

Известно, что РР может локализоваться на поверхности слизистой оболочки или подслизисто. Подслизистое распространение может быть обнаружено с помощью лучевых методов визуализации, таких как КТ или МРТ. Ранние стадии РР, как правило, являются поверхностными и хорошо видны при узкоспектральной визуализации (narrow band imaging – NBI). К сожалению, КТ и МРТ могут не выявить поверхностные поражения [86]. По этим причинам базовое клиническое обследование и эндоскопический осмотр являются наиболее важными диагностическими методами.

Первоначально эндоскопическое исследование состояло только из визуализации в белом свете с ограниченными возможностями визуализации. Развитие эндоскопических методов за последние два десятилетия привело к появлению нескольких новых эндоскопических оптических методов визуализации, которые улучшили возможности точного и раннего выявления поверхностных поражений слизистой оболочки [113].

Использование эндоскопического осмотра в режиме NBI повышает качество визуализации сосудистых изменений [54]. Неоплазия слизистой оболочки сопровождается неоангиогенезом, который можно визуализировать. В ней обычно обнаруживаются флуорофоры, обладающие автофлуоресценцией [7]. Поскольку концентрация флуорофоров различна в здоровой слизистой оболочке и в слизистой оболочке с опухолью, при наличии патологии слизистой наблюдается заметное ослабление автофлуоресценции. Этому также может способствовать утолщение эпителиального слоя и усиление кровотока при патологических поражениях [19].

Использование ICG с флуоресцентной ангиографией в NIR и картированием метиленовым синим для выявления сторожевых лимфатических узлов при карциноме полости рта / ротоглотки cN<sub>0</sub> впервые было описано в 2015 г. Данный метод позволил успешно локализовать и удалить сигнальные лимфатические узлы у всех 26 пациентов [52, 69].

В ситуации, когда магнитно-резонансная и компьютерная томография не выявляют признаков наличия РР, следующим этапом диагностики становится ПЭТ/КТ. Существуют данные о том, что данный метод, как и любой другой метод диагностики, имеет свои ограничения в применении, а также разрешающую способность в идентификации опухолей размером лишь более 10 мм. Помимо этого, также существует возможность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, чувствительность метода колеблется в диапазоне 27,0–91,5%, специфичность – в пределах от 70,4 до 87,0%. Диагностическая эффективность при определении первичного очага составляет от 17,0 до 55,2% случаев. Ложноположительные результаты чаще могут

возникать на уровне лимфоэпителиальной ткани кольца Пирогова – Вальдейера, которое, так же как и слюнные железы, физиологически обладает повышенной способностью накапливать фтордезоксиглюкозу [144].

Сравнительный анализ диагностических методов для поиска первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака без выявленного очага (n=183) провели J. D. Waltonen и соавт. (2009). Согласно их данным, при использовании компьютерной томографии шеи первичный источник был обнаружен лишь у 9,6% обследованных (14 из 146), при магнитно-резонансной томографии – ни у одного пациента из 13, чувствительность ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой составила 14,6% (6 из 41; p=0,01).

Доля ложноотрицательных заключений для компьютерной томографии достигла 34,9% (51/146), для магнитно-резонансной томографии – 38,4% (5/13), тогда как при проведении ПЭТ/КТ этот показатель был ниже – всего 15,3% (8/52). Наилучшие результаты по обнаружению неизвестного первичного очага были получены благодаря сочетанному применению ПЭТ/КТ и панэндоскопии с выполнением таргетной биопсии миндалин или без неё: частота обнаружения достигла 59,6% (31 из 52) [100].

В другом исследовании под руководством Bingxin Gu в Китае оценивалась роль 68Ga-FAPI ПЭТ/КТ в поиске орофарингеального рака в группе пациентов с шейными метастазами без установленного источника. Исследование включало выборку из 91 человека (18 женщин и 73 мужчины; медианный возраст около 60 лет, диапазон от 24 до 76 лет). В результате комплексной диагностики удалось определить локализацию исходной опухоли у 51% пациентов (46 человек). Использование 68Ga-FAPI ПЭТ/КТ позволило выявить значительно большее количество первичных опухолевых очагов по сравнению с традиционной ПЭТ/КТ на основе 18-ФДГ (46 против 17 случаев, p<0,001). Метод продемонстрировал более высокие показатели чувствительности, положительной прогностической ценности и точности при обнаружении первичных новообразований: 51% против 25%, 98% против 43% и 51% против 19% соответственно. Помимо диагностических преимуществ, проведение 68Ga-FAPI ПЭТ/КТ привело

к пересмотру лечебной тактики у значительного числа пациентов (22 из 91; около четверти всех случаев – 24%) по сравнению с результатами обследования с использованием 18-ФДГ ПЭТ/КТ. Дополнительно анализ выживаемости показал значительно худшие прогнозы у пациентов, у которых не удалось установить локализацию первичного очага: отношение рисков составило 5,77; доверительный интервал – от 1,86 до 17,94 ( $p=0,0097$ ) [51].

#### **1.4. Роль трансоральных роботизированных, ультразвуковых методов в диагностике рака ротоглотки**

Трансоральная роботизированная хирургия (TransOral Robotic Surgery – TORS) представляет собой инновационный минимально инвазивный метод проведения операций с использованием робототехники, предназначенный для резекции как доброкачественных, так и злокачественных образований ротоглотки и полости рта [30, 31, 41, 48, 49, 52]. Первые исследования эффективности этой технологии начались в 2003 г. – тогда В. М. Haus и соавт. провели серию вмешательств на шейном отделе у животных с применением системы DaVinci [124]. Впоследствии I. K. McLeod и P. C. Melder впервые успешно использовали эндоскопическую робот-ассистированную хирургию для удаления валлекулярной кисты с доступом через полость рта, что позволило избежать наружных разрезов [96]. В Российской Федерации внедрение технологии с роботом DaVinci стартовало с первой операции в 2007 г.; по состоянию на июль 2018 г. в клиниках страны уже эксплуатировалось 25 таких аппаратов. Наиболее активно такие операции выполняются в клинике пластической хирургии при ПГМУ имени И. М. Сеченова в г. Москве, где с мая 2016 по октябрь 2017 г. проведено девять трансоральных процедур при поддержке робота (семь касались орофарингеальной области, две – полости носа), направленных на удаление злокачественных новообразований различной локализации [15].

Роль трансоральной микрохирургии в верификации скрытого РР рассматривалась в самом крупном метаанализе 2022 г. А. Al-Lami и соавт. с 289 исследованиями и 777 пациентами с метастазами в лимфатические узлы шеи неизвестной первичной локализации [126]. Согласно результатам данного исследования, скрытый РР был выявлен в 64% случаев, из них в 32% с локализацией в нёбной миндалине, в 45% – в язычной миндалине, при этом 82% опухолей были ВПЧ-ассоциированными (Таблица 1).

Таблица 1 – Результаты трансоральных микрохирургических методов диагностики в поиске первичной опухоли ротоглотки [126]

Метод трансоральной микрохирургии (резекции)	Частота обнаружения первичного очага, %
Язычная тонзиллэктомия	45
Нёбная тонзиллэктомия	32
TORS (трансоральная роботизированная хирургия)	60
TLM (трансоральная лазерная микрохирургия)	80
ТОЕС (трансоральная эндоскопическая электрокоагуляция)	41
p16 +	82
p16 –	12

В систематическом обзоре Т. S. Fu и соавт. (2016) установлено: TORS позволила обнаружить первичный опухолевый очаг орофарингеальной зоны у подавляющего большинства пациентов – 111 (80%) из обследованных, тогда как использование трансоральной лазерной микрохирургии выявило опухоль у меньшей доли пациентов (у 36 из общего числа исследований – около двух третей случаев).

При этом во всех случаях предварительно не было данных о скрытом патологическом процессе после стандартного физикального осмотра вместе с лучевой диагностикой и панэндоскопией с целевой биопсией [131].

S. Fagoog и соавт. (2019) провели метаанализ, направленный на оценку результативности таких методов инвазивной диагностики, как трансоральная

робот-ассистированная хирургия и трансоральная лазерная микрохирургия, в диагностике скрыто протекающего рака ротоглотки с поражением язычной миндалины у подобной когорты пациентов [149]. В совокупности применение вышеперечисленных инвазивных методик позволило установить первичную локализацию опухоли у 78% обследованных (433 из 556 человек). При отсутствии макроскопически определяемой опухоли в области ротоглотки при физикальном осмотре использование трансоральной роботизированной хирургии обеспечило идентификацию источника опухоли в 79% случаев (доверительный интервал – от 73 до 85%).

Таким образом, в ситуации, когда стандартные методы диагностики не дали результата, применение трансоральной лазерной микрохирургии позволило обнаружить первичный очаг в области ротоглотки у 82% пациентов (доверительный интервал – от 76 до 89%). Среди больных с негативными результатами позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией местонахождение опухоли было выявлено данным методом в 75% случаев (доверительный интервал – от 66 до 84%).

В исследовании М. Faisal и соавт. 2023 г., направленном – аналогично вышеприведённым – на изучение различных вмешательств в области ротоглотки, при сравнительном анализе эффективности инвазивных и неинвазивных методов верификации было отмечено преобладание до 15,1% тонзиллэктомии и панэндоскопии (Таблица 2) [137].

Таблица 2 – Роль инвазивных и неинвазивных методов в идентификации первичного опухолевого очага в области ротоглотки [137]

Метод	Частота выявления РР, %
Тонзиллэктомия	14,9
Панэндоскопия	15,2
КТ	10,1
МРТ	4,8
ПЭТ/КТ	6,5

По данным ряда авторов, выполнение расширенной тонзиллэктомии позволяет диагностировать рак ротоглотки значительно чаще по сравнению со «случайными» биопсиями: в 39% против лишь 13% случаев соответственно [46, 50, 86, 147]. Несомненно, удаление всего объёма лимфоидной ткани в области ротоглотки будет характеризоваться высокой вероятностью обнаружения инфильтративной, макроскопически не определяемой опухоли. Однако, принимая во внимание важную роль ротоглотки как части органа иммунной системы организма, составляющего лимфоэпителиальное кольцо Вальдейера – Пирогова, неоправданная радикальная тонзиллэктомия может стать причиной нарушения специфического иммунного ответа [49]. Поэтому относительно оправданности выполнения данного объёма вмешательства для исключения рака ротоглотки имеются неоднозначные мнения.

За последние десятилетия многочисленные исследования подчёркивают значительные преимущества и ультразвуковой томографии для диагностики новообразований ротоглотки. Однако отмечают ряд ограничений данного метода, связанных с трудностями получения чётких изображений и неопределённостью границ образования вследствие сложного анатомического строения исследуемого участка [1]. Применение высокочастотного трансорального ультразвукового оборудования способствует улучшению визуализации небольших инфильтративных поражений орофарингеальной области (Рисунок 2).

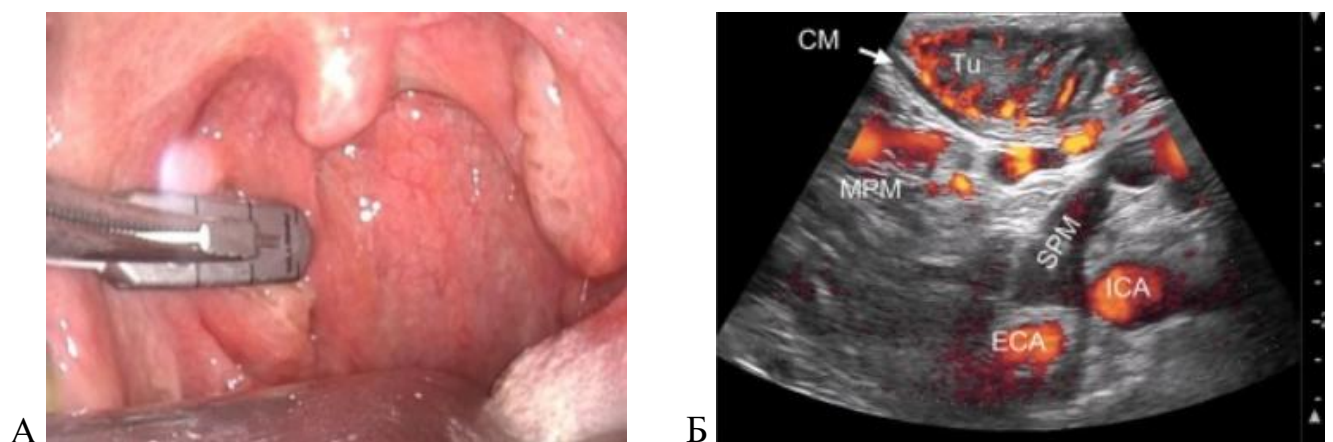


Рисунок 2 – Интраоперационное трансоральное ультразвуковое исследование боковой стенки ротоглотки

Этот метод отличается высокой доступностью и безболезненностью для пациента, а также обеспечивает объективную и подробную характеристику образования орофарингеальной зоны без травматизации тканей, степени кровотока в изучаемой области.

Зарубежные специалисты также отмечают высокую чувствительность ультразвукового исследования (УЗИ) при выявлении образований корня языка; по их мнению, точность ультразвуковой диагностики превосходит показатели компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии с компьютерным сканированием. Существенным преимуществом является абсолютная безопасность метода ввиду отсутствия радиационного воздействия на пациента. Возможность многократного проведения процедуры без вреда для здоровья делает данный способ предпочтительным инструментом диагностики указанной патологии [21, 37].

C. Fakhry с коллегами (2014) продемонстрировали, что применение ультразвуковой томографии у пациентов с плоскоклеточным раком и неизвестным первичным очагом обеспечивает более высокую точность выявления подозрительных участков опухоли по сравнению с позитронно-эмиссионной томографией в сочетании с компьютерной томографией. Результаты ультразвуковых исследований подтвердились при последующем гистологическом анализе [141]. В 1997 г. S. Shintani и соавт. впервые применили метод трансорального ультразвукового сканирования для выявления злокачественных новообразований языка [103]. Кроме того, в Копенгагене проведено проспективное исследование, где оценивалась эффективность интраоперационного трансорального УЗИ для обнаружения первичной опухоли у пациентов с метастатическими поражениями, ассоциированными с вирусом папилломы человека, при отсутствии первичного очага заболевания [99].

M. Garset-Zamani и соавт. (2024) включили в исследование пациентов, которым была проведена панэндоскопия под наркозом. Всем пациентам были выполнены предоперационные обследования: МРТ, ПЭТ/КТ и ДНК-тестирование на ВПЧ. Перед проведением панэндоскопии проводилось интраоперационное

трансоральное УЗИ. У 29 пациентов (97 %) выявлен первичный опухолевый очаг: у 18 (62 %) и 10 (34 %) – в язычных и нёбных миндалинах соответственно, у 1 (3 %) – в задней стенке ротоглотки. Трансоральное УЗИ имело значительно более высокую чувствительность к локализации первичной опухоли, чем панэндоскопия (93 % против 76 %;  $p=0,02$ ), предоперационные ПЭТ/КТ (62 %;  $p=0,002$ ), КТ (45 %;  $p<0,001$ ) и МРТ (28 %;  $p<0,001$ ) [134].

### **1.5. Роль индоцианинового зелёного и метиленового синего в диагностике рака ротоглотки**

На начальных стадиях дифференциальная диагностика хронического воспаления и злокачественной опухоли представляет собой достаточно сложную задачу [46, 49]. Определение границ инфильтративной опухоли также затруднено даже с применением эндоскопических методик и микроскопии. Точная локализация зоны поражения при доброкачественных заболеваниях может быть не менее проблематичной.

На данный момент в клинической практике полагаются на систематические биопсии и их гистопатологическую оценку эпителиальной дисплазии. Этот метод, однако, трудоёмок, требует проведения анализа *ex vivo* и имеет определённые методологические ограничения [48, 49, 52].

Известно, что, помимо дисплазии, существует множество других молекулярных факторов, указывающих на наличие генетически изменённых клеток. Эти факторы оказывают существенное влияние на прогнозирование течения заболевания и оценку границ опухолевого процесса.

В хирургии ОГШ для определения первичной/рецидивной опухоли и её границ в первую очередь полагаются на пальпацию и визуальную оценку тканей [28, 50, 74]. Однако следует отметить, что данные методы обладают ограниченной эффективностью и точностью. В ряде случаев, особенно при инфильтративных

опухолях малых размеров, применяемые методики могут оказаться недостаточными и малоинформативными для адекватной диагностики.

В последнее время наблюдается возрастающий интерес к применению флуоресцентных красителей для визуальной дифференцировки опухолевой ткани, что способствует проведению целенаправленной, навигационной биопсии, а также достижению радикальных краёв резекции в случае выполнения флуоресцентно-управляемой резекции.

Поэтому для эффективной и своевременной диагностики злокачественной опухоли необходима разработка новых оптических методов, позволяющих быстро и неинвазивно (или с минимальной инвазивностью) дифференцировать нормальную ткань от опухолевой, доброкачественные образования – от злокачественных, а также опухолевую ткань от воспалительных процессов [37].

Оптические флуоресцентные методы диагностики ближнего инфракрасного диапазона (NIR) представляют собой активно развивающуюся область в диагностике, лечении и мониторинге ОГС. Данные методы предоставляют информацию в режиме реального времени о наличии, местоположении и размере опухолевой ткани и/или метастатического поражения за счёт создания специфического контраста между нормальной и патологической тканью. Такой контраст обусловлен морфологическими и биохимическими изменениями, вызванными опухолью, которые модифицируют оптические свойства тканей и приводят к опухолеспецифической автофлуоресценции. Кроме того, флуоресценцию можно индуцировать путём «таргетирования» поражений области головы и шеи с помощью флуоресцентных зондов [70, 79].

В последнее время флуоресцентные молекулярные зонды активно используются для интраоперационного разграничения ЗНО. Данные методы позволяют осуществлять визуализацию в режиме реального времени, потенциально снизить риск возникновения рецидивов заболевания за счёт радикального удаления опухоли. После внутривенного введения зонд формирует комплекс с сывороточными белками, приобретая свойства макромолекулы. Данная особенность обуславливает его пассивное накопление в опухолевых

тканях, что связано с эффектом повышенной проницаемости и удержания в зоне поражения.

Индоцианиновый зелёный (Indocyanine Green, ICG) – представитель группы цианиновых красителей, обладающий способностью к флуоресценции в ближней инфракрасной области спектра. Этот краситель был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) ещё в 1959 г. для ангиографии печени и сетчатки глаза, а также для визуализации микроциркуляторных процессов. В настоящее время применение ICG в сфере ОГШ ограничено ICG-ангиографией для мониторинга свободных лоскутов и оценки взаимоотношения крупных сосудов с опухолями основания черепа. Также ICG используется при лечении опухолей полости носа для адаптации внутриартериальной химиотерапии. Недавно он был предложен в качестве маркера для биопсии сигнальных узлов у пациентов с ОГШ [52, 138].

Индоцианиновый зелёный – водорастворимый трикарбонильный цианиновый краситель, не обладающий токсичностью для организма человека и быстро связывающийся с плазменными белками после введения в кровь. Под воздействием света с длиной волны 750–810 нанометров комплекс ICG с белками начинает флуоресцировать в ближней инфракрасной области спектра, что позволяет регистрировать сигнал на глубине до 10 миллиметров от поверхности биологических тканей. Благодаря этим свойствам ICG широко применяется для визуализации сосудистой сети и лимфатических структур [100, 138].

ICG находит применение в визуализации опухолей молочной железы, толстого кишечника, лёгких, глиобластом и опухолей полости рта. Так, в исследовании J. Pan и соавт. 2020 г. осуществлялся интраоперационный контроль границ резекции злокачественной опухоли полости рта с применением ICG. Согласно патологогистологическому заключению, у 18 пациентов (из 20) был выполнен радикальный объём вмешательства. Результаты данного исследования доказали, что инъекция ICG обеспечивает осуществимый

и эффективный способ контроля хирургического края при опухолях полости рта [111]. По данным отдельных публикаций, уровень обнаружения сторожевых лимфатических узлов при использовании флуоресцентных красителей приближается к эффективности радиоизотопных методик – не менее 95 % [49].

В ряде других исследований отмечена даже более высокая чувствительность данного метода: применение флуоресцентных меток обеспечивало чувствительность около 88 %, тогда как при радиоизотопном подходе она составляла примерно 82 % [53, 115].

ICG не является таргетным красителем и сам по себе не специфичен в отношении злокачественных опухолей [17]. Предполагается, что повышенная проницаемость сосудов в опухолевой ткани является одной из причин флуоресценции опухоли при применении ICG. Это может объяснять ложноположительные результаты в тканях с высокой васкуляризацией, таких как лимфоидная ткань или доброкачественные папилломы, а также в зонах воспаления с повышенной проницаемостью сосудов [50].

Кроме того, неоваскуляризация опухоли характеризуется формированием новых, более пористых, кровеносных сосудов, что приводит к пассивному накоплению ICG в ткани опухоли. В результате наблюдается удержание и аккумуляция ICG внутри злокачественной опухоли, что может быть визуализировано даже при предраковых поражениях [49, 103].

Метиленовый синий (МС) – это доступный и простой в применении краситель, позволяющий оценивать состояние слизистой оболочки без использования оптических приборов. Его широкое распространение обусловлено сочетанием невысокой стоимости и эффективности визуализации изменений слизистой. Однако процент успешной идентификации только МС является неудовлетворительным. Чаще данный краситель комбинируют и/или заменяют радиоактивным элементом  $^{99m}\text{Tc}$  [53]. Так, в исследовании R. Akhtar и соавт. чувствительность МС в выявлении диспластических изменений и карцином полости рта составила 91,4 %, специфичность – 66,6 % ( $p < 0,01$ ) [126]. Оценено совместное использование нескольких красителей. Дополнительно был

использован МС, ICG и радионуклиды в комбинации, что повысило точность обнаружения (до 78% для синего красителя, 100% для ближайшей флуоресценции и 88% для радиоактивности) [104].

В отличие от опухолей полости рта, которые могут быть удалены открытым традиционным доступом, хирургическое вмешательство при раке глотки требует применения эндоскопических или, по возможности, роботизированных систем визуализации.

Широкое распространение TORS в последние десятилетия для резекции опухолей полости рта обуславливает актуальность интеграции оптического наведения с флуоресцентными агентами для повышения контроля визуализации и границ резекции. Примечательно, что наиболее распространённая роботизированная система для TORS (DaVinci, Intuitive) оснащена интегрированной оптической визуализацией, оптимизированной для визуализации в NIR.

N. Oberhelman и соавт. (2024) изучили эффективность применения ICG и TORS в навигационной биопсии при раке полости рта и глотки [67]. Уровень идентификации составил 100%; точность методики – 95,5%, чувствительность – 75%, специфичность – 100%. Как говорилось выше, ткани с сильной васкуляризацией, такие как лимфоидная ткань миндалин или доброкачественная папиллома, или гиперпроницаемость при воспалении также могут демонстрировать (ложные) положительные результаты при использовании ICG. Опухолевая неоваскуляризация, сопровождающаяся образованием кровеносных сосудов, способствует пассивному накоплению ICG в опухолевой ткани. Данное явление приводит к удержанию и концентрации ICG внутри злокачественной опухоли. Исследования демонстрируют высокую эффективность использования ICG для дифференцировки доброкачественных и злокачественных поражений, а также различных типов доброкачественных поражений.

Визуализация с использованием ICG ФА/NIR имеет ряд преимуществ: во-первых, данная технология совместима со многими эндоскопическими системами, а препараты ICG доступны и одобрены к применению. Во-вторых,

ближний инфракрасный свет не влияет на зрение хирурга, возможно лёгкое переключение между белым светом и изображением, полученным с помощью ICG. В-третьих, визуализация ICG характеризуется высоким соотношением сигнал/фон благодаря низкой автофлуоресценции тканей.

Несмотря на эти преимущества, следует отметить, что плотная сосудистая сеть в подслизистом слое (например, в миндалинах) может затруднять дифференцировку опухоли. Глубина проникновения ICG составляет 5–10 мм, что позволяет повысить результативность диагностики в сравнении с такими методами, как автофлуоресценция, лазерная эндомикроскопия или оптическая когерентная томография. Однако глубина проникновения ICG недостаточна для детального обзора крупных опухолей (больше T<sub>1</sub>) [112].

Побочных реакций, связанных с введением ICG, у пациентов с поражениями области головы и шеи не наблюдалось. В литературе неоднократно утверждается, что только болюсные инъекции 0,25–0,5 мг/кг массы тела и менее могут увеличить риск аллергических реакций [112]. По имеющимся данным, для достижения быстрой визуализации в течение нескольких секунд или минут достаточно 0,5 мг/кг р-ра ICG. Интересно, что в другом исследовании понадобилась только фиксированная доза в 8,3 мг на пациента (которая составила всего 0,12 мг/кг у пациента с массой тела 70 кг) для достижения быстрой визуализации в течение нескольких секунд или минут [70].

По данным исследования F. Schmidt и соавт. (2017), карцинома ротоглотки с поражением левой тонзиллярной ямки показала первый положительный результат ICG уже через 6 секунд после его введения. Через 37 секунд неоднородное удержание ICG внутри опухоли завершается. Также отмечается, что размер ICG-положительной области гораздо больше, чем видимая область опухоли на изображении в белом свете, тогда как на задней стенке глотки видны нормальные подслизистые сосуды. Таким образом, чувствительность, специфичность и точность ICG-положительной визуализации в инфракрасном диапазоне при злокачественной опухоли ротоглотки по результатам данного исследования составила 90,5; 90,9 и 89,1 % соответственно [81].

Таким образом, несмотря на позитивные тенденции, заключающиеся в снижении распространённости табакокурения, злоупотребления алкоголем, заболеваемость ЗНО области головы и шеи неуклонно растёт, что представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения.

Ранняя диагностика РР играет решающую роль в прогнозе и ответе на проводимые специальные методы противоопухолевой терапии, однако, к сожалению, большинство новых случаев РР чаще выявляются на поздних стадиях заболевания.

Несмотря на визуально доступную локализацию, ранняя диагностика орофарингеального рака представляет собой сложную задачу для врача-клинициста. Это связано в большей мере с анатомическим строением области ротоглотки (пространственно ограниченная, высокорефлексогенная область) и её гистологической структурой (наличие крипт/складок лимфоидной ткани). Зачастую затруднительно дифференцировать хронический воспалительный процесс и раннюю стадию инфильтративного РР, когда ещё отсутствуют макроскопически определяемые патологические изменения слизистой, а у пациента имеются специфические жалобы по типу длительно сохраняющейся дисфагии, отсутствует эффект от консервативной противовоспалительной или антибактериальной терапии. К тому же в некоторых случаях заболевание может манифестировать только регионарной лимфаденопатией без видимых изменений слизистой оболочки ротоглотки. В подобной клинической ситуации традиционные методы скрининга, такие как визуальный и эндоскопический осмотр, обладают ограниченной чувствительностью и результативностью.

Новые технологии и методы визуализации, такие как узкополосная визуализация, флуоресцентная диагностика, применение TORS и TLM демонстрируют многообещающую диагностическую точность в отношении верификации РР [6]. Использование навигационных красителей (ICG, метиленовый синий) всё чаще позволяет повысить эффективность идентификации скрыто протекающей опухоли ротоглотки *in vivo* и выполнить целенаправленную биопсию.

С расширением области применения малоинвазивной оптической хирургии возрастает интерес к использованию операционного микроскопа и ригидных торцевых эндоскопов, которые не только способствуют оптимизации визуального контроля всей поверхности ротоглотки, в том числе основания языка, гортаноглотки, но и обеспечивают возможность проведения высокоточной дифференциальной диагностики новообразований интраоперационно.

В настоящее время в клинической практике отсутствуют научные исследования, посвящённые оценке эффективности трансоральной навигационной биопсии ротоглотки с последовательным двойным контрастированием на основе применения ICG и МС с оптической поддержкой операционным микроскопом, ригидной торцевой оптики в виде видеоэндоскопа.

Таким образом, проведение проспективных сравнительных исследований, направленных на оценку эффективности морфологической верификации с использованием современных методов биопсии ротоглотки, позволит оптимизировать процесс подтверждения клинического диагноза РР на ранних стадиях. Это, в свою очередь, обеспечит своевременное назначение пациентам специальной терапии, контроль и прогноз заболевания.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общие сведения**

Тема данной диссертационной работы была утверждена кафедрой онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, что подтверждается выпиской из протокола заседания № 6 от 11.02.2026.

Работа выполнена на кафедре онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Проведение исследования было одобрено на заседании Локального Этического комитета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России № 125 от 20.02.2026.

### **2.2. Дизайн исследования**

Выполненная работа – многоцентровое, открытое, контролируемое и проспективное клиническое исследование. Пациенты с подозрением на рак ротоглотки выступали в качестве объекта научного исследования. Данные больные проходили обследование и лечение в Университетской клинической больнице № 1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦО и ЯМ), а также в Многопрофильном клиническом медицинском центре «Медицинский город» (МКМЦ МГ) г. Тюмени с 01.01.2016 по 01.07.2025. Для анализа были использованы амбулаторные карты (форма № 025/у согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.12.2014 № 834н) и истории болезни пациентов стационара (форма № 003/у

по приказу Министерства здравоохранения СССР от 04.10.1980 № 1030) с подозрением на злокачественное поражение ротоглотки.

Всего в исследование включено 104 пациента.

*Пациенты включались в диссертационное исследование по следующим критериям:* подозрение на рак ротоглотки; наличие структурных изменений ротоглотки по данным МРТ лицевого отдела черепа и органов шеи с 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 [10].

*Критерии невключения в исследование:* пациенты с подозрением на опухоль, не связанную с ротоглоткой; наличие структурных изменений ротоглотки по данным ПЭТ/КТ, КТ; отсутствие результатов ИГХ исследования экспрессии p16, PD-L; наличие метастазирования в лимфатические узлы шеи.

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

Для изучения результативности морфологической верификации новообразований ротоглотки был разработан оригинальный дизайн исследования (Рисунок 3).

В рамках анализа изучались электронные медицинские карты стационарных больных и пациентов амбулаторного звена, а также выписные эпикризы, результаты лабораторно-инструментальных исследований вместе с протоколами оперативных вмешательств [7].

В основную группу включались пациенты, которым выполнялась трансоральная микрохирургическая и видеоассистированная биопсия с использованием поэтапного двойного контрастирования ротоглотки индоцианиновым зелёным и метиленовым синим. Четверо пациентов из этой группы вследствие наличия противопоказаний к инвазивным диагностическим

процедурам были исключены из дальнейшего наблюдения; итоговое число участников основной группы составило 49 человек (47% от 104 обследованных).

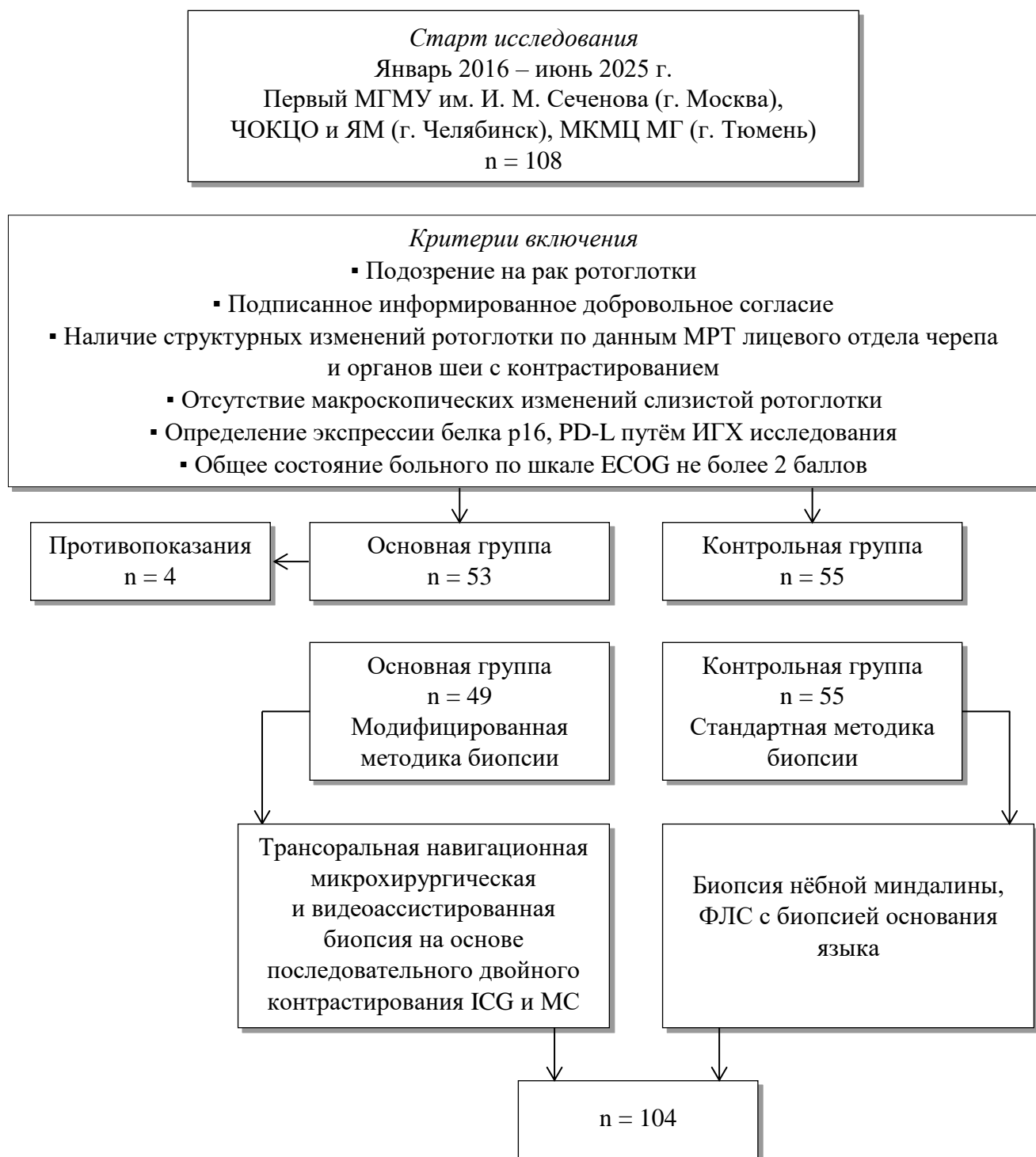


Рисунок 3 – Дизайн исследования

В контрольную группу было включено 55 пациентов (53% от 104 обследованных), у которых выполнялась стандартная морфологическая

верификация, включающая в себя биопсию нёбной миндалины и ФЛС с биопсией валлекул языка.

Данные группы были сопоставлены в зависимости от возраста, пола, предполагаемой локализации опухоли в ротоглотке, по размеру полученного биоптата.

Для полноценной оценки общего статуса все пациенты, вошедшие в настоящее исследование, были дообследованы. В рамках исследования осуществлялись детальный сбор анамнеза жизни и заболевания, физикальный осмотр, общеклиническое обследование с применением инструментальных методов: ультразвукового исследования периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза, компьютерной томографии органов грудной клетки и эндоскопических методов диагностики – фиброларинго-, гастроскопии.

Оценивалось функциональное состояние пациентов, учитывались гендерные различия, возрастные характеристики, жалобы и эпидемиологические данные о заболеваемости. Также были проанализированы результаты патоморфологического исследования операционного материала с изучением гистологического типа опухоли, степени её дифференцировки, p16-статуса и уровня экспрессии PD-L.

### **2.3. Методы клинического и инструментального обследования**

В амбулаторных условиях пациенты с предполагаемым диагнозом «рак ротоглотки» подвергались дополнительному обследованию для комплексной оценки состояния их здоровья. Анализ данных клинических, рентгенологических и ультразвуковых исследований играет ключевую роль в определении общего состояния пациента и установлении возможных противопоказаний к проведению инвазивных диагностических процедур. Оценка общего статуса пациентов

на основании шкалы Восточной кооперативной группы исследования рака (ECOG-ВОЗ) представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Шкала ECOG-ВОЗ

Баллы	Характеристика
0	Больной полностью активен, способен выполнять всё, как и до заболевания (90–100 баллов по шкале Карновского)
1	Больной не способен выполнять тяжёлую, но может выполнять лёгкую или сидячую работу (например, лёгкую домашнюю или канцелярскую работу; 70–80 баллов по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении (50–60 баллов по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 баллов по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 баллов по шкале Карновского)
5	Смерть

Всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование ротоглотки выполнялась магнитно-резонансная томография указанной области. При отсутствии ограничений к применению контрастных препаратов МРТ проводили с контрастированием. Для определения степени распространённости заболевания выполнялась позитронно-эмиссионная томография совместно с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой либо тотальная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) после болюсного введения контрастного вещества.

После комплексного обследования пациента, включавшего инструментальные и лабораторные исследования, а также консультации профильных специалистов, врач-онколог по профилю «опухоли головы и шеи» совместно с терапевтом (при необходимости – кардиологом) проводили детальный анализ полученных данных. В ходе этой оценки учитывалось общее состояние здоровья пациента и степень выраженности сопутствующих

заболеваний. На основании этого анализа принималось решение о возможности и безопасности проведения различных методов диагностики РР.

При анализе всех методов инструментальной диагностики ( $n=717$ ), используемых при обследовании пациентов, включённых в настоящее исследование, отмечено преобладание доли ультразвуковых исследований, которые использовались у всех пациентов. Фиброларингоскопия применялась в 80%, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) – реже, что составило 59%. Из лучевых методов исследования тотальная МСКТ с контрастированием применялась в 16% случаев, в 33% – ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. Полученные данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов от объёма инвазивных и неинвазивных методов обследования ( $n=104$ )

Метод исследования	Абс.	%
Осмотр онкологом области головы и шеи	104	100
КТ органов грудной клетки	87	84
Рентгенография органов грудной клетки	15	14
УЗИ мягких тканей шеи, периферических лимфоузлов	104	100
Фиброларингоскопия	83	80
Фиброгастродуоденоскопия	61	59
УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза	104	100
Тотальная МСКТ с в/в контрастированием	17	16
МРТ мягких тканей шеи с контрастированием	104	100
Сцинтиграфия костей скелета	4	4
ПЭТ/КТ с ФДГ	34	33
Всего исследований	717	–

В ходе гистологического анализа полученного биоптата образования ротоглотки применялся стандартный метод световой микроскопии парафиновых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Удалённый препарат фиксировался в 10% формалине в течение 24–48 часов, затем помещался

в параформалин, на микротоме производилось порядка 50–100 срезов, которые далее помещались на предметное стекло. После этого материал исследовался под микроскопом. При морфологическом исследовании биопсийного материала определялись гистологический тип опухоли и степень её дифференцировки.

Для идентификации специфичных антигенных свойств злокачественных опухолей, их дифференцировки и гистогенеза (тканевой принадлежности) проводилось иммуногистохимическое исследование биоматериала, фиксированного в парафиновом блоке.

*ИГХ исследование* суррогатного маркера ВПЧ-инфекции – белка p16 выполнялось с использованием моноклональных антител (клон INK4, BioGenex, в разведении 1:25, США) и Ki-67 (клон SP6, LabVision, в разведении 1:400, Россия). ВПЧ-статус считался положительным, если 70 % и более опухолевых клеток демонстрировали умеренное и сильное ядерное и цитоплазматическое p16-окрашивание. ИГХ окрашивание Ki-67 менее 25 % опухолевых клеток характеризовали как низкую степень экспрессии, интервал 25–50 % рассматривали как умеренную пролиферацию.

*Ультразвуковые исследования* лимфатических узлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводились ультразвуковыми аппаратами фирмы Canon Aplio 500 (Япония).

Для проведения *эндоскопических исследований* использовались гибкие эндоскопы: гастроскопы Olympus GIF-V70, GIF-Q10 (Япония); ларингоскоп Olympus ENF-T3 (Япония).

Для выполнения *видеоассистированной биопсии* использовался ригидный эндоскоп модели Rigid Ent Endoskopes, ENR-110 (Karl Storz, Германия) с применением раздвижного роторасширителя по DAVIS-MEYER, возможностью увеличения изображения в 60 раз.

Для выполнения *микрохирургической биопсии* ротоглотки использовался операционный микроскоп модели Ormi Vario 700 (Carl Zeiss, Германия) с применением раздвижного роторасширителя по DAVIS-MEYER.

Для более точной визуализации возможного метастатического поражения применяли *компьютерную и магнитно-резонансную томографию* органов головы и шеи, грудной клетки, брюшной полости.

МСКТ выполняли на томографах GE Optima 660 и Canon Aquilion ONE 640 (Canon, Япония). МРТ проводилась на аппаратах GE Signa Voyager и Siemens Magnetom Aera (Германия) с магнитным полем интенсивностью 1,5 Тл с контрастным усилением (кларискан из расчёта 1,0 мл/кг веса пациента), сканирование проводилось с шагом томографа 1,5 мм и толщиной среза 1,5 мм. Контрастное усиление при компьютерной томографии осуществлялось путём внутривенного введения препаратов «Омнипак» (36 мг/мл) или «Ультравист 300» (из расчёта по массе тела: 1 мл на килограмм веса пациента); далее выполнялось послойное сканирование с шагом 1,5 мм при соответствующей толщине слоя.

*Позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией*, по расширенному протоколу XXL охватывала область от костей черепа до стоп наряду со сканированием верхних конечностей; формировались мультипланарные реконструкции с толщиной изображения по слоям 0,15 см. Для проведения исследования использовалась система Biograph 64 (Siemens Medical, Германия). Пациентам внутривенно вводили препарат, содержащий радионуклид фтор-18 с очень коротким периодом полураспада. В качестве радиофармацевтического средства применяли 2-[фтор-18]-фтор-2-дезоксиглюкозу (ФДГ), которая является стандартным индикатором при подобных процедурах. Доза препарата рассчитывалась исходя из нормы 200 мегабеккерелей на каждый квадратный метр площади поверхности тела пациента. Полуколичественный анализ производился с вычислением стандартизированного уровня захвата радиофармпрепарата (SUV).

*Индоцианиновый зелёный (ICG)* – лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (индоцианин зелёный, «Мирфарм», Россия). Применялся в объёме 1 мл 0,5% готового раствора в/в интраоперационно (25 мг порошка растворяли в 20 мл стерильной воды для инъекций) с последующей

визуализацией степени кровоснабжения слизистой ротоглотки, явления неоангиогенеза через 1 минуту после введения в капиллярную фазу с учётом индивидуальной непереносимости, аллергических реакций.

*Метиленовый синий (МС)* – готовый 1% раствор для местного и наружного применения («Самарамедпром», Россия) с учётом индивидуальной непереносимости, аллергических реакций путём аппликации на слизистую ротоглотки тампоном.

#### 2.4. Клиническая характеристика пациентов

В исследование было включено 104 онкопациента с подозрением на рак ротоглотки. В общей когорте пациентов преобладала доля мужчин – 69 (66%), женщин – 35 (34%).

Основная группа состояла из пациентов, которым выполнялась оригинальная методика морфологической верификации, что составило всего 49 человек, из них 32 мужчины (65%) и 17 женщин (35%).

Контрольную группу составили пациенты, которым выполнялась стандартная методика биопсии (биопсия нёбной миндалины, ФЛС с биопсией валлекул языка): всего 55 человек, мужчин – 37 (67%), женщин – 18 (33%).

В обеих группах преобладали мужчины. Данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Гендерное распределение пациентов по исследуемым группам

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 всех участников исследования составил ( $57 \pm 9,5$ ) года. В контрольной группе более половины испытуемых: 62% ( $n=34$ ) – находились в возрастном диапазоне 51–60 лет; в основной группе 49% ( $n=24$ ) пациентов были в возрасте 41–50 лет. Распределение всех обследованных по возрастным категориям отражено в Таблице 6.

Таблица 6 – Возрастное распределение пациентов в исследованных группах

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

Средний возраст больных основной группы составил ( $51 \pm 6,8$ ) года; аналогичный показатель для контрольной группы равнялся ( $57 \pm 6,2$ ) года.

Наши данные подтверждают преобладание мужского пола как среди пациентов контрольной (67%, или 37 человек), так и основной группы исследования (65%, или 32 человека); большинство участников были старше 50 лет.

В группе стандартной и модифицированной методики морфологической верификации опухоли ротоглотки преобладали пациенты с предполагаемой локализацией опухоли в области небной миндалины – 65% ( $n=36$ ) (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение групп пациентов в зависимости от предполагаемой локализации опухоли 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

При сравнении двух исследуемых групп была выполнена оценка частоты встречаемости различных локализаций новообразований ротоглотки на основе данных магнитно-резонансной томографии орофарингеальной области с в/в контрастированием.

При анализе наибольшего размера полученного биоптата образования ротоглотки достоверных различий между основной и контрольной группами также не было получено ( $p > 0,05$ ) (Таблица 8).

Таблица 8 – 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

Обе группы пациентов обращались с жалобами на дисфагию, одинофагию. В ряде случаев наблюдалась осиплость голоса, увеличение шейных лимфоузлов, потеря веса и астенический синдром. При этом длительность симптомов болезни с момента появления и до обращения пациентов за медицинской помощью в обеих группах отличалась (Таблица 9).

Таблица 9 – Длительность симптомов заболевания

Группы пациентов	Длительность симптомов, мес.											
	1		1–3		3–6		6–9		Более 12		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Контрольная (n=55)	6	11	35	64	12	22	2	4	0	0	55	100
Основная (n=49)	12	24	37	76	0	0	0	0	0	0	49	100

В основной группе длительность симптомов заболевания в 76% (n=37) составляла от 1 до 3 месяцев, в 24% (n=12) – до 1 месяца; в контрольной группе пациенты отмечали длительность симптомов заболевания в течение 1 месяца в 11% (n=6), от 1 до 3 месяцев – в 64% (n=35), от 3 до 6 месяцев – в 22% (n=12), от 6 до 9 месяцев – в 4% (n=2) случаев.

Основными причинами длительного периода между появлением первых симптомов заболевания и обращением к специалисту у 44 пациентов обеих групп являлись следующие факторы: самолечение (пациенты предпринимали попытки лечения без консультации с врачом, что приводило к затягиванию процесса диагностики и лечения), нежелание проходить обследование (часть пациентов отказывалась от необходимых медицинских процедур, что затрудняло постановку точного диагноза). В совокупности эти причины встречались у 32% пациентов обеих групп. Дополнительными причинами задержки обращения являлись: ошибочный диагноз (неправильная интерпретация симптомов привела к неадекватной терапии и отсрочке обращения к специалисту у 32%), позднее обращение (пациенты игнорировали симптомы заболевания или недооценивали их серьёзность, что приводило к запоздалой диагностике и лечению у 36%) (Таблица 10).

Таблица 10 – Причины длительного срока обращения к специалисту

Причина	Контрольная группа (n=26)		Основная группа (n=18)		Всего (n=44)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Позднее обращение	11	42	5	28	16	36
Ошибочный диагноз	3	12	11	61	14	32
Самолечение	12	46	2	11	14	32
Всего	26	100	18	100	44	100

При анализе по группам выявлено, что в контрольной группе причинами длительных сроков обращения за медицинской помощью чаще являлись самолечение и позднее обращение – 46 и 42 % (12 и 11 человек) соответственно, а в основной группе – ошибочный диагноз (61 % пациентов, или 11 человек), что подчёркивает актуальность проблемы неверного и, следовательно, неэффективного лечения у смежных специалистов. Ошибочным диагнозом чаще являлся тонзиллит, шейный лимфаденит.

На момент первичного обращения общее состояние пациентов основной группы в 49 % случаев (n=24) соответствовало 1 баллу по шкале ECOG-ВОЗ. В контрольной группе 47 % пациентов (n=26) находились в удовлетворительном состоянии (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов в зависимости от общего состояния по шкале ECOG-ВОЗ [13]

Шкала ECOG-ВОЗ	Контрольная группа (n=55)		Основная группа (n=49)	
	Абс.	%	Абс.	%
Есть симптомы заболевания, но состояние ближе к удовлетворительному, 1 балл	26	47	24	49
Больше 50 % дневного времени проводит не в постели, но нуждается в отдыхе лёжа, 2 балла	29	53	25	51
Нуждается в пребывании в постели более 50 % дневного времени, 3 балла	0	0	0	0
Всего	55	100	49	100

При анализе коморбидности выявлено, что у пациентов контрольной группы наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы – их доля составила 51 % (n=28). Реже диагностировались болезни органов дыхания (29%, или 16 пациентов) и заболевания желудочно-кишечного тракта (16%, или 9 случаев). У пациентов основной группы с большей частотой встречалась патология пищеварительной системы в виде гастритов, гастродуоденитов в хронической форме – 47 % (n=23), заболевания дыхательной системы – 27 % (n=13), реже – заболевания сердечно-сосудистой системы – 8 % (n=4) (Таблица 12). Среди других заболеваний отмечались единичные случаи системных заболеваний соединительной ткани, системы кроветворения, опорно-двигательной системы и т. д.

Таблица 12 – Распределение пациентов в зависимости от частоты сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Контрольная группа (n=55)		Основная группа (n=49)	
	Абс.	%	Абс.	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, нарушение ритма сердца, ишемическая болезнь сердца)	28	51	4	8
Заболевания дыхательной системы (хронический бронхит, пневмофиброз, бронхиальная астма)	16	29	13	27
Заболевания пищеварительной системы (хронический холецистит, гастрит, гастродуоденит)	9	16	23	47
Другие заболевания	2	4	9	18
Всего	55	100	49	100

## 2.5. Статистическая обработка данных

Для анализа полученных результатов настоящего исследования использовались электронные таблицы Microsoft Excel с операционной системой

Windows 10. Подготовленные данные импортировались в специализированные программы IBM SPSS Statistics (версия 26.0) и Statistica (версия 8.0). Буквенные обозначения категориальных переменных преобразовывались в числовой формат для последующего статистического анализа.

Проверка распределения переменных на соответствие нормальному закону осуществлялась методом визуального анализа графиков, показатели с нормальным распределением описывались средними значениями и стандартными отклонениями. Оценка взаимосвязи между размером биопсийного материала и точностью верификации неоплазий ротоглотки проводилась с применением анализа рабочих характеристик приёмника (ROC-анализ). Для количественной оценки вклада различных факторов, связанных с риском рецидива, был проведён факторный анализ. Статистически значимой считалась разница между средними значениями или относительными величинами при уровне достоверности  $p < 0,05$ . Расчёт чувствительности осуществлялся по следующей формуле:

$$(Se) = [ИП / (ИП + ЛО)] \times 100 \%, \quad (1)$$

где ИП – истинно положительный результат;

ЛО – ложноотрицательный результат.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ОБЗОР СТАНДАРТНОЙ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИК БИОПСИИ РОТОГЛОТКИ**

Эффективность морфологической верификации злокачественных новообразований ротоглотки зависит в основном от анатомической доступности опухолевого очага, его размеров, сложности локализации. В связи с этим выбор методики приобретает критическое значение, поскольку он может существенно влиять на достаточность, качество полученного биоптата и, следовательно, на точность патоморфологического исследования.

#### **3.1. Техника выполнения стандартной биопсии ротоглотки. Преимущества и недостатки методики**

Известно, что стандартная биопсия считается основополагающим и широко используемым методом идентификации опухолей области головы и шеи [49]. Однако в клинической ситуации, когда видимые невооружённым глазом патологические изменения слизистой ротоглотки отсутствуют, но в то же время имеются специфические жалобы пациента на боль и нарушение глотания, а также подозрительные структурные изменения данной области по результатам лучевых методов обследования, подобная методика теряет свою эффективность [30, 50].

С учётом накопленного опыта применения различных методов инвазивной диагностики опухолей ротоглотки предполагается, что результативность радикальной тонзиллэктомии значительно выше, чем при нецеленаправленной стандартной «щипковой» биопсии, так как заключается в полноценном удалении всего объёма лимфоидной ткани ротоглотки [49, 50]. Данный вид хирургического вмешательства выполняется в условиях общей анестезии, под контролем зрения, часто с использованием электрокоагулятора. Поэтому в ряде случаев радикальная

нёбная тонзиллэктомия не позволяет контролировать хирургический край опухоли (в случае её наличия), является более травматичной, сопряжённой с риском развития послеоперационного кровотечения, а также рубцовых изменений зоны ротоглотки, что может провоцировать развитие спаечного процесса.

Стандартная методика забора биоптата ротоглотки выполняется пациентам амбулаторно, в условиях местной анестезии (при условии отсутствия аллергической реакции на неё), чаще с помощью биопсийных щипцов (конхотома) под визуальным контролем, прицельно из участков слизистой, имеющих видимые глазом патологические изменения.

Следует помнить, что ротоглотка является анатомически сложной и высокорекфлекторной зоной ОГШ [6, 46, 49, 50], и это в ряде случаев может вызывать значительные технические трудности забора материала. Поэтому только при визуальной идентификации структурных изменений возможно выполнение биопсии и получение достаточного объёма ткани для последующего гистологического исследования, постановки верного клинического диагноза [40].

К примеру, на Рисунке 4 представлена левосторонняя гиперплазия нёбной миндалины, не имеющая макроскопически определяемых патологических признаков, сопряжённая с умеренной дисфагией. С целью однозначного исключения неопластического процесса требует выполнения морфологической верификации, и в подобной клинической ситуации нёбная тонзиллэктомия будет характеризоваться большей результативностью, нежели стандартная биопсия, выполненная «случайно», «вслепую».

Поэтому при подозрении на скрытый первичный очаг опухоли может потребоваться более радикальный подход, например диагностическая тонзиллэктомия, повышающая точность диагностики.

По данным современных исследований, у пациентов с шейной лимфаденопатией либо метастатическим поражением лимфоузлов шеи первичный опухолевый очаг от 30 до 75% случаев может быть представлен инфильтративной опухолью, скрытой в криптах миндалин.



Рисунок 4 – Гиперплазия нёбной миндалины слева

Поэтому выполнение «случайной» стандартной биопсии в подобной ситуации также является малоэффективным. Именно с этим можно связать относительно низкий процент верификации новообразований ротоглотки путём выполнения биопсии «вслепую» – от 2 до 7% [33, 46, 47, 49, 86, 112].

ФЛС – один из распространённых методов инструментальной диагностики рака языка. Это осмотр гортани и глотки с помощью гибкого эндоскопа. Метод позволяет выявлять небольшие опухоли основания языка, определить форму роста и распространённость опухолевого процесса и проводить биопсию под контролем эндоскопического исследования [41]. К недостаткам данного метода относят его низкую информативность в определении опухолевой инфильтрации подслизистого слоя при эндофитных и смешанных опухолях [32].

Несмотря на приведённые недостатки метода, стандартная биопсия характеризуется рядом преимуществ: быстрый метод верификации, не требующий специальной подготовки пациента, достоверный при наличии макроскопических изменений ротоглотки, может выполняться в условиях местной анестезии, особенно актуален для пациентов с выраженной сопутствующей патологией и противопоказаниями к наркозу, доступный, не требующий высокотехнологичного обеспечения.

### **3.2. Методология микрохирургической и видеоассистированной биопсии ротоглотки с последовательным двойным контрастированием.**

#### **Преимущества и недостатки, показания и противопоказания**

Изначально трансоральные малоинвазивные микрохирургические вмешательства нашли своё применение в лечении ранних стадий рака ротоглотки. Высокий уровень технических возможностей роботизированной, лазерной и эндоскопических резекций позволял выполнять радикальные хирургические вмешательства в пространственно ограниченной области [5, 29, 47, 48]. Данные методы создавали детальную визуализацию хирургического поля, многократно увеличивая изображение, и обеспечивали доступ к рото- и гортаноглотке [41, 50].

В последующем данные методы стали активно использоваться у пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов шеи неизвестной первичной локализации и продемонстрировали также свою эффективность в прецизионной микрохирургической и видеоассистированной эндоскопической биопсии области ротоглотки.

Такие красители, как ICG и MC, также активно применяются в диагностике онкопатологии ОГШ [25], однако выполнение малоинвазивных трансоральных микрохирургических и видеоассистированных биопсий ротоглотки в совокупности с навигационным контрастированием до настоящего времени не рассматривалось.

Таким образом, нами была разработана оригинальная методика морфологической верификации. Этапы модифицированной методики морфологической верификации новообразований ротоглотки представлены на Рисунке 5.



Рисунок 5 – Этапы модифицированной методики морфологической верификации новообразований ротоглотки

Методология выполнения микрохирургической и видеоассистированной биопсии ротоглотки с двойным контрастированием заключалась в следующем [25]. На первом этапе пациентам основной группы интраоперационно в/в вводится 1 мл раствора ICG (25 мг порошка растворяется в 20 мл стерильной воды для инъекций). Слизистая оболочка целевой области ротоглотки аккуратно высушивается марлевым тампоном (тупфером). Далее на слизистую ротоглотки осуществляется аппликация тампона, смоченного раствором МС.

Вторым этапом определяется степень кровоснабжения, неоангиогенеза слизистой ротоглотки с оценкой флуоресцентной ангиографии (через 1 минуту после в/в введения ICG) – в начальной (капиллярной) фазе захвата ICG в режиме

NIR ICG при помощи HD-камеры (система IMAGE S NIR/ICG, Karl Storz) и источника света (D-LIGHT, Karl Storz). После завершения данной фазы поглощения система визуализации из режима NIR ICG переключается в режим белого света, где сравнивается размер ICG-положительного/отрицательного поражения как в режиме NIR, так и в режиме белого света.

Характер «удержания» МС оценивался по интенсивности окрашивания поражённого участка. Локальные и тёмно-синие пятна отмечались как положительная (+) реакция (Рисунок 6); широкие, неглубокие или бледно-синие пятна – как отрицательная (–) реакция (Рисунок 7).



Рисунок 6 – Положительная реакция с окрашиванием МС



Рисунок 7 – Отрицательная реакция с окрашиванием МС

Из участков слизистой оболочки, демонстрировавших положительную реакцию хотя бы с одним из применяемых красителей (Рисунки 8, 9), выполнялась трансоральная навигационная микрохирургическая и видеоассистированная биопсия ротоглотки (Рисунок 10).

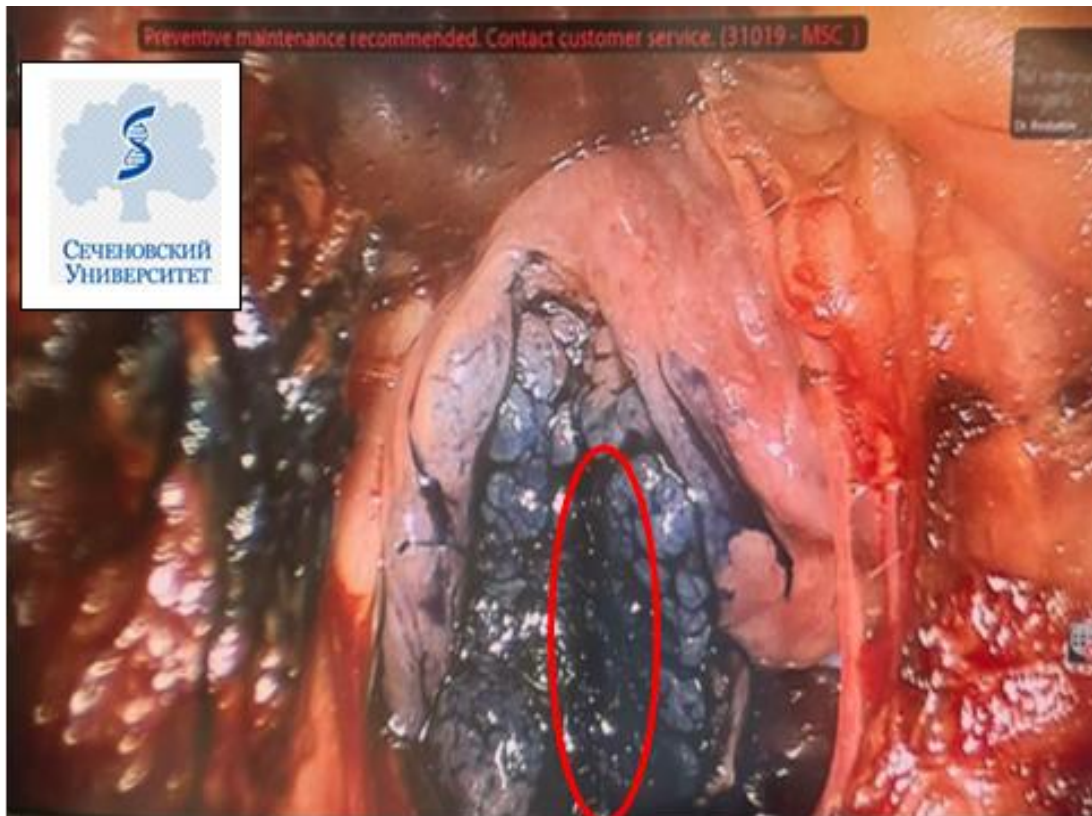


Рисунок 8 – Положительная реакция при окрашивании МС



Рисунок 9 – Положительная реакция на ICG и аппликации МС



Рисунок 10 – Укладка пациента, его положение при выполнении трансоральной биопсии ротоглотки, установка раздвижного роторасширителя по DAVIS-MEYER

На этапе флуоресцентной ICG ангиографии при выявлении участков характерного свечения, обильной васкуляризации слизистой предполагалось наличие неопластического процесса [6, 25, 38]. После завершения двойного контрастирования последовательно осуществлялся осмотр ротоглотки с применением операционного микроскопа и ригидного видеоэндоскопа [6] (Рисунок 11). При наличии характерного свечения в капиллярную фазу, быстрого ICG поглощения в области нёбной миндалины выполнялась трансоральная микрохирургическая биопсия нёбной миндалины, при локализации в области

язычной миндалины выполнялась прицельная трансоральная видеоассистированная биопсия с помощью электрокоагулятора под контролем эндоскопа (Рисунок 12).



А



Б

Рисунок 11 – Положение пациента при выполнении прямой фарингоскопии ригидным торцевым эндоскопом с осмотром области основания языка



Рисунок 12 – Положение операционного микроскопа и вид операционного поля при визуализации ФА/NIR

На Рисунке 13 представлен вид операционного поля при трансоральной микрохирургической биопсии ротоглотки с применением операционного микроскопа.

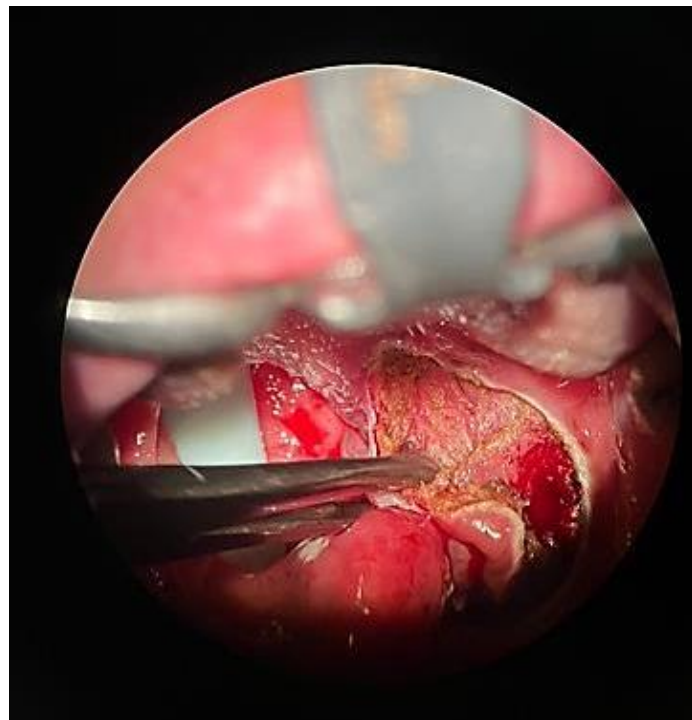


Рисунок 13 – Вид операционного поля при трансоральной микрохирургической биопсии ротоглотки с применением операционного микроскопа

## ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОПСИИ РОТОГЛОТКИ

### 4.1. Непосредственные результаты биопсии ротоглотки по стандартной и модифицированной методике

По результатам биопсии ротоглотки в основной и контрольной группах злокачественная опухоль была выявлена у 34 из 104 пациентов (33%), из них в 82% (n=28) с локализацией в нёбной миндалине, в 18% (n=6) – в области валлекул языка [47].

В контрольную группу (стандартных методов морфологической верификации) были включены пациенты, которым с целью диагностики опухоли ротоглотки приводилась биопсия нёбной миндалины и ФЛС с биопсией валлекул языка: 55 пациентов из 104 (53%). Среди них женщин было 33% (n=18), мужчин – 67% (n=37). Средний возраст пациентов – (57 ± 6,2) года.

Биопсия нёбной миндалины была выполнена в 65% случаев (n=36), ФЛС под местной анестезией с биопсией валлекул языка – в 35% (n=19). После биопсии ротоглотки полученный материал направлялся на патоморфологическое исследование.

По результатам морфологической диагностики первичный очаг выявлен у 20% пациентов (n=11). Формирование злокачественного поражения валлекул языка диагностировано при проведении фиброларингоскопии с биопсией у 18% обследованных (n=2). Во всех установленных случаях неоплазия представлена плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки.

У 80% пациентов (n=44) по данным биопсии нёбной миндалины и ФЛС с биопсией валлекул языка злокачественная опухоль выявлена не была (Таблица 13).

Таблица 13 – Распределение пациентов в зависимости от методов верификации и их результативности в контрольной группе (n=55)

Метод верификации	Всего выполнено		Верификация получена		Гистологический тип опухоли	Верификация не получена	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
Биопсия нёбной миндалины	36	65	9	82	Плоскоклеточный рак	27	61
ФЛС с биопсией валлекул языка	19	35	2	18		17	39
Всего	55	100	11	20		44	80

Были проанализированы последующие этапы диагностики и лечения пациентов обеих групп.

В контрольной группе хирургическое вмешательство, включавшее боковую резекцию ротоглотки, было выполнено у 9 пациентов. При патогистологическом исследовании рак был подтверждён во всех 9 случаях (истинно положительный результат). При этом по данным стандартной биопсии ЗНО ротоглотки было верифицировано в 4 случаях, а в 5 случаях стандартная методика забора материала не позволила выявить ЗНО (ложноотрицательный результат). Исходя из полученных данных, чувствительность метода составила 64 %.

Основная группа состояла из пациентов, которым проводилась оригинальная методика биопсии: 49 пациентов из 104 (47%). Среди них женщин было 35 % (n=17), мужчин – 65 % (n=32). Средний возраст – (51 ± 6,8) года.

В основной группе пациентов РР был выявлен в 47 % случаев (n=23), из них с локализацией в нёбной миндалине – в 83 % (n=19), в корне языка – в 17 % (n=4).

В структуре патоморфологических заключений данной когорты пациентов преобладала доля плоскоклеточного рака различной степени дифференцировки – 96 % (n=22), в 1 случае путём ИГХ исследования подтверждена мантийно-клеточная лимфома ротоглотки. Полученные данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Структура морфологических заключений биоптата, полученного по модифицированной (оригинальной) 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

В ходе исследования, предполагавшего последовательное применение двух различных красителей: индоцианинового зелёного и метиленового синего, – была проведена оценка влияния комбинаций положительной и отрицательной реакции на данные красители на вероятность идентификации РР (Рисунок 14).

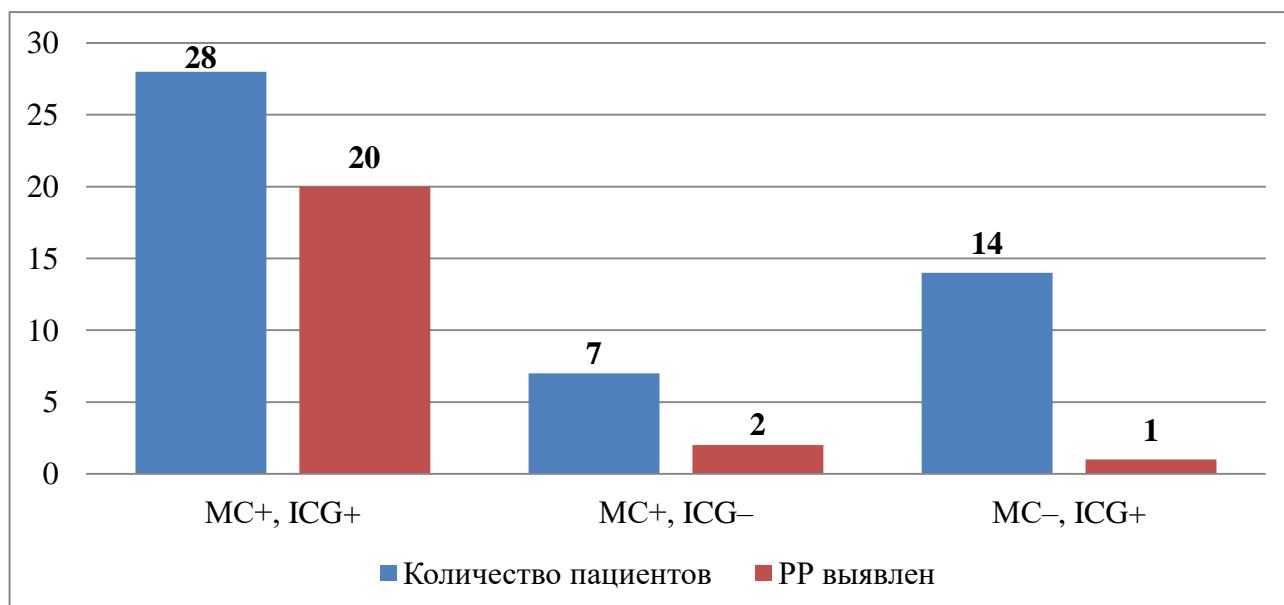


Рисунок 14 – Распределение пациентов основной группы (n=49) в зависимости от реакции при введении ICG и окрашивании MC

Отмечено, что в 71% (20 пациентов из 28) морфологическое исследование биопсийного материала подтвердило наличие РР при позитивной реакции на введение ICG и аппликацию MC. При отрицательной реакции на MC и детекции неоангиогенеза в NIR и белом свете при введении ICG РР был выявлен

лишь в 1 случае из 14 (7%). Положительная реакция на окрашивание МС и отсутствие детекции неоангиогенеза при введении ICG позволили выявить РР всего лишь у 2 пациентов из 7 (29%).

Рассчитана частота истинно положительного, ложноотрицательного, ложноположительного (ЛП) результата при двойном окрашивании ротоглотки (Рисунок 15).

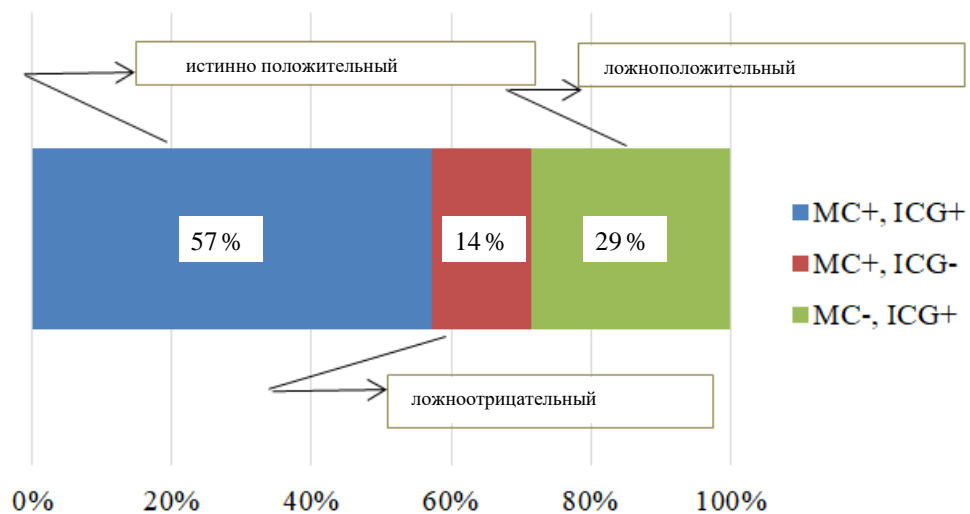


Рисунок 15 – Распределение ИП, ЛО и ЛП результатов при окрашивании ICG и МС

Учитывая отсутствие истинно отрицательного результата и представленные выше данные, была рассчитана чувствительность (Se) модифицированной методики биопсии в диагностике РР согласно формуле (1):  $[\text{ИП} (n=28) / (\text{ИП} (n=28) + \text{ЛО} (n=7))] \times 100\%$ , – которая составила 75%.

Проведённое исследование выявило связь между явлением флуоресценции (детекцией неоангиогенеза) при введении ICG и гистологическим типом поражений 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).

ЗНО характеризовалось ICG+ реакцией в 100% (n=22), при которой отмечалось быстрое поглощение ICG (в течение первых 1–2 секунд) с постепенным снижением удержания красителя в слизистой ротоглотки по истечении 30 секунд. Это демонстрирует повышенную перитуморальную сосудистую гиперпроницаемость, что является причиной флуоресценции. Таким образом, частота ложноположительной реакции на введение ICG составила 15%. Полученные данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – 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 флуоресцентной лимфографии и детекции неоангиогенеза в NIR размер ICG-положительных образований, особенно злокачественных, оставался таким же или был несколько больше, чем при эндоскопическом осмотре в режиме белого света.

При плоскоклеточном раке ротоглотки размер поражения в белом свете был равен размеру ICG-положительного 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. Так, согласно полученным данным, 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-положительного поражения соответствовал размеру поражения в белом свете. Полученные данные представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Связь гистопатологии биоптата с размером ICG-положительного 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

#### 4.2. Макроскопическая оценка биоматериала

При анализе макроскопических характеристик биопсийного материала у всех пациентов оценивался наибольший размер биоптата (мм). Полученные результаты приведены в Таблице 17.

В обеих группах отмечено преобладание доли пациентов с наибольшим размером биоптата от 10 до 15 мм: в контрольной группе – в 60% (n=33), в основной группе – в 73% (n=36). Использование критерия хи-квадрат не выявило достоверных различий между данными группами пациентов по вышеуказанному параметру ( $p > 0,05$ ).

При макроскопической оценке биоматериала уделялось особое внимание целостности биоптата, так как в определённых случаях биопсия выполнялась единым блоком или фрагментарно. Целостность биоптата, а также его достаточный объём способствуют более успешному проведению патоморфологических исследований, в том числе обеспечивают возможность проведения ИГХ и МГИ.

В случае фрагментарного забора повышался риск неинформативности материала, его недостаточности для морфологического заключения, а это требовало проведения повторной биопсии и удлиняло сроки верификации диагноза. Нами был проведён анализ целостности макропрепарата, полученного

при биопсии в контрольной и основной группах пациентов. Выявлено, что при проведении биопсии ротоглотки по стандартной методике статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению с основной группой отмечался фрагментарный забор биоптата – в 20% случаев ( $n=11$ ). Данный факт связан с тем, что биопсия выполнялась «случайно», внешне не изменённой ткани миндалина, без навигационного окрашивания, с забором материала с нескольких участков слизистой (Таблица 17).

Таблица 17 – Распределение пациентов изучаемых групп на основании целостности/фрагментации биоматериала

Критерий	Основная группа (n = 49)		Контрольная группа (n = 55)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Фрагментированный биоптат	2	4	11	20	0,035
Целостный биоптат	47	96	44	80	
Всего	49	100	55	100	

В основной группе при применении модифицированной техники чаще удавалось получить цельный биопсийный материал: в 96% случаев (47 наблюдений) образцы удалялись одним фрагментом, что минимизировало риск их фрагментации.

### 4.3. Микроскопическая оценка биоматериала

Микроскопическая характеристика биоптата подразумевала оценку гистологического типа, протяжённости опухоли, степени её дифференцировки, статуса ВПЧ, PD-L.

Приведённые в Таблице 18 данные свидетельствуют, что в контрольной группе статистически значимо преобладала доля лиц с протяжённостью опухоли

от 10 до 15 мм – 73% (n=8), в основной группе – менее 10 мм (63%, или 12 пациентов) (p<0,05).

Таблица 18 – Распределение пациентов в обеих группах в зависимости от протяжённости опухоли

Протяжённость опухоли, мм	Контрольная группа (n=11)		Основная группа (n=19)	
	Абс.	%	Абс.	%
<10	3	27	12	63
10–15	8	73	7	37
>15	0	0	0	0
Всего	11	100	19	100

При анализе гистологического типа опухоли (Таблица 19) плоскоклеточный рак в 100% был верифицирован в группе стандартных методов биопсии; в группе модифицированной методики в 95% (n=18) подтверждён плоскоклеточный рак, в 5% при последующем ИГХ исследовании – лимфопролиферативное заболевание.

Таблица 19 – Гистологическая структура биопсийного материала в изучаемых группах пациентов

Гистологический тип	Контрольная группа (n=11)		Основная группа (n=19)	
	Абс.	%	Абс.	%
Плоскоклеточный рак	11	100	18	95
Лимфома	0	0	1	5
Всего	11	100	19	100

Степень дифференцировки опухоли (Grade) в обеих группах чаще была высокой: 64% (n=7) в контрольной группе, 74% (n=14) – в основной группе пациентов [6] (Таблица 20). При анализе полученных патоморфологических заключений отмечено, что фрагментарный забор биоматериала в контрольной группе пациентов почти в трети случаев препятствовал полноценному проведению ИГХ исследования, что часто возникает при выполнении биопсии любой другой локализации [30].

Таблица 20 – Разделение пациентов в зависимости от Grade верифицированной опухоли ротоглотки

Степень дифференцировки	Контрольная группа (n = 11)		Основная группа (n = 19)	
	Абс.	%	Абс.	%
Grade 1	7	64	14	74
Grade 2	3	27	2	11
Grade 3	1	9	3	16
Всего	11	100	19	100

Исчерпанность биоматериала в контрольной группе пациентов наблюдалась в 27% (n=3), что стало причиной невозможности изучения ИГХ характеристик опухоли. При этом в основной группе пациентов объём биоптата ротоглотки был достаточным для проведения ИГХ исследования во всех случаях (100%). Данные представлены на Рисунке 16.

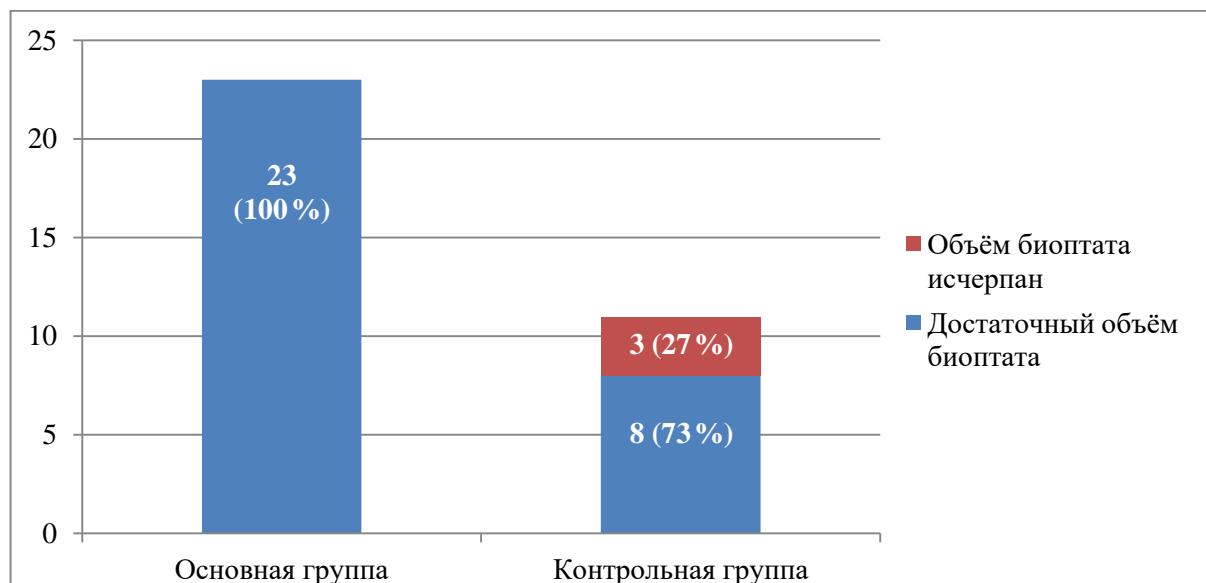


Рисунок 16 – Распределение пациентов в зависимости от достаточности объёма биоптата

Согласно полученным данным, p16-позитивный статус в контрольной группе пациентов выявлен в 38%, в основной группе – более чем в половине случаев (58%). Отрицательный PD-L-статус преобладал в обеих группах пациентов: 79% (n=15) в группе модифицированной методики биопсии, 75%

(n=6) – в группе стандартных методов биопсии (Рисунок 17). В основной группе пациентов в 1 случае была выявлена мантийно-клеточная лимфома с поражением нёбной миндалины.

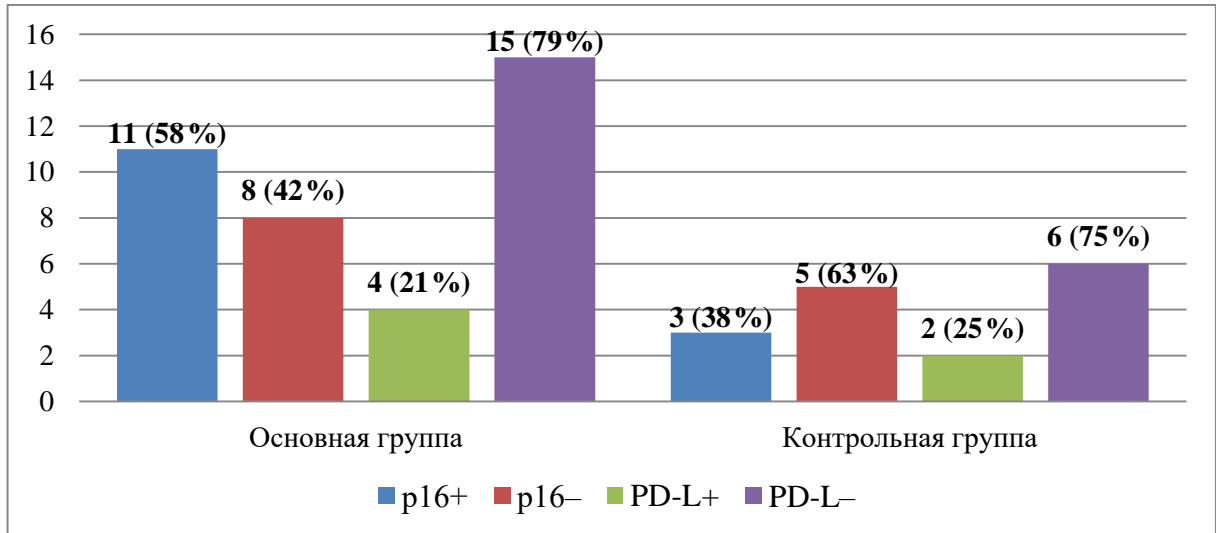


Рисунок 17 – Результаты ИГХ исследований в контрольной (n=8) и основной (n=19) группах

Ниже представлены микропрепараты полученных биоптатов (Рисунки 18–22).



Рисунок 18 – Микропрепарат биоптата нёбной миндалины пациента М. Плоскоклеточный рак, G2. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 60$ . Экспрессия p16 менее 5 %



Рисунок 19 – Микропрепарат биоптата нёбной миндалины пациентки К. Плоскоклеточный рак, G1. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 60$ .  
Экспрессия p16 более 50 %

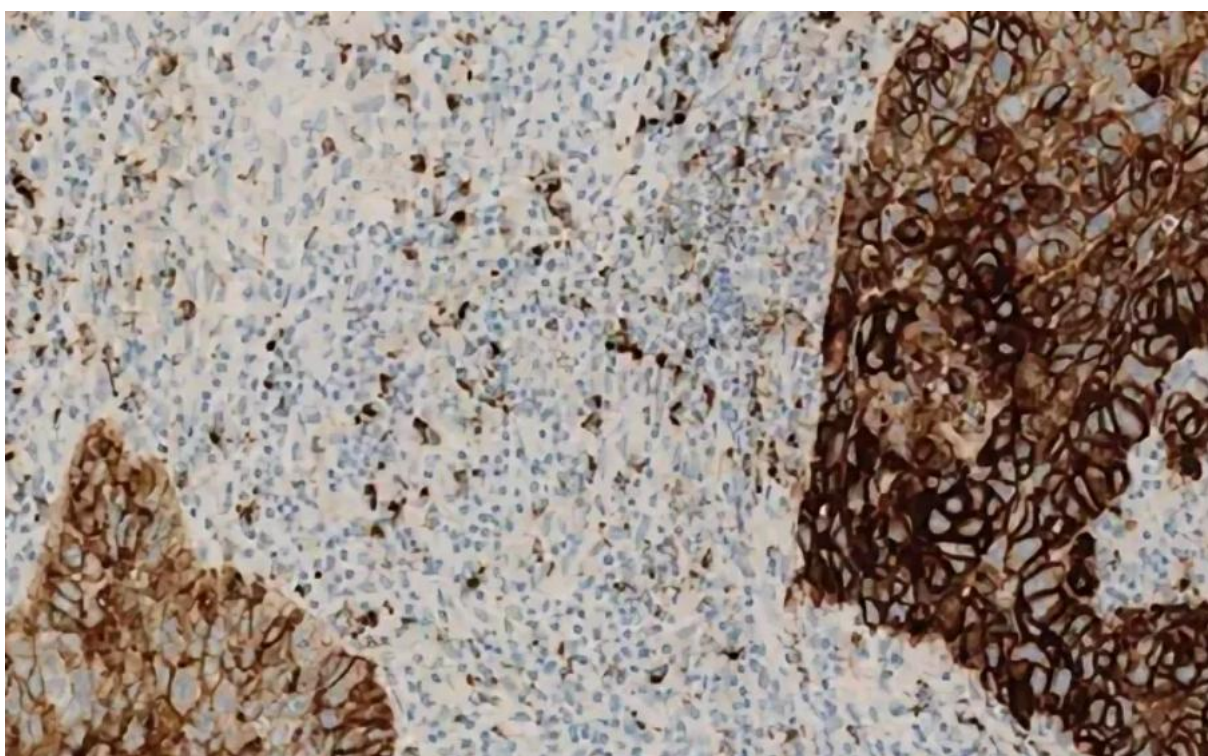


Рисунок 20 – Микропрепарат биоптата нёбной миндалины пациентки П. Плоскоклеточный рак, G1. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 60$ .  
Экспрессия PD-L более 50 %

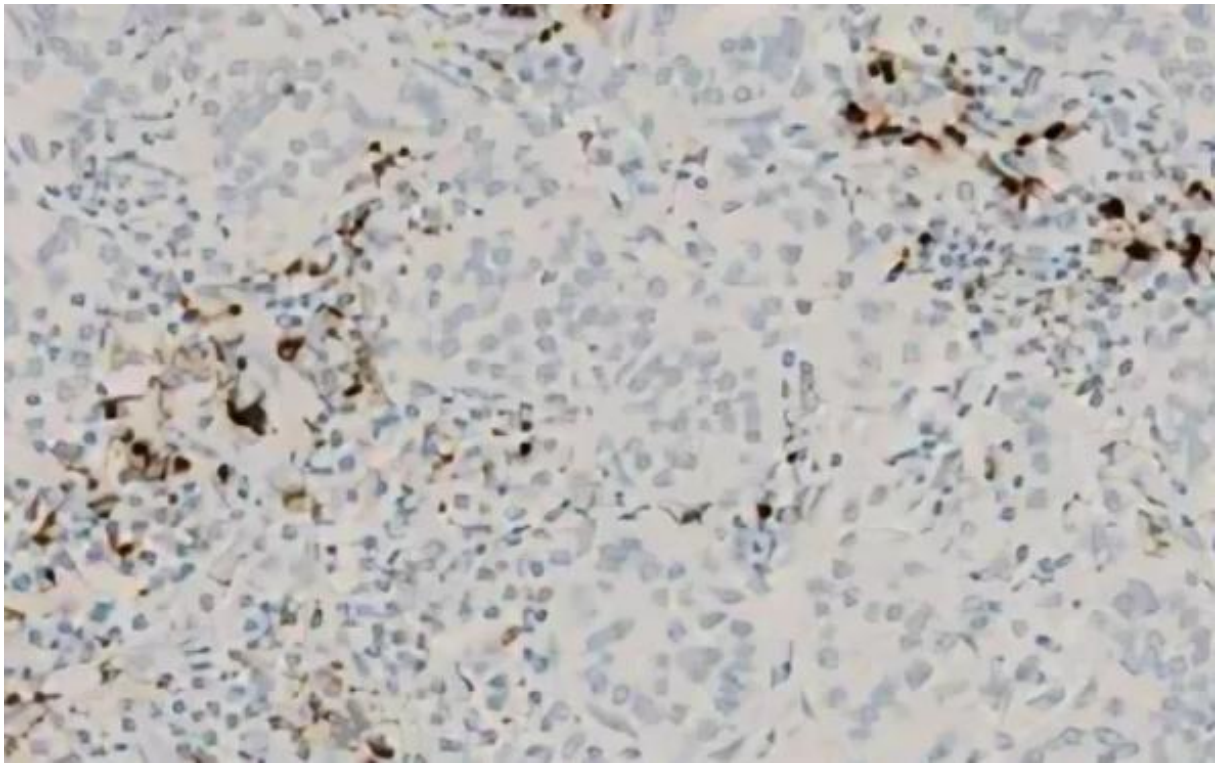


Рисунок 21 – Микропрепарат биоптата нёбной миндалины пациентки К. Плоскоклеточный рак, G2. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 60$ . Экспрессия PD-L менее 5 %

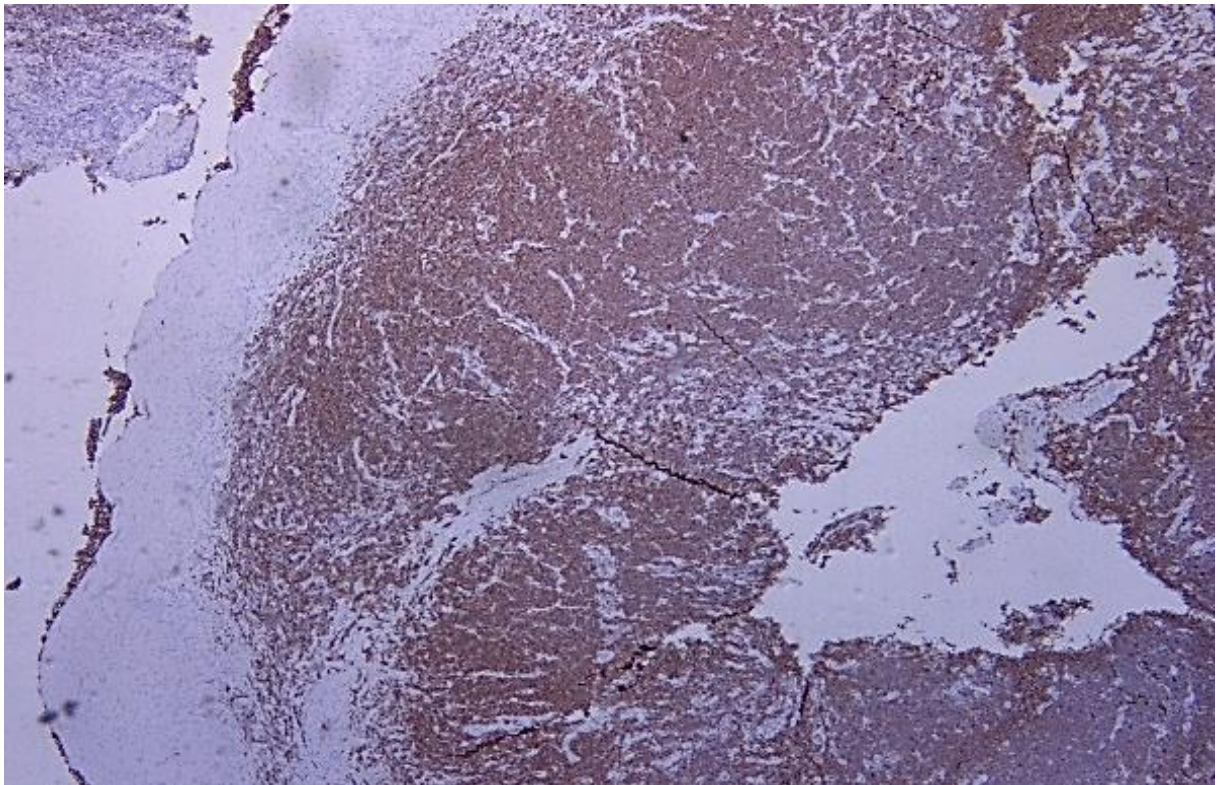


Рисунок 22 – Микропрепарат биоптата нёбной миндалины пациентки А. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 40$ . Диффузная ядерная экспрессия Cyclin D1

#### **4.4. Оценка преимуществ верификации опухоли ротоглотки по модифицированной методике**

При выполнении стандартной методики биопсии нёбной миндалины забор материала выполняется под визуальным контролем с наиболее подозрительных участков слизистой. Поэтому данный метод может быть результативным при наличии макроскопических изменений [6, 122]. При наличии же скрытой инфильтративной опухоли в криптах нёбных миндалин подобный метод верификации может быть малоинформативным, так как выполняется «не прицельно», вслепую и чаще поверхностно [30, 113, 122, 136].

В отличие от биопсии при боковой резекции ротоглотки, выполняемой под общей анестезией, производится полное удаление нёбной миндалины, однако – аналогично биопсии – под визуальным контролем. Поэтому в ряде случаев (при наличии опухоли) данный метод может быть выполнен нерадикально.

При ФЛС осмотр глотки выполняется под местной анестезией, что в ряде случаев сопровождается усилением рвотного рефлекса и беспокойством пациента. Данные явления могут негативно влиять на информативность исследования, объём и качество получаемого материала [6].

Для повышения точности морфологической диагностики рака ротоглотки была предложена и внедрена оригинальная методика трансоральной микрохирургической и видеоассистированной биопсии на основе двойного контрастирования индоцианиновым зелёным и метиленовым синим с визуализацией в ближнем инфракрасном диапазоне и белом свете. Разработанная методика предполагает двойное контрастирование слизистой: сначала с применением ICG для детекции явления неоангиогенеза при флуоресцентной ангиографии в условиях ближнего инфракрасного излучения и белого света, затем с использованием МС для идентификации зоны гиперкератоза в патологическом очаге. В рамках данного исследования проведён

сравнительный анализ эффективности традиционного метода забора материала и предложенной усовершенствованной технологии.

Микрохирургическая и видеоассистированная биопсия ротоглотки выполняется в условиях общей анестезии. Это позволяет избежать недостатков, присущих местной анестезии.

Предварительное интраоперационное контрастирование ICG и метиленовым синим в отличие от лимфосцинтиграфии радиоизотопами является безопасным для пациента, не требует специальной подготовки, радиационной защиты, а также характеризуется низкой стоимостью.

Применение операционного микроскопа и ригидного торцевого эндоскопа позволяет производить полноценную прямую орофарингоскопию с многократным увеличением операционного поля, что позволяет визуализировать микроскопические изменения в криптах миндалин.

Видеофарингоскопия с применением ригидного эндоскопа в условиях ограниченного пространства позволяет не только визуализировать область гортаноглотки и валлекул языка, но и при наличии показаний выполнить биопсию основания языка. При заборе материала с использованием микрохирургических и видеоассистированных трансоральных резекций полученный материал отличается своим качеством, так как забирается прицельно, в большем объеме, следовательно, будет информативным для морфологического исследования.

Как показало проведенное исследование, частота подтверждения злокачественных опухолей у пациентов контрольной группы (55 человек) составила 20% (11 случаев), тогда как в основной группе (49 человек) данный показатель достиг 47% (23 случая).

Для оценки статистической значимости выявленных различий между группами применялся критерий хи-квадрат Пирсона, который продемонстрировал  $p=0,01$ , что свидетельствует о достоверных отличиях по частоте морфологического подтверждения диагноза ( $p < 0,05$ ).

У пациентов обеих исследуемых групп не зарегистрировано осложнений или побочных реакций. Диффузная кровоточивость в зоне выполненной биопсии

выявлена у 1 пациента контрольной группы (2%), при использовании оригинальной методики – у 2 пациентов основной группы (4%). Все геморрагические эпизоды были эффективно купированы непосредственно во время процедуры с использованием эндоскопических и консервативных методов остановки кровотечения. Достоверных различий между группами по частоте возникновения капиллярного кровотечения не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Несомненно, важно было не только определить гистологический тип ткани, но и получить возможность проведения дополнительных патогистологических исследований. В ситуации, когда объём биоматериала ограничен, применение расширенных панелей ИГХ исследования может оказаться невозможным.

Согласно полученным данным, в контрольной группе ИГХ исследование было выполнено в 73%, в остальных случаях биоматериал ввиду малого объёма был исчерпан. В основной группе ИГХ исследование с определением экспрессии белка p16 и PD-L было выполнено в 100% (у всех 23 пациентов). Различия между группами статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Для определения размера биоптата, достаточного 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 чувствительность в получении верификации опухоли – 52,8%, специфичность 100%; при модифицированной – 87,5 и 100% соответственно. Площадь под кривой (AUC) 0,790 ( $p = 0,004$ ); 95% ДИ 0,661–0,920 (Рисунки 23, 24).

Для наглядной демонстрации преимуществ оригинальной методики биопсии новообразований ротоглотки выполнен сравнительный анализ на основании основных критериев и показателя критерия  $p$  (Таблица 21).

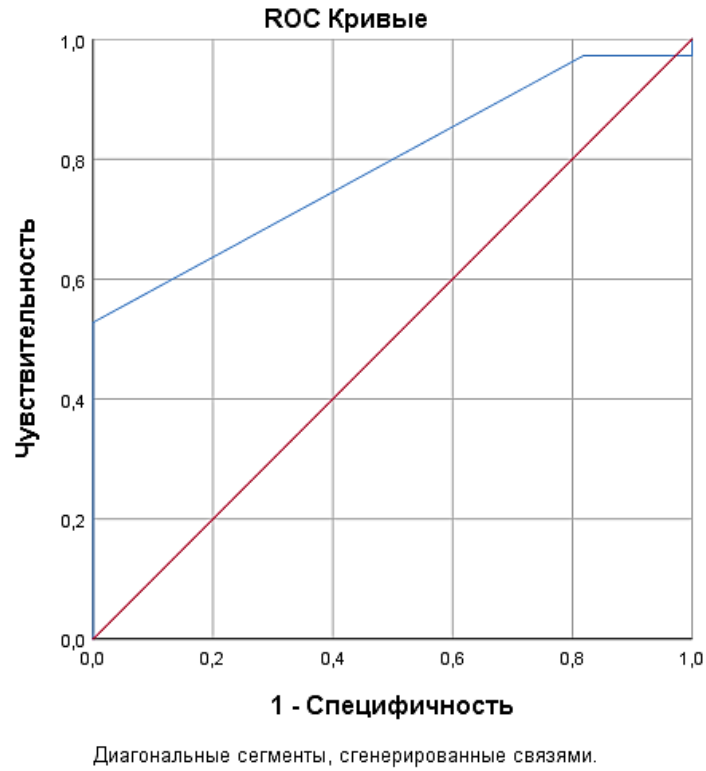


Рисунок 23 – ROC-кривая, характеризующая зависимость верификации РР от размера биоптата при стандартной биопсии

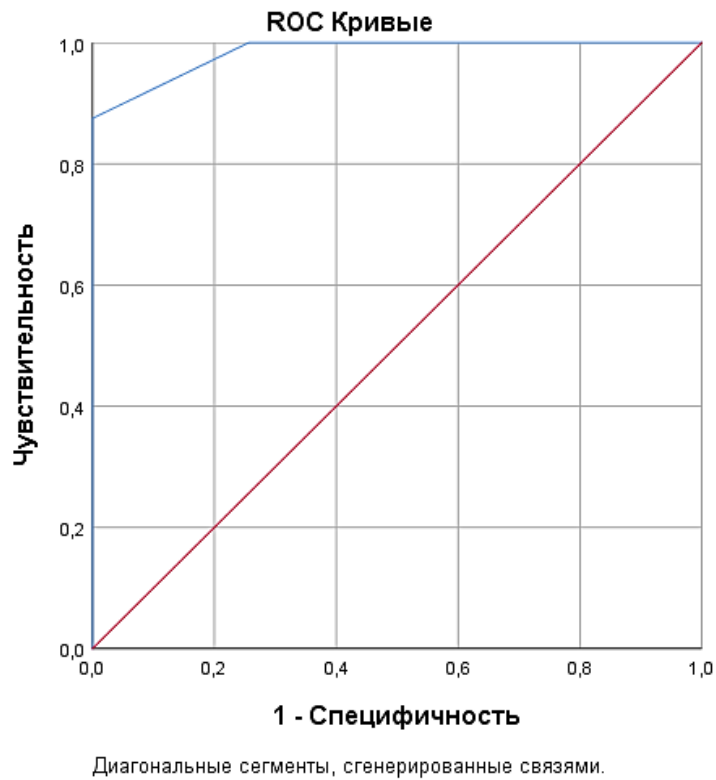


Рисунок 24 – ROC-кривая, характеризующая зависимость верификации РР от размера биоптата при модифицированной биопсии

Таблица 21 – Сравнительный обзор изучаемых методик биопсии ротоглотки

Показатель	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

### Клинический пример 1

Пациент П., 70 лет, обратился с жалобами на дискомфорт при глотании в течение 3 месяцев. Получил курс консервативной противовоспалительной терапии – без эффекта. Во время бритья отметил опухолевидное образование на шее справа. Проведено клиническое дообследование с подозрением на специальное поражение лимфоузлов шеи. По данным УЗИ выявлена лимфаденопатия подчелюстных лимфатических узлов. По данным МРТ орофарингеальной области с в/в контрастированием отмечалась зона структурных изменений в проекции правой валлекулы (Рисунок 25).

Пациенту запланирована микрохирургическая биопсия основания языка с двойным контрастированием интраоперационно. Слизистую оболочку целевой области аккуратно высушили марлевым тампоном. Далее тампоном, смоченным раствором метиленового синего, нанесли данный краситель на слизистую ротоглотки. Характер «удержания» красителя оценивался по интенсивности окрашивания поражённого участка (Рисунок 26). Реакция была положительной.

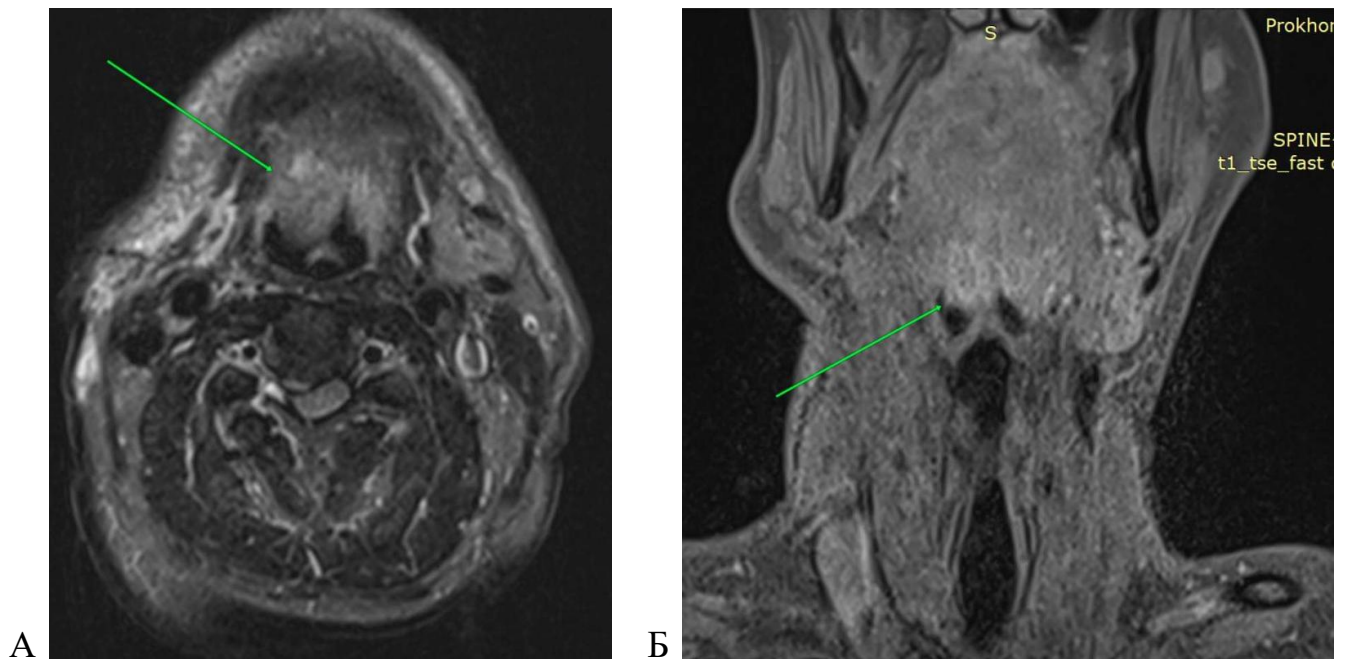


Рисунок 25 – Очаговое структурное изменение валлекул языка справа по данным МРТ орофарингеальной области с в/в контрастированием пациента П.:  
 А – фронтальная плоскость; Б – сагиттальная плоскость



Рисунок 26 – Положительная реакция с окрашиванием метиленовым синим

Дополнительно выполнено контрастирование ICG с визуализацией флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне и белом свете. По данным оптической визуализации при эндоскопическом осмотре выявлена ICG+ реакция слизистой (Рисунок 27).

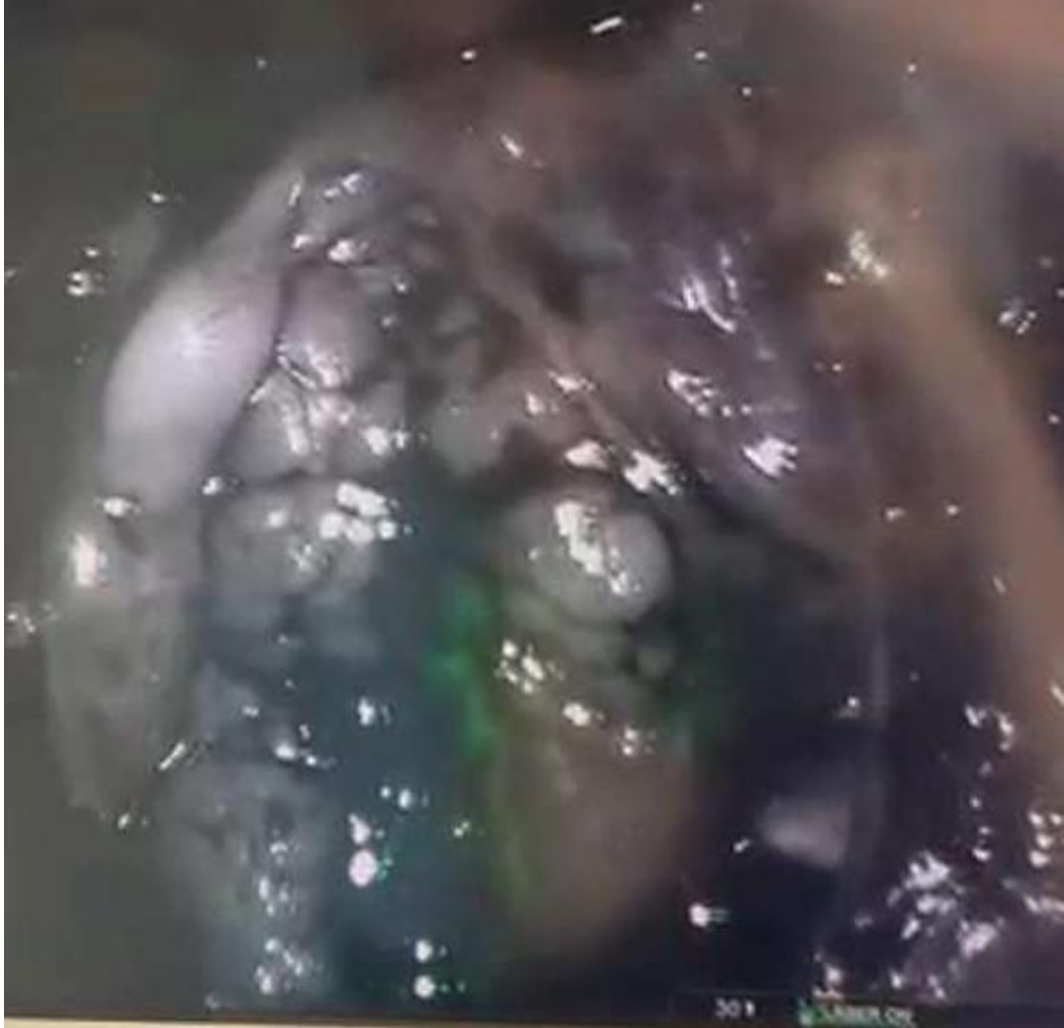


Рисунок 27 – Положительная окраска с ICG и МС

Пациенту была выполнена навигационная прецизионная биопсия образования валлекул языка с применением ригидного эндоскопа. По данным гистологического заключения подтверждён плоскоклеточный рак, G2 (Рисунки 28, 29).

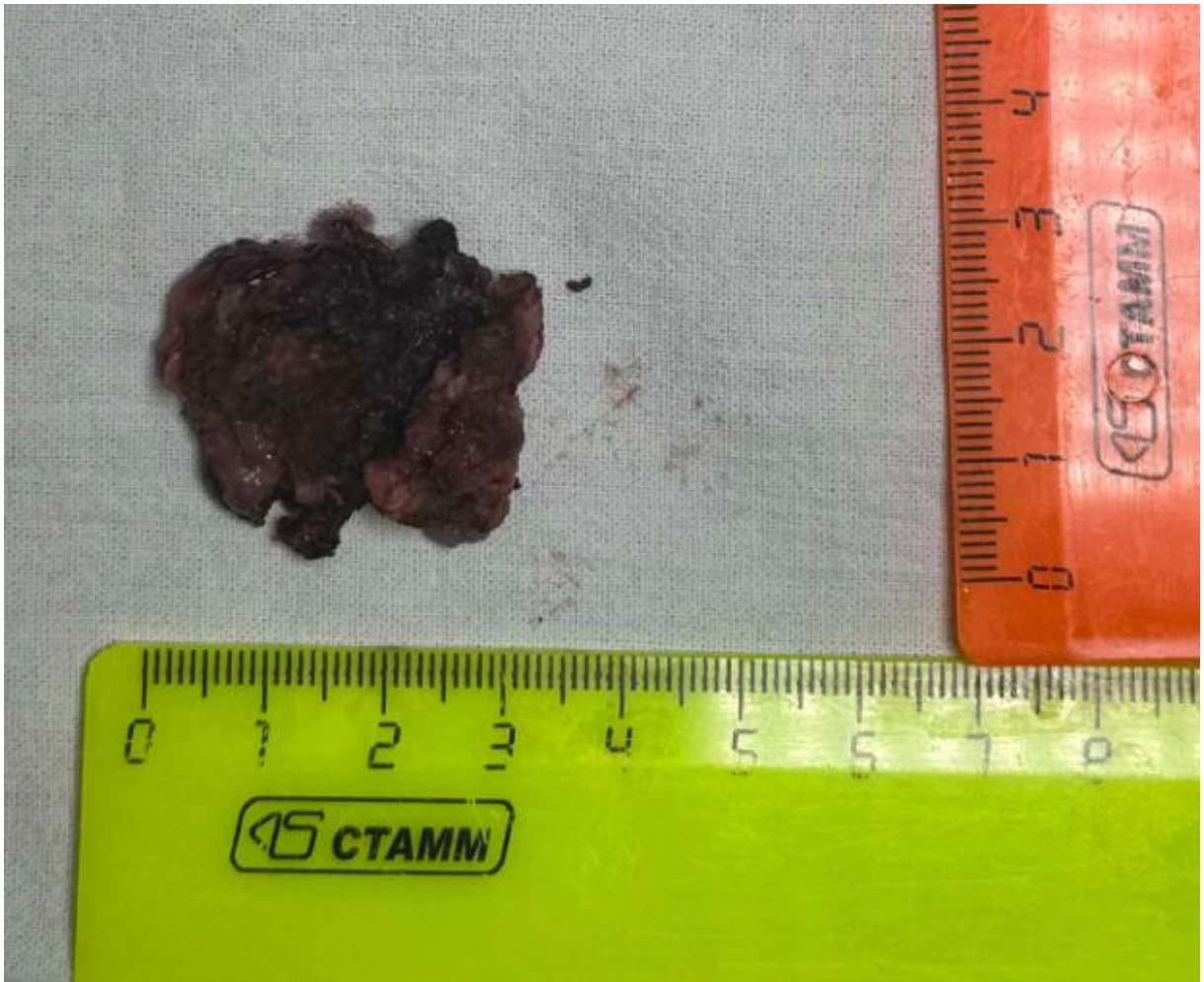


Рисунок 28 – Макропрепарат – опухоль валлекул языка

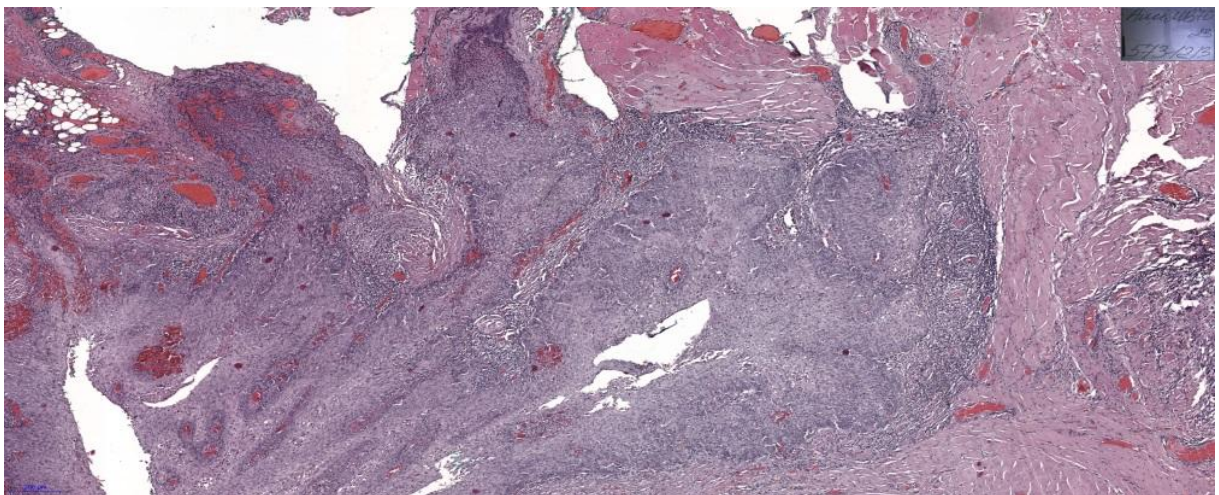


Рисунок 29 – Микропрепарат биоптата валлекул языка пациента П. Плоскоклеточный рак, G2. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 60$

### Клинический пример 2

Пациентка И., 45 лет, обратилась с жалобами на дискомфорт при глотании, боль в области шеи слева. По данным МРТ орофарингеальной области с в/в контрастированием отмечалась гиперплазия язычной миндалины с неравномерным накоплением контрастного вещества (Рисунок 30).



Рисунок 30 – МРТ орофарингеальной области с в/в контрастированием с признаками гиперплазии лимфоидной ткани

При ФЛС – больше данных за гиперплазию валлекул языка (Рисунок 31). С целью морфологической верификации проведена видеоассистированная биопсия основания языка по разработанной методике. По данным оптической визуализации при эндоскопическом осмотре выявлена ICG+ реакция слизистой основания языка. Пациентке была выполнена навигационная прецизионная биопсия образования небной миндалины слева с применением ригидной торцевой оптики. По данным патогистологического заключения верифицирован плоскоклеточный рак, G1, с глубиной инвазии 8 мм. При ИГХ исследовании подтверждён p16-положительный статус рака корня языка (Рисунок 32).



Рисунок 31 – Эндофото, эндоскопический осмотр глотки: визуализируется гиперплазия валлекул языка

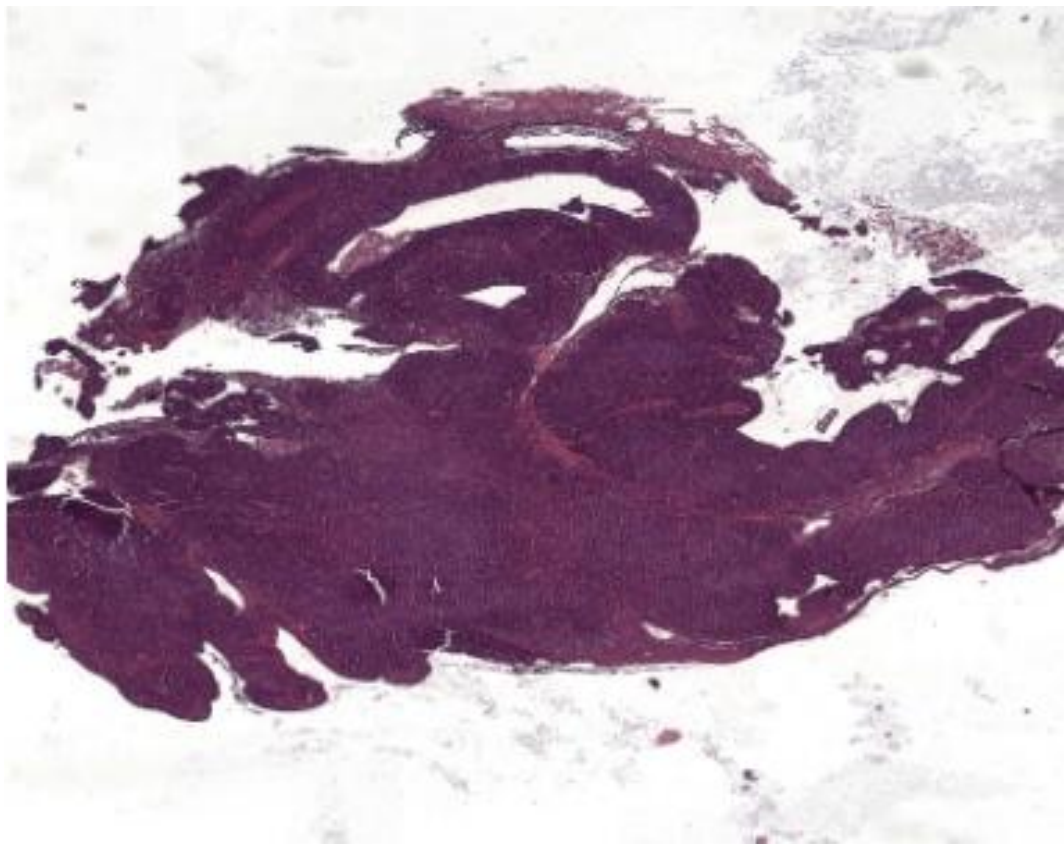


Рисунок 32 – Микропрепарат биоптата язычной миндалины пациентки И., плоскоклеточный рак, G2. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 60$

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РР является наиболее распространённым ЗНО области головы и шеи. Согласно статистическим данным, на 2024 г. в Российской Федерации орофарингеальный рак занимает четвёртое место по распространённости после рака полости рта, губы и гортани [3, 39]. Диагностика РР на ранней стадии, когда отсутствуют видимые изменения слизистой, проблематична. Это связано с тем, что процесс протекает бессимптомно или с неспецифической симптоматикой, что является причиной позднего обращения пациентов и затруднений в своевременной диагностике.

Так, удельный вес РР, выявленного в запущенной стадии (IV стадия), из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2024 г. составил 52,5 % (в 2014 г. – 41,7 %) [44].

Стандартная методика биопсии ротоглотки является основой методологии диагностики ЗНО области ОГШ. К её преимуществам относятся: возможность выполнения под местной анестезией, амбулаторно, малая травматичность в сравнении с тонзилэктомией или резекцией ротоглотки. Однако результативность верификации ЗНО ротоглотки при использовании рутинной биопсии у пациентов с внешне не изменённой слизистой ротоглотки достаточно низка, по данным различных авторов, колеблется от 2 до 7 % [113].

Основная трудность верификации связана с тем, что биопсия в большинстве случаев выполняется с использованием биопсийных щипцов под визуальным контролем, и лишь наличие у пациента видимых (макроскопических) признаков изменённой слизистой позволяет выполнить направленную биопсию, получить достаточный объём материала и верно установить диагноз [6, 10, 36, 113].

Боковая резекция ротоглотки является не менее распространённым методом морфологической верификации злокачественных новообразований нёбной миндалины. Данное вмешательство выполняется под общей анестезией, более травматично. При этом – аналогично биопсии – боковая резекция ротоглотки

выполняется под контролем зрения, вследствие чего в ряде случаев при наличии инфильтративной опухоли может быть выполнена не радикально.

Достигнутые успехи в области трансоральной роботизированной хирургии и лазерной микрохирургии способствовали совершенствованию диагностики и лечения скрытых опухолей орофарингеальной локализации [29, 113]. Технические преимущества данных методик заключаются в обеспечении отличного обзора операционного поля при работе в труднодоступных анатомических зонах, высокой точности манипуляций и уменьшении травматизации окружающих тканей. Такие вмешательства под общим наркозом позволяют выявлять скрытые злокачественные процессы ротоглотки, а также осуществлять радикальное удаление новообразований [20, 49].

Широкое распространение TORS и TLM в последние десятилетия в свою очередь обуславливает актуальность интеграции оптического наведения с флуоресцентными агентами для повышения контроля визуализации и границ резекции.

Успешное клиническое применение ICG подчеркнуло свою диагностическую ценность в оценке хирургического края, остаточной либо рецидивной опухоли области головы и шеи, а также БСЛУ. Его эффективность в комбинации с метиленовым синим изучалась с целью картирования сигнальных лимфоузлов при карциноме полости рта и ротоглотки с N<sub>0</sub> [119]. Однако последовательное применение ICG и метиленового синего с целью идентификации опухоли ротоглотки в совокупности с оптической поддержкой в онкологической практике ещё изучается.

С учётом изложенных выше фактов была подробно изучена методика морфологической верификации злокачественных новообразований ротоглотки; проведено сравнение эффективности стандартной методики биопсии ротоглотки с трансоральной микрохирургической и видеоассистированной биопсией на основе последовательного двойного контрастирования ICG и метиленовым синим в верификации рака ротоглотки.

В исследование было включено 104 пациента с подозрением на рак ротоглотки, которые проходили клиническое обследование и лечение с января 2016 по июнь 2025 г. в УКБ № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (г. Москва), ЧОКЦО и ЯМ (г. Челябинск), МКМЦ МГ (г. Тюмень). Всего 69 мужчин (66%), 35 женщин (34%).

Критериями включения в настоящее исследование являлись подозрение на рак ротоглотки; наличие структурных изменений ротоглотки по МРТ орофарингеальной области с контрастированием; отсутствие видимых 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 [10, 30].

Критерии невключения в исследование: пациенты с подозрением на рак иной локализации; наличие структурных изменений ротоглотки по данным ПЭТ/КТ, КТ; метастазирование в лимфоузлы шеи; отсутствие результатов экспрессии p16, PD-L.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от проведения биопсии; возраст до 18 лет.

На этапе амбулаторного обследования всем пациентам проводили комплексную диагностику согласно действующим клиническим рекомендациям МЗ РФ. Всем пациентам выполнялась МРТ органов головы и шеи с в/в болюсным контрастированием.

Все пациенты были разделены на 2 группы: контрольную группу (стандартных методов морфологической верификации рака ротоглотки) – 55 пациентов и основную группу (оригинальной методики верификации) – 49 пациентов.

Стандартная морфологическая верификация подразумевала выполнение биопсии нёбной миндалины под местной анестезией, ФЛС с биопсией основания языка под местной анестезией. Модифицированная методика представлена трансоральной микрохирургической и видеоассистированной биопсией

с последовательным двойным контрастированием на основе применения ICG и МС, которая проводилась пациентам при отсутствии противопоказаний к манипуляции.

В рамках исследования оценивалось функциональное состояние пациентов, учитывались гендерные различия, возрастные характеристики, жалобы, анамнез заболевания, сопутствующая патология и эпидемиологические данные о заболеваемости. Также были проанализированы результаты патоморфологического исследования операционного материала с оценкой гистологического типа, размера опухоли, степени её дифференцировки, ИГХ характеристик (p16, PD-L).

Для проведения сравнительного анализа результативности морфологических методов верификации образований ротоглотки анализируемые группы были сопоставлены. Анализ различий между основной исследуемой группой и контрольной показал отсутствие статистически значимых различий по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ). Сравнение групп по предполагаемой локализации опухолевого процесса в ротоглотке и максимальному размеру макроскопического препарата также подтвердило эквивалентность ( $p > 0,05$ ).

Гистологический анализ биоптатов при стандартной биопсии ротоглотки позволил выявить злокачественное новообразование у 20% (11 из 55) обследованных пациентов. Из них с локализацией в небной миндалине – в 82% ( $n=9$ ), в области валлекул языка – в 2 случаях (18%).

По данным результатов оригинальной методики морфологической верификации опухоль ротоглотки была верифицирована в 47% случаев (у 23 из 49 пациентов). Из них в большей части с локализацией в небной миндалине – 83% ( $n=19$ ).

Для оценки статистической значимости различий между группами применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона: полученное значение  $p=0,01$  свидетельствует о наличии достоверных различий по частоте морфологического подтверждения диагноза. Частота верификации злокачественного новообразования ротоглотки с применением микрохирургической и видеоассистированной биопсии на основе

двойного контрастирования ICG и МС составила 47%, тогда как при использовании стандартной методики – только 20%.

В рамках данного исследования при анализе патогистологических заключений обеих групп пациентов была проведена оценка макро- и микроскопических характеристик выявленной опухоли.

В основной группе пациентов, где применялась модифицированная методика биопсии, биоптат чаще был целостным (96%,  $n=47$ ), удалялся единым блоком, и это снижало риск его фрагментации. В контрольной группе пациентов отмечался фрагментарный забор биоматериала в 20% ( $n=11$ ) случаев ( $p<0,035$ ).

Изучено пороговое значение размера биопсийного материала, который являлся достаточным для верификации. Для этого был рассчитан индекс Юдена, изучена чувствительность и специфичность метода в верификации путём проведения ROC-анализа.

Пороговое значение размера биоптата, достаточного для морфологической верификации, при стандартной биопсии составило 13,5 мм, чувствительность в получении верификации опухоли – 52,8%, специфичность – 100%.

При микрохирургической и видеоассистированной биопсии на основе двойного контрастирования пороговое значение размера биоптата составило 10,5 мм, чувствительность в получении верификации опухоли – 87,5%, специфичность – 100%.

В группе стандартных методов биопсии плоскоклеточный рак был верифицирован в 100% случаев, в группе модифицированной методики в 95% ( $n=18$ ) подтверждён плоскоклеточный рак, в 5% при последующем ИГХ исследовании – лимфома с поражением нёбной миндалины. Степень дифференцировки опухоли (Grade) в обеих группах чаще была высокой: 64% ( $n=7$ ) в контрольной группе, 74% ( $n=14$ ) – в основной группе пациентов.

При изучении морфологических характеристик опухоли первостепенное значение имела достаточность объёма биоптата для выполнения расширенных панелей ИГХ анализа. В контрольной группе пациентов наблюдалась

ограниченность объёма биоптата у 27 % (n=3). В основной группе объём биоптата был достаточным для проведения ИГХ исследований во всех случаях (100 %).

Согласно полученным данным, p16-позитивный статус (суррогатный маркер ВПЧ-инфекции) в контрольной группе пациентов выявлен в 38 %, в основной группе – в 58 %.

При оценке иммунологических характеристик выявлено, что отрицательный PD-L-статус верифицированного РР преобладал в обеих группах: 79 % (n=15) в группе модифицированной методики биопсии, 75 % (n=6) – в группе стандартных методов биопсии.

Оценена корреляционная связь между флуоресцентной ангиографией при введении ICG и гистологическим типом верифицированной опухоли ротоглотки.

ICG-положительные поражения ротоглотки демонстрировали быстрое и постепенное поглощение красителя в течение первых секунд после внутривенной инъекции болюсом. Так, плоскоклеточный рак характеризовался ICG+ реакцией в 21 случае, при этом ICG+ сосуды идентифицировались лишь в 1 случае.

ICG+ реакция была отмечена при злокачественном поражении слизистой ротоглотки (плоскоклеточный рак и лимфопролиферативное заболевание). В данных случаях демонстрировалось быстрое распределение красителя. При тонзиллите, глоссите ICG-реакция всегда была отрицательной, и в большинстве случаев ICG сосуды были отрицательными.

При оптической флуоресцентной ангиографии с применением ICG/NIR размер ICG-положительных образований, в основном злокачественных, оставался таким же или несколько больше, чем при осмотре в белом свете. В случае доброкачественных ICG-положительных поражений размер образования при оптической визуализации с ICG был меньше, чем при оптической визуализации в белом свете.

Так, при воспалительной реакции в 23 случаях (из 26) поражение в белом свете визуализировалось меньшего размера; при плоскоклеточном раке в 4

случаях размер поражения был больше, в 18 случаях – оставался прежним, что составило 18 и 82% соответственно. При лимфопролиферативном заболевании размер поражения в белом свете оказался равным размеру поражения с ICG.

Рассчитана частота истинно положительного, ложноотрицательного, ложноположительного результата двойного окрашивания. Частота ИП результата в верификации РР при МС+, ICG+ реакции составил 57%, ЛП результата – 29%, ЛО результата – 14%. ИО результат отсутствовал. Чувствительность модифицированной методики биопсии в верификации РР составила 75%.

В контрольной группе после верификации РР лечение в объёме боковой резекции было выполнено лишь у 9 пациентов. В 100% по данным морфологического исследования всего операционного материала подтверждён опухолевый процесс. При этом у 4 пациентов РР был достоверно выявлен при выполнении стандартной биопсии, у 5 пациентов получен ложноотрицательный результат. На основании представленных выше данных чувствительность стандартного метода верификации составила 64%.

Таким образом, следует подчеркнуть, что стандартная методика верификации новообразований ротоглотки продолжает оставаться основой методологии диагностики опухолей области головы и шеи. Однако в случае отсутствия макроскопически видимых признаков опухоли она характеризуется низкой результативностью, не позволяет осуществить прямую обзорную орофарингоскопию, обеспечить возможность инвазивных манипуляций в области основания языка с забором биоматериала достаточного объёма и качества. К тому же визуализация в условиях отсутствия контрастирования слизистой ротоглотки (ICG, МС) может ограничить точность визуализации злокачественной опухоли, в особенности инфильтративного типа, скрытой в криптах миндалин. Это особенно актуально в идентификации опухолей неизвестной первичной локализации при наличии метастатически поражённых лимфоузлов.

Поэтому при наличии необходимого технического оснащения и достаточном опыте выполнения микрохирургических и видеоассистированных биопсий

ротоглотки на основе двойного контрастирования ICG и метиленовым синим в ближнем инфракрасном диапазоне и белом свете допустимо проведение верификации новообразований ротоглотки по модифицированной методике.

Разработанная методика применения ICG и МС продемонстрировала свою безопасность для пациента: аллергические реакции на данные красители не были выявлены в 100%. Применение ICG и МС в навигационной биопсии 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 применение ICG и МС 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.

Это позволит достичь существенного прогресса в диагностике опухолей ротоглотки, оптимизирует функциональные результаты лечения, тем самым повысит качество жизни пациентов.

## 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 одинофагии, 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 %,  $p < 0,05$ ), 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 отягощённым коморбидным статусом, высоким риском хирургических и анестезиологических осложнений, в лечебных учреждениях с недостаточным оснащением и опытом выполнения модифицированной методики биопсии допускается стандартная верификация.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БСЛУ – биопсия сторожевых лимфатических узлов

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр

ЗНО – злокачественное новообразование

ИГХ – иммуногистохимическое (исследование)

ИО – истинно отрицательный

ИП – истинно положительный

КТ – компьютерная томография

ЛО – ложноотрицательный

ЛП – ложноположительный

МГИ – молекулярно-генетические исследования

МКМЦ МГ – многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – метиленовый синий

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОГШ – опухоли головы и шеи

ПРГШ – плоскоклеточный рак области головы и шеи

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ/КТ – совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография

ПЭТ/МРТ – гибридная позитронно-эмиссионная томография / магнитно-резонансная томография

РР – рак ротоглотки

УЗИ – ультразвуковое исследование

УКБ – Университетская клиническая больница

ФА/NIR – флуоресцентная визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ФДГ – 18F-фтор-2-дезоксид-глюкоза

ФЛС – фиброларингоскопия

ЧОКЦО и ЯМ – Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

ECOG – шкала оценки состояния пациента по версии The Eastern Cooperative Oncology Group

ICG – индоцианиновый зелёный (indocyanine green)

NBI – узкоспектральная визуализация (narrow band imaging)

NIR – ближний инфракрасный (near infrared) диапазон

TLM – трансоральная лазерная микрохирургия (transoral laser microsurgery)

TORS – трансоральная роботизированная хирургия (transoral robotic surgery)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аллахвердиева, Г. Ф. Ультразвуковая диагностика плоскоклеточного рака ротоглотки и ультразвуковая оценка эффекта противоопухолевого лечения (изменения объёма опухоли) / Г. Ф. Аллахвердиева, А. М. Мудунов, А. Ф. Бацев // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9. – № 3. – С. 12–23.

2. Алымов, Ю. В. К вопросу о селективных шейных лимфодиссекциях в терапии рака слизистой оболочки полости рта / Ю. В. Алымов, С. О. Подвизников, А. М. Мудунов. // Современная онкология. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 75–79.

3. Белякова, Е. Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России: результаты выборочного исследования / Е. Н. Белякова // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 72–80.

4. Белякова, Е. Н. Эпидемиологическая характеристика и научное обоснование основных направлений профилактики ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи: специальность 3.2.2 «Эпидемиология»: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Белякова Екатерина Николаевна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 17 с.

5. 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.

6. Винокурова, С. В. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз / С. В. Винокурова, А. Н. Катаргин // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. – 2023. – Т. 11. – № 1. – С. 62–73.

7. Володина, В. Д. Лучевая диагностика в мониторинге неoadьювантного противоопухолевого лечения злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки: специальность 3.1.25 «Лучевая диагностика», 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия»: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Володина Виктория Дмитриевна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 53 с.

8. Выбор метода лучевой диагностики при злокачественных новообразованиях головы и шеи у пациентов с дентальными металлоконструкциями: литературный обзор / Ю. А. Васильев, Д. С. Конторович, Р. В. Решетников [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2025. – Т. 70. – № 1. – С. 74–80.

9. Гладилина, И. А. Общие сведения об анатомии ротоглотки. Морфологические особенности рака ротоглотки / И. А. Гладилина, М. А. Шабанов, М. И. Нечушкин // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. – № 1. – С. 45.

10. Голубев, П. В. Оптимизация индукционной химиотерапии при комбинированном лечении местно-распространённого ВПЧ-позитивного рака ротоглотки: специальность 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия»: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Голубев Павел Вячеславович; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2023. – 36 с.

11. Диагностика и лечение рака ротоглотки в реальной клинической практике в Республике Башкортостан: анализ за 2020 год / Ш. И. Мусин, А. В. Султанбаев, К. В. Меньшиков [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 267–274.

12. Дюкарев, В. В. Позитронно-эмиссионная томография: сущность метода, достоинства и недостатки / В. В. Дюкарев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. – № 11. – С. 1196.

13. Захаркина, Т. В. Совершенствование методов диагностики, лечения и прогноза больных с метастазами в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага: специальность 14.01.12 «Онкология»: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Захаркина Татьяна Васильевна; ФГБОУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии (НМИЦ радиологии) Минздрава России. – Москва, 2018. – 42 с.

14. Зинченко, С. В. Современные подходы к диагностике и лечению больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага: специальность 14.01.12 «Онкология»: диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Зинченко Сергей Викторович; ГУ «Российский онкологический научный центр РАМН». – Москва, 2011. – 64 с.

15. Злокачественные новообразования, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией, в Северо-Западном федеральном округе России: заболеваемость, смертность, вакцинопрофилактика / Д. В. Холопов, Л. В. Лялина, В. В. Хижа [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2022. – Т. 30. – № 8. – С. 73–81.

16. История и области применения индоцианина зелёного в медицинской практике. Обзор литературы / Д. В. Фирсов, Е. С. Жила, А. О. Атрощенко [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – № 3. – С. 96–103.

17. Клинико-морфологические и прогностические особенности плоскоклеточного рака органов головы и шеи, ассоциированного с вирусом папилломы человека / А. И. Стукань, О. Ю. Чухрай, В. А. Порханов [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2019. – Т. 8. – № 1. – С. 13–19.

18. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака ротоглотки / Е. Л. Чойнзонов, С. О. Подвязников, А. У. Минкин [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 83–87.

19. Комбинированный метод лечения рака ротоглотки – клиническое наблюдение / И. В. Решетов, Н. С. Сукорцева, А. А. Шевалгин [и др.] // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 37–43.

20. Комплексный подход в лечении местно-распространённого рака ротоглотки / М. А. Кропотов, Л. П. Яковлева, Е. Л. Дронова [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2016. – № 2. – С. 35–41.

21. Кропотов, М. А. Общие принципы лечения больных первичным раком головы и шеи / М. А. Кропотов // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. – № 1. – С. 15–24.

22. Мудунов, А. М. Вирус папилломы человека – новый этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения / А. М. Мудунов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 100–105.

23. Нейман, О. И. Диагностика рака слизистой полости рта и ротоглотки / О. И. Нейман // Онкологический журнал. – 2010. – Т. 4. – № 2. – С. 76–79.

24. Осипян, Е. О. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в оценке местной распространённости опухолей полости рта и ротоглотки как основной фактор выбора тактики лечения (обзор литературы) / Е. О. Осипян, А. М. Мудунов // Опухоли головы и шеи. – 2017. – № 4. – С. 53–62.

25. Патент № 2857936 Российская Федерация, СПК А61В 17/00 (2026.03). Способ микрохирургического видеоассистированного лечения ранней формы первичного рака ротоглотки с локализацией в области нёбной и язычной миндаины: № 2025119979/14: заявлено 20.07.2025: опубликовано: 11.03.2026 / И. В. Решетов, М. И. Соколова, В. И. Павлова; заявитель и патентообладатель: М. И. Соколова.

26. Письменный, В. И. Рак ротоглотки, хирургическое лечение. Способ реконструкции / В. И. Письменный, И. В. Письменный // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 93–93.

27. Позитронная эмиссионная томография с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой, совмещённая с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи (обзор литературы) / О. Д. Рыжова, М. Б. Долгушин, А. И. Михайлов [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9. – № 3. – С. 49–60.

28. Полатова, Д. Ш. Молекулярно-клинические аспекты плоскоклеточной карциномы ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека / Д. Ш. Полатова, А. Ю. Мадаминев // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 31–40.

29. Поляков, А. П. Молекулярно-биологические методы определения ВПЧ-инфекции при плоскоклеточном раке орофарингеальной области / А. П. Поляков, Е. Н. Славнова, П. А. Никифорович // Молекулярная диагностика 2017 : сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2017. – Т. 1. – С. 106.

30. Преимущества и риски применения индоцианина зелёного в детекции лимфатических узлов в онкологии / А. З. Гусейнов, Т. Р. Аскарлов, Т. А. Гусейнов, С. Е. Седов // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 29. – № 4. – С. 51–56.

31. Пушкарев, Е. А. Совершенствование методики получения морфологического материала в диагностике периферических новообразований лёгких при ультразвуковой бронхоскопии: специальность 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия»: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Пушкарев Евгений Александрович; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 18 с.

32. Пхешхова, Б. Г. Оценка распространённости ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации / Б. Г. Пхешхова, А. М. Мудунов, Р. И. Азизян // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 12. – № 1. – С. 72–78.

33. Рак ротоглотки: клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России; Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи». – Москва, 2020. – 59 с.

34. Результаты внедрения индивидуальной программы сопровождения химиолучевой терапии у пациентов с опухолями головы и шеи / А. Р. Геворков,

А. В. Бойко, Л. В. Болотина [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т. 10. – № 4. – С. 60–73.

35. Результаты диагностики и лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага / А. Н. Рудык, С. В. Зинченко, Р. Ш. Хасанов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 64–67.

36. Решетов, И. В. Опухоли органов головы и шеи: технологии лечения и реабилитации пациентов: реконструкции тканей / И. В. Решетов. – Москва, 2016. – 520 с. – ISBN 978-59904281-1-9.

37. Роль вируса папилломы человека в развитии рака ротоглотки / А. И. Стукань, В. Н. Бодня, Е. В. Дулина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 5. – С. 154–157.

38. Рудык, А. Н. Оптимизация диагностики и совершенствование подходов к лечению больных с метастазами злокачественных опухолей в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага: специальность 14.01.12 «Онкология»: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Рудык Андрей Николаевич; ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН». – Томск, 2012. – 114 с.

39. Саприна, О. А. Место роботической хирургии в лечении рака ротоглотки. Клиническое наблюдение / О. А. Саприна, М. А. Кропотов, Е. А. Занозина // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22. – № 5. – С. 190–196.

40. Сикорский, Д. В. Возможности хирургического лечения местно-распространённого и рецидивного рака ротоглотки / Д. В. Сикорский // Современная онкология. – 2012. – Т. 14. – № 3. – С. 60–65.

41. Совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в диагностике первично-метастатического поражения лимфоузлов шеи / Е. П. Куликов, Т. В. Захаркина, Н. И. Чевардов [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2015. – Т. 20. – № 4. – С. 6–8.

42. Современные подходы к диагностике плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки / Г. Ф. Аллахвердиева, Г. Т. Синюкова, В. Н. Шолохов [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 6. – С. 87–95.

43. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 239 с. – ISBN 978-5-85502-262-9.

44. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 275 с. – ISBN 978-5-85502-309-1.

45. Соколова, М. И. Место ПЭТ-КТ с ФДГ в диагностике пациентов с СUP-синдромом / М. И. Соколова, В. И. Павлова, А. О. Гузь // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. – 2025. – Т. 13. – № 1. – С. 56–63.

46. Соколова, М. И. Лечебно-диагностическая тактика при метастазах в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага / М. И. Соколова, В. И. Павлова // Креативная онкология и хирургия. – 2024. – Т. 14. – № 3. – С. 216–222.

47. Соколова, М. И. Тонзиллэктомия и биопсия небной миндалины в поиске первичной опухоли ротоглотки у пациентов с СUP-синдромом / М. И. Соколова, В. И. Павлова, Д. М. Ростовцев // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. – 2024. – Т. 12. – № 3. – С. 91–96.

48. Соколова, М. И. Сравнительный анализ уровня экспрессии p16, PD-L1 при плоскоклеточном раке ротоглотки и СUP-синдроме / М. И. Соколова, В. И. Павлова, А. О. Гузь // Опухоли головы и шеи. – 2024. – Т. 14. – № 3. – С. 41–48.

49. Соколова, М. И. Видеоассистированная лингвальная тонзиллэктомия в идентификации первичной опухоли у пациентов с СUP-синдромом / М. И. Соколова, В. И. Павлова // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2025. – Т. 14. – № 3. – С. 43–46.

50. Соколова, М. И. Эффективность микрохирургической нёбной тонзиллэктомии при раке ротоглотки у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага / М. И. Соколова, В. И. Павлова, Д. М. Ростовцев // Опухоли головы и шеи. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 20–26.

51. Соколова, М. И. 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.

52. Соколова, М. И. Метастатический плоскоклеточный рак неизвестной первичной локализации: диагностика и лечение / М. И. Соколова, В. И. Павлова // «Вестник Авиценны». – 2025. – Т. 27. – № 1. – С. 136–141.

53. Старкова, М. В. Диагностика сторожевого лимфатического узла с использованием радиоизотопного коллоида. Ошибки и возможности / М. В. Старкова, А. Д. Зикиряходжаев, Т. И. Грушина // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2. – № 1 (20). – С. 92–93.

54. TORS операции в лечении рака полости рта и ротоглотки / И. В. Решетов, Н. С. Сукорцева, Д. С. Святославов [и др.] // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. – 2018. – Т. 6. – № 2. – С. 6–13.

55. Частота встречаемости и прогноз ВПЧ-положительного рака ротоглотки / А. В. Карпенко, Р. Р. Сибгатуллин, А. А. Бойко [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2019. – Т. 8. – № 1. – С. 20–25.

56. Шайдоров, М. В. Оптимизация клинико-морфологических критериев диагностики и лечения больных метастатическим раком без выявленного первичного очага: специальность 14.00.14 «Онкология», 14.00.15 «Патологическая анатомия»: автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Шайдоров Михаил Владимирович; Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2004. – 26 с.

57. Яковлева, Л. П. Лечение рака слизистой оболочки полости рта / Л. П. Яковлева // Опухоли головы и шеи. – 2013. – № 3. – С. 20–25.

58. A contemporary systematic review on repartition of HPV-positivity in oropharyngeal cancer worldwide / A. F. Carlander, K. K. Jakobsen, S. K. Bendtsen [et al.] // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13. – № 7. – P. 1326.

59. A novel RT-PCR method for quantification of human papillomavirus transcripts in archived tissues and its application in oropharyngeal cancer prognosis / G. Gao, R. D. Chernock, H. A. Gay [et al.] // *International journal of cancer*. – 2013. – Vol. 132. – № 4. – P. 882–890.

60. A population-based study of the epidemiology of oral squamous cell carcinoma in the Netherlands 1989–2018, with emphasis on young adults / A. A. H. Al-Jamaei, B. A. C. van Dijk, M. N. Helder [et al.] // *International journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2022. – Vol. 51. – № 1. – P. 18–26.

61. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity / A. Imaizumi, N. Yoshino, I. Yamada [et al.] // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 2006. – Vol. 27. – № 1. – P. 114–122.

62. An overview of the current clinical status of optical imaging in head and neck cancer with a focus on narrow band imaging and fluorescence optical imaging / J. E. van Schaik, G. B. Halmos, M. J. H. Witjes, B. E. C. Plaat // *Oral oncology*. – 2021. – Vol. 121. – P. 105.

63. Anaphylactoid reactions after indocyanine-green administration / R. Speich, B. Saesseli, U. Hoffmann [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 1988. – Vol. 109. – № 4. – P. 345–346.

64. Bruno, M. J. Magnification endoscopy, high resolution endoscopy, and chromoscopy; towards a better optical diagnosis / M. J. Bruno // *Gut*. – 2003. – Vol. 52. – № 4. – P. 7–11.

65. Cancer of unknown primary: A population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities / D. Urban, A. Rao, M. Bressel [et al.] // *British journal of cancer*. – 2013. – Vol. 109. – № 5. – P. 1318–1324.

66. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer / G. D'Souza, A. R. Kreimer, R. Viscidi [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2007. – Vol. 356. – № 19. – P. 1944–1956.

67. Clinical value of fused PET/MRI for surgical planning in patients with oral/oropharyngeal carcinoma / K. Hayashi, M. Kikuchi, Y. Imai [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2019. – Vol. 130. – № 2. – P. 367–374.

68. Combination of panendoscopy and positron emission tomography/computed tomography increases detection of unknown primary head and neck carcinoma / M. Sokoya, F. Chowdhury, S. Kadakia, Y. Ducic // *The Laryngoscope*. – 2018. – Vol. 128. – № 11. – P. 2573–2575.

69. Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients / K. Motomura, H. Inaji, Y. Komoike [et al.] // *Journal of surgical oncology*. – 2001. – Vol. 76. – № 2. – P. 95–99.

70. Comparison of da Vinci single port vs Si Systems for transoral robotic-assisted surgery: a review with technical insights / N. Oberhelman, J. Bruening, R. S. Jackson [et al.] // *JAMA otolaryngology – head & neck surgery*. – 2024. – Vol. 150. – № 2. – P. 165–171.

71. Comprehensive expression profiling of microRNAs in laryngeal squamous cell carcinoma / P. Cao, L. Zhou, J. Zhang [et al.] // *Head & neck*. – 2013. – Vol. 35. – № 5. – P. 720–728.

72. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches / P. Strojan, A. Ferlito, J. E. Medina [et al.] // *Head & neck*. – 2013. – Vol. 35. – № 1. – P. 123–132.

73. CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity / D. H. Gu, D. Y. Yoon, C. H. Park [et al.] // *Acta radiologica*. – 2010. – Vol. 51. – № 10. – P. 1111–1119.

74. Davies-Husband, C. R. Tongue base mucosectomy for carcinoma of unknown primary using endoscopic electrocautery: rationale for wider implementation

of an institutionally restricted technique / C. R. Davies-Husband // *The Journal of laryngology and otology*. – 2018. – Vol. 132. – № 12. – P. 1138–1142.

75. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO Guideline / E. Maghami, N. Ismaila, A. Alvarez [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38. – № 22. – P. 2570–2596.

76. Diagnosis and prognosis of different methods of tongue base mucosectomy for occult head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis / D. Wang, T. Zou, T. Gao [et al.] // *Medicine*. – 2024. – Vol. 103. – № 46. – P. 40–50.

77. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary / N. Pavlidis, E. Briasoulis, J. Hainsworth, F. A. Greco // *European journal of cancer: official journal for European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [and] European Association for Cancer Research (EACR)*. – 2003. – Vol. 39. – № 14. – P. 1990–2005.

78. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers / M. L. Gillison, G. D'Souza, W. Westra [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2008. – Vol. 100. – № 6 – P. 407–420.

79. Endoscopic assessment of free flap perfusion in the upper aerodigestive tract using indocyanine green: a pilot study / C. S. Betz, S. Zhorzel, H. Schachenmayr [et al.] // *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. – 2013. – Vol. 66. – № 5. – P. 667–674.

80. Evaluating the measurement properties of patient-reported outcome measures in radiotherapy-induced xerostomia / M. Assas, P. Wiriyakijja, S. Fedele [et al.] // *Oral diseases*. – 2021. – Vol. 27. – № 5. – P. 1097–1105.

81. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination / A. G. Schache, T. Liloglou, J. M. Risk [et al.] // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2011. – Vol. 17. – № 19. – P. 6262–6271.

82. Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis / J. Lee, S. Hahn, D. W. Kim [et al.] // *British journal of cancer*. – 2013. – Vol. 108. – № 1. – P. 39–48.

83. Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing / I. H. Nauta, M. M. Rietbergen, A. A. J. D. van Bokhoven [et al.] // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. – 2018. – Vol. 29. – № 5. – P. 1273–1279.

84. Feasibility of real-time near-infrared indocyanine green fluorescence endoscopy for the evaluation of mucosal head and neck lesions / F. Schmidt, A. Dittberner, S. Koscielny [et al.] // *Head & neck*. – 2017. – Vol. 39. – № 2. – P. 234–240.

85. Felsani, A. Retinoblastoma family proteins as key targets of the small DNA virus oncoproteins / A. Felsani, A. M. Mileo, M. G. Paggi // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25. – № 38. – P. 5277–5285.

86. Ferris, R. Oropharyngeal carcinoma with a special focus on HPV-related squamous cell carcinoma / R. Ferris, W. Westra // *Annual review of pathology*. – 2023. – Vol. 18. – P. 515–535.

87. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2018. – Vol. 68. – № 6. – P. 394–424.

88. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209–249.

89. Goodwin Jr., W. J. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? / W. J. Goodwin Jr. // *The Laryngoscope*. – 2000. – Vol. 110. – № 3, pt. 2, suppl. 93. – P. 1–18.

90. HPV – A different view on Head and Neck Cancer / C. Wittekindt, S. Wagner, S. J. Sharma [et al.] // *Laryngo- rhino- otologie*. – 2018. – Vol. 97. – № 1. – P. S48–S113.

91. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology, and clinical management / M. Lechner, J. Liu, L. Masterson, T. R. Fenton // *Nature reviews. Clinical oncology*. – 2022. – Vol. 19. – № 5. – P. 306–327.

92. HPV-Mediated (p16+) Oropharyngeal Cancer / B. O’Sullivan, W. M. Lydiatt, B. H. Haughey [et al.] // *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition* / M. B. Amin [et al.] (eds.) ; American Joint Committee on Cancer. – Springer, 2017. – P. 113–121.

93. Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma / H. Mineta, T. Ogino, H. M. Amano [et al.] // *Anticancer research*. – 1998. – Vol. 18. – № 6B. – P. 4765–4768.

94. Human papillomavirus and cystic node metastasis in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin / T. Yasui, E. Morii, Y. Yamamoto [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9. – № 4. – P. e95364.

95. Human papillomavirus and p16 immunostaining, prevalence and prognosis of squamous carcinoma of unknown primary in the head and neck region / J. Ren, W. Yang, J. Su [et al.] // *International journal of cancer*. – 2019. – Vol. 145. – № 6. – P. 1465–1474.

96. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States / A. K. Chaturvedi, E. A. Engels, R. Pfeiffer [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – № 17. – P. 3081–3088.

97. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer / K. K. Ang, J. Harris, R. Wheeler [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2010. – Vol. 363. – № 1. – P. 24–35.

98. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck / J. Mork, A. K. Lie, E. Glatte [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 344. – № 15. – P. 1125–1131.

99. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer / M. Taberna, M. Mena, M. A. Pavón [et al.] // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* – 2017. – Vol. 28. – № 10. – P. 2386–2398.

100. Initial presentation of human papillomavirus-related head and neck cancer: a retrospective review / M. B. Khalid, P. Ting, A. Pai [et al.] // *The Laryngoscope.* – 2019. – Vol. 129. – № 4. – P. 877–882.

101. Intraoperative imaging-guided cancer surgery: from current fluorescence molecular imaging methods to future multi-modality imaging technology / C. Chi, Y. Du, J. Ye, [et al.] // *Theranostics.* – 2014. – Vol. 4. – № 11. – P. 1072–1084.

102. Intraoral ultrasonography is useful to evaluate tumor thickness in tongue carcinoma / S. Shintani, B. Nakayama, H. Matsuura, Y. Hasegawa // *American journal of surgery.* – 1997. – Vol. 173. – № 4. – P. 345–347.

103. Jereczek-Fossa, B. A. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary / B. A. Jereczek-Fossa, J. Jassem, R. Orecchia // *Cancer treatment reviews.* – 2004. – Vol. 30. – № 2. – P. 153–164.

104. Late dysphagia after radiotherapy-based treatment of head and neck cancer / K. A. Hutcheson, J. S. Lewin, D. A. Barringer [et al.] // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118. – № 23. – P. 5793–5799.

105. Leemans, C. R. The molecular biology of head and neck cancer / C. R. Leemans, B. J. M. Braakhuis, R. H. Brakenhoff // *Nature reviews. Cancer.* – 2011. – Vol. 11. – № 1. – P. 9–22.

106. Lewis Jr., J. S. Morphologic diversity in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma: Catch Me If You Can! / J. S. Lewis Jr. // *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* – 2017. – Vol. 30. – № s1. – P. S44–S53.

107. Liquid Biopsies with Circulating Plasma HPV-DNA Measurements – A Clinically Applicable Surveillance Tool for Patients with HPV-Positive Oropharyngeal Cancer / K. K. Jakobsen, S. K. Bendtsen, N. Pallisgaard [et al.] // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* – 2023. – Vol. 29. – № 19. – P. 3914–3923.

108. Mannelli, G. Laryngeal preneoplastic lesions and cancer: challenging diagnosis. Qualitative literature review and meta-analysis / G. Mannelli, L. Cecconi, O. Gallo // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 2017. – Vol. 106. – P. 64–90.

109. McLeod, I. K. Da Vinci robot-assisted excision of a vallecular cyst: a case report / I. K. McLeod, P. C. Melder // *Ear, nose, & throat journal*. – 2005. – Vol. 84. – № 3. – P. 170–172.

110. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup / J. D. Waltonen, E. Ozer, N. C. Hall [et al.] // *Archives of otolaryngology – head & neck surgery*. – 2009. – Vol. 135. – № 10. – P. 1024–1029.

111. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse / S. Iganej, R. Kagan, P. Anderson [et al.] // *Head & neck*. – 2002. – Vol. 24. – № 3. – P. 236–246.

112. Methylene blue as an early diagnostic marker for oral precancer and cancer / A. Riaz, B. Shreedhar, M. Kamboj, S. Natarajan // *SpringerPlus*. – 2013. – Vol. 2. – № 1. – P. 95.

113. MicroRNA expression ratio is predictive of head and neck squamous cell carcinoma / M. Avissar, B. C. Christensen, K. T. Kelsey, C. J. Marsit // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2009. – Vol. 15. – № 8. – P. 2850–2855.

114. Near infrared fluorescent imaging after intravenous injection of indocyanine green during neck dissection in patients with head and neck cancer: a feasibility study / A. Digonnet, M. van Kerckhove, M. Moreau [et al.] // *Head & neck*. – 2016. – Vol. 38. – № 1. – P. 183–187.

115. Near Infrared Fluorescent Lymph Node Mapping with Indocyanine Green in Breast Cancer Patients: A Prospective Trial / S. A. Valente, Z. Al-Hilli, D. M. Radford [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2019. – Vol. 228. – № 4. – P. 672–678.

116. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: a multicenter experience / F. P. Verbeek, S. L. Troyan, J. S. Mieog [et al.] // *Breast cancer research and treatment*. – 2014. – Vol. 143. – № 2. – P. 333–342.

117. Ni, X. G. Narrow band imaging versus autofluorescence imaging for head and neck squamous cell carcinoma detection: a prospective study / X. G. Ni, Q. Q. Zhang, G. Q. Wang // *The Journal of laryngology and otology*. – 2016. – Vol. 130. – № 11. – P. 1001–1006.

118. Optimization of the enhanced permeability and retention effect for near-infrared imaging of solid tumors with indocyanine green / J. X. Jiang, J. J. Keating, E. M. De Jesus [et al.] // *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2015. – Vol. 5. – № 4. – P. 390–400.

119. p16 immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a comparison of antibody clones using patient outcomes and high-risk human papillomavirus RNA status / J. Shelton, B. M. Purgina, N. A. Cipriani [et al.] // *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* – 2017. – Vol. 30. – № 9. – P. 1194–1203.

120. Poor prognostic factors in human papillomavirus-positive head and neck cancer: who might not be candidates for de-escalation treatment? / S. H. Yoo, C. Y. Ock, B. Keam [et al.] // *The Korean journal of internal medicine*. – 2019. – Vol. 34. – № 6. – P. 1313–1323.

121. Predictors for Survival of Patients with Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck Region / S. Wagner, C. Langer, N. Wuerdemann [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15. – № 7. – P. 2167.

122. Preoperative evaluation of oral tongue squamous cell carcinoma with intraoral ultrasound and magnetic resonance imaging comparison with histopathological tumor thickness and accuracy in guiding patient management / A. Yesuratnam, D. Wiesenfeld, A. Tsui [et al.] // *International journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2014. – Vol. 43. – № 7. – P. 787–794.

123. Prognostic factors for head and neck cancer of unknown primary including the impact of human papilloma virus infection / L. Axelsson, J. Nyman, H. Haugen-Cange [et al.] // *Journal of otolaryngology – head & neck surgery*. – 2017. – Vol. 46. – № 1. – P. 45.

124. Real-time surveillance of surgical margins via ICG-based near-infrared fluorescence imaging in patients with OSCC / J. Pan, H. Deng, S. Hu [et al.] // World journal of surgical oncology. – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 96.

125. Recommendations for determining HPV status in patients with oropharyngeal cancers under TNM8 guidelines: a two-tier approach / S. Craig, L. A. Anderson, A. Schache [et al.] // British journal of cancer. – 2019. – Vol. 120. – № 8. – P. 827–833.

126. Reducing the unknowns: A systematic review & meta-analysis of the effectiveness of trans-oral surgical techniques in identifying head and neck primary cancer in carcinoma unknown primary / A. Al-Lami, C. Gao, M. Saddiq [et al.] // Oral oncology. – 2022. – Vol. 126. – P. 105.

127. Review of fluorescence guided surgery visualization and overlay techniques / J. T. Elliott, A. V. Dsouza, S. C. Davis [et al.] // Biomedical optics express. – 2015. – Vol. 6. – № 10. – P. 3765–3782.

128. Rezaee Azha, I. Prevalence of human papilloma virus (HPV) genotypes between outpatients males and females referred to seven laboratories in Tehran / I. Rezaee Azhar, M. Yaghoobi, M. M. Mossalaeie // Infectious agents and cancer. – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 7.

129. Roman, A. The papillomavirus E7 proteins / A. Roman, K. Munger // Virology. – 2013. – Vol. 445. – № 1–2. – P. 138–168.

130. Rothenberg, S. M. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma / S. M. Rothenberg, L. W. Ellisen // The Journal of clinical investigation. – 2012. – Vol. 122. – № 6. – P. 1951–1957.

131. Sano, D. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma / D. Sano, N. Oridate // International journal of clinical oncology. – 2016. – Vol. 21. – № 5. – P. 819–826.

132. Sentinel node biopsy using indocyanine green in oral/oropharyngeal cancer / H. Peng, S. J. Wang, X. Niu [et al.] // World journal of surgical oncology. – 2015. – Vol. 13. – P. 278.

133. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,

treatment and follow-up / J. P. Machiels, C. René Leemans, W. Golusinski [et al.] // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. – 2020. – Vol. 31. – № 11. – P. 1462–1475.

134. Surgeon-performed intraoperative transoral ultrasound improves the detection of human papillomavirus-positive head and neck cancers of unknown primary / M. Garset-Zamani, A. F. Lomholt, B. W. Charabi [et al.] // *Oral oncology*. – 2024. – Vol. 159. – P. 107–133.

135. Surgical robotic applications in otolaryngology / B. M. Haus, N. Kambham, D. Le [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2003. – Vol. 113. – № 7. – P. 1139–1144.

136. Survival Outcome in True Carcinoma of Unknown Primary (tCUP) with p16 + Cervical Metastasis / M. Faisal, N. S. Le, S. Grasl [et al.] // *International archives of otorhinolaryngology*. – 2023. – Vol. 27 – № 4. – P. 687–693.

137. Survival Outcomes Related to Treatment Modalities in Patients With Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma / D. Cheng, Y. Rao, J. Qiu [et al.] // *Ear, nose, & throat journal*. – 2025. – Vol. 104. – № 5. – P. 270–277.

138. The role of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with carcinoma of unknown primary / P. Deonarine, S. Han, F. W. Poon [et al.] // *Scottish medical journal*. – 2013. – Vol. 58. – № 3. – P. 154.

139. The role of NBI HDTV magnifying endoscopy in the prehistologic diagnosis of laryngeal papillomatosis and spinocellular cancer / P. Lukes, M. Zabrodsky, E. Lukesova [et al.] // *BioMed research international*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 285.

140. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review / T. S. Fu, A. Foreman, D. P. Goldstein, J. R. de Almeida // *Journal of otolaryngology – head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. – 2016. – Vol. 45. – № 1. – P. 28.

141. The use of ultrasound in the search for the primary site of unknown primary head and neck squamous cell cancers / C. Fakhry, N. Agrawal, J. Califano [et al.] // *Oral oncology*. – 2014. – Vol. 50. – № 7. – P. 640–645.

142. Transcervical ultrasonography is feasible to visualize and evaluate base of tongue cancers / R. G. Blanco, J. Califano, B. Messing [et al.] // *PLoS one* – 2014. – Vol. 9. – № 1. – P. 75–85.

143. Transoral laser microsurgery for squamous cell carcinoma of the base of the tongue / W. Steiner, O. Fierek, P. Ambrosch [et al.] // *Archives of otolaryngology – head & neck surgery*. – 2003. – Vol. 129. – № 1. – P. 36–43.

144. Transoral Robotic Surgery and Radiation Volume Deintensification in Unknown Primary Squamous Cell Carcinoma of the Neck: The Phase 2 FIND Nonrandomized Controlled Trial / J. R. de Almeida, R. Martino, A. Hosni [et al.] // *JAMA otolaryngology – head & neck surgery*. – 2024. – Vol. 150. – № 6. – P. 463–471.

145. Transoral robotic surgery and the unknown primary / E. Ofo, H. Spiers, D. Kim, U. Duvvuri // *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. – 2018. – Vol. 80. – № 3. – P. 148–155.

146. Transoral robotic surgery for carcinoma of unknown primary in the head and neck / S. Y. Kang, P. T. Dziegielewski, M. O. Old, E. Ozer // *Journal of surgical oncology*. – 2015. – Vol. 112. – № 7. – P. 697–701.

147. Transoral robotic surgery in head and neck district: a retrospective study on 67 patients treated in a single center / F. Ionna, A. Guida, L. Califano [et al.] // *Infectious agents and cancer*. – 2020. – Vol. 15. – P. 40.

148. Transoral robotic surgery in maxillofacial surgery: Systematic review of literature on current situation and future perspectives / S. Troise, A. Arena, S. Barone [et al.] // *Current problems in surgery*. – 2024. – Vol. 61. – № 8. – P. 101–104.

149. Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin: systematic review and meta-analysis / S. Farooq, S. Khandavilli, J. Dretzke [et al.] // *Oral oncology*. – 2019. – Vol. 91 – P. 97–106.

150. Trends in human papillomavirus-associated cancers – United States, 1999–2015 / E. A. Van Dyne, S. J. Henley, M. Saraiya [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report.* – 2018. – Vol. 67. – № 33. – P. 918–924.

151. Tumor thickness as a predictor of neck node metastasis at presentation in early T stage squamous cell carcinoma of oral tongue / A. Jamshed, R. Hussain, M. Azam [et al.] // *Journal of clinical oncology.* – 2006. – Vol. 24. – № 18, suppl. – P. 155–158.

152. Usefulness of an image fusion model using three-dimensional CT and MRI with indocyanine green fluorescence endoscopy as a multimodal assistant system in endoscopic transsphenoidal surgery / A. Inoue, T. Ohnishi, S. Kohno [et al.] // *International journal of endocrinology.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 69.

153. Utilizing Trans-Oral Robotic Surgery (TORS) in head and neck malignancy – is it practical in oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC)? A case report / M. S. Fakhruzzaman, A. K. Khalid, H. Abd Halim, M. R. Yunus // *Bali Medical Journal.* – 2023. – Vol. 12. – № 1. – P. 930–933.

154. Validity of narrow band imaging in the detection of oral and oropharyngeal malignant lesions: a systematic review and meta-analysis / U. H. Ansari, E. Wong, M. Smith [et al.] // *Head & neck.* – 2019. – Vol. 41. – № 7. – P. 2430–2440.

155. Vartanian, J. G. Head and neck and transoral robotic surgery / J. G. Vartanian, R. B. Lira, L. P. Kowalski // *Handbook of Robotic Surgery* / S. de Cássio Zequi, H. Ren (eds.). – Academic Press. – 2025. – Vol. 48. – № 1. – P. 477–485.

156. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site country and HPV type / C. de Martel, M. Plummer, J. Vignat, S. Franceschi // *The International Journal of Cancer.* – 2017. – Vol. 141. – № 4. – P. 664–670.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А



Рисунок А.1 – Патент на изобретение