

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-38-48
УДК: 616.22+616.321]-006.6-072.1

Для цитирования: *Тараскина И.О., Черемисина О.В., Панкова О.В., Мухамедов М.Р., Ананина О.А.* Возможности аутофлуоресцентной эндоскопии в первичной диагностике предраковых изменений, рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 38–48 – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-38-48
For citation: *Taraskina I.O., Cheremisina O.V., Pankova O.V., Mukhamedov M.R., Ananina O.A.* Endoscopic auto-fluorescence imaging in the diagnosis of premalignant lesions and laryngeal/hypopharyngeal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 38–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-38-48

ВОЗМОЖНОСТИ АУТОФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЭНДОСКОПИИ В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

**И.О. Тараскина¹, О.В. Черемисина², О.В. Панкова², М.Р. Мухамедов²,
О.А. Ананина²**

Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Россия, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 25¹
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

Аннотация

Цель исследования – оценка диагностической эффективности AFI-эндоскопии у больных с предопухолевыми заболеваниями и первичным раком гортани и гортаноглотки. **Материал и методы.** Представлены результаты оценки диагностической эффективности использования уточняющей эндоскопической методики – аутофлуоресценции (AFI) у 101 пациента с патологией гортани и гортаноглотки: I группа – 53 больных с хроническими гиперпластическими заболеваниями, II группа – 48 больных раком гортани или гортаноглотки. **Результаты.** Включение в алгоритм обследования пациентов с хронической патологией верхних дыхательных путей видеоларингоскопии (ВЛС) с режимом AFI позволило значительно улучшить показатели диагностической эффективности эндоскопического исследования у больных с предраковыми изменениями (дисплазия high grade) слизистой оболочки гортани. При этом чувствительность комплексной ВЛС составила 85,7 %, специфичность – 96,9 %, точность – 92,5 %, тогда как чувствительность видеоларингоскопии в белом свете равнялась 50,0 %, специфичность – 96,0 %, точность – 71,7 % ($p < 0,05$). Комплексная видеоларингоскопия с методикой AFI позволяет не только выявить патологические изменения на слизистой оболочке гортани и гортаноглотки, но и определить их злокачественный потенциал, а также определить участки для таргетной биопсии с диагностическими трудностями. При стандартной ВЛС в белом свете у 9 (18,8 %) больных раком гортани и гортаноглотки отмечены трудности в дифференциальной диагностике рака гортани ($n=4$) и при оценке истинной распространенности рака гортаноглотки ($n=5$). В 3 из 4 диагностически сложных случаев применение режима AFI при комплексной ВЛС позволило подтвердить диагноз рака гортани и в 5 случаях определить истинные границы рака гортаноглотки. **Заключение.** Дополнение стандартной видеоларингоскопии высокотехнологичной методикой аутофлуоресцентной эндоскопии позволяет с высокой точностью диагностировать предопухолевые изменения и злокачественные новообразования гортани и гортаноглотки.

Ключевые слова: видеоларингоскопия, аутофлуоресценция (AFI), хронические заболевания гортани и гортаноглотки, предопухолевые изменения, первичный рак гортани и гортаноглотки.

ENDOSCOPIC AUTOFLUORESCENCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF PREMALIGNANT LESIONS AND LARYNGEAL/HYPOPHARYNGEAL CANCER

I.O. Taraskina¹, O.V. Cheremisina², O.V. Pankova², M.R. Mukhamedov²,
O.A. Ananina²

Novokuznetsk branch of the Kuzbass Clinical Oncology Center, 25, Kutuzova St., Novokuznetsk, 654041, Russia¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to assess the diagnostic value of endoscopic autofluorescence imaging (AFI) in patients with premalignant lesions and primary laryngeal/hypopharyngeal cancer. **Material and Methods.** The diagnostic value of AFI was assessed in 53 patients with chronic hyperplastic laryngeal/hypopharyngeal lesions and 48 patients with laryngeal/hypopharyngeal cancer. **Results.** The inclusion of video laryngoscopy with AFI in the algorithm for examining patients with chronic diseases of the upper respiratory tract made it possible to significantly improve the diagnostic efficacy of endoscopic examination in patients with premalignant lesions (high grade dysplasia) of the laryngeal mucosa. Video laryngoscopy with AFI was found to achieve higher sensitivity, specificity and accuracy rates than white light video laryngoscopy (87.5, 96.9 and 92.5 vs 50.0, 96.0 and 71.7 %, respectively, $p < 0.05$). The video laryngoscopy with AFI allowed identification of not only pathological changes in the laryngeal and hypopharyngeal mucosa but also their malignant potential, as well as identification of areas for targeted biopsy. In 9 (18.8 %) laryngeal cancer patients, the standard white light video laryngoscopy demonstrated difficulties in the differential diagnosis of laryngeal cancer ($n=4$) and in assessing the extent of laryngeal cancer ($n=5$). In 3 out of 4 diagnostically difficult cases, video laryngoscopy with AFI made it possible to confirm the diagnosis of laryngeal cancer and in 5 cases to accurately determine the extent of hypopharyngeal cancer. **Conclusion.** The addition of standard videolaryngoscopy with a high-tech technique of autofluorescence endoscopy makes it possible to accurately diagnose premalignant and malignant lesions of the larynx and hypopharynx.

Key words: videolaryngoscopy, autofluorescence imaging (AFI), chronic diseases of the larynx and hypopharynx, premalignant lesions, primary cancer of the larynx and hypopharynx.

Актуальность

На долю рака гортани (РГ) приходится порядка 40 % случаев среди злокачественных новообразований опухолей головы и шеи, а также РГ составляет 1 % всех случаев рака в мире [1, 2]. В 2021 г. в Российской Федерации распространенность РГ составила 29,2 на 100 тыс. населения. При этом выявляемость РГ I–II стадии составляет менее половины первичных случаев – 41,6 %, РГ III стадии – 32,9 %, РГ IV стадии – 25,1 %. Рак гортани встречается преимущественно у мужчин в возрасте 40–60 лет [3]. В отношении рака гортаноглотки (РГГ) подобные статистические данные в литературе не приводятся в связи с меньшей встречаемостью, кроме того, обычно данные об уровне заболеваемости РГГ объединяют с показателями злокачественных новообразований, поражающих другие отделы глотки (носоглотка, ротоглотка).

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что большая часть злокачественных новообразований, в том числе и опухоли верхних дыхательных путей, развивается на фоне хронической предопухоловой патологии. В отношении рака гортани и гортаноглотки к группе повышенного онкологического риска можно отнести пациентов

с хроническим гиперпластическим ларингитом (ХГЛ), папилломатозом и дискератозом, данные хронические заболевания в сочетании с диспластическими изменениями high grade, которые ранее стратифицировались как дисплазия II–III степени, составляют группу облигатного предрака [4–6].

Несвоевременная диагностика РГ и РГГ, в том числе обусловленная малосимптомным течением заболевания на ранней стадии либо поздним обращением пациентов, приводит к тому, что на долю распространенных форм этих злокачественных новообразований приходится до 60 % случаев, что обуславливает неблагоприятный прогноз даже в условиях современных методов комбинированного лечения [7, 8]. В нашей стране в 2021 г. показатель одногодичной летальности при РГ составлял 21,8 %, при злокачественных опухолях глотки (C10–13) – 35,8 % [3]. Программ скрининга по РГ и РГГ не разработано, значительно затрудняет раннюю диагностику предраковых процессов и злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки отсутствие до настоящего времени эндоскопической классификации предопухоловых изменений и ранних форм рака данных локализаций.

Одним из важнейших инструментальных методов диагностики патологических изменений гортани является видеоларингоскопия в белом свете (англ. White Light Imaging, WLI) с помощью гибких видеоэндоскопов, в ходе которой можно выявить тот или иной патологический процесс, определить его размеры и границы распространенности, а также произвести забор материала для верификации. Однако эндоскопическая диагностика поражений гортани в последние годы претерпела значительные изменения благодаря внедрению технологии изображения HD-качества, а также различных дополнительных методик визуализации, к которым относятся осмотр в режимах узкого спектра и аутофлуоресценции (англ. Autofluorescence Imaging, AFI). Применение комбинации данных методик позволяет улучшить качество диагностики [9, 10].

В основе AFI-эндоскопии лежит анализ различий между интенсивностью флуоресценции нормальной и патологически измененной слизистой оболочки [11]. Аутофлуоресцентное эндоскопическое исследование позволяет провести сравнительную оценку изменений слизистой оболочки, четко отделить границы неизменной слизистой от патологического процесса. Применение комбинации методов эндоскопического осмотра в WLI и AFI повышает качество диагностики, позволяет провести дифференциальную диагностику, а также прицельно произвести забор биопсийного материала для морфологического исследования [12].

Цель исследования – оценка диагностической эффективности AFI-эндоскопии у больных с предопухолевыми заболеваниями и первичным раком гортани и гортаноглотки.

Материал и методы

В исследование включен 101 пациент с патологией гортани или гортаноглотки, которым требовалась уточняющая эндоскопическая диагностика. В зависимости от диагноза направления пациенты были разделены на 2 группы:

– I группу составили 53 больных с хроническими гиперпластическими процессами гортани и гортаноглотки;

– II группу – 48 больных с диагнозом направления подозрение на рак гортани или гортаноглотки.

В группу больных с хроническими заболеваниями гортани вошли 29 (54,7 %) больных с ХГЛ, 7 (13,2 %) – с сочетанным поражением (ХГЛ и дискератоз), 9 (16,9 %) – с единичными папилломами, 8 (15,1 %) больных с очаговой гиперплазией слизистой оболочки гортаноглотки. II группу составили 40 (83,3 %) пациентов с раком гортани и 8 (16,7 %) – с раком гортаноглотки (РГЛ). Среди пациентов в I группе было 44 (83,0 %) мужчины и 9 (16,1 %) женщин, во II группе – 42 (85,7 %) мужчины и 6 женщин (14,3 %). Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $55,1 \pm 4,9$ года (31–78 лет), из них в возрастном

интервале 31–40 лет в I группе было 10 (18,8 %), во II группе – 7 (14,6 %); 41–50 лет – 16 (30,2 %) и 11 (22,9 %); 51–60 лет – 18 (33,9 %) и 16 (33,3 %); 61–70 лет – 9 (16,9 %) и 12 (25,0 %) пациентов соответственно, в возрасте старше 70 лет – 2 (4,2 %) пациента во II группе.

Эндоскопические исследования проводились с использованием видеобронхоскопов BF260 фирмы Olympus Medical Systems Corp. (Япония) на видеоэндоскопическом комплексе LUCERA с последовательным применением стандартного режима WLI и режима аутофлуоресценции. При стандартной видеоларингоскопии (ВЛС) в белом свете проводили осмотр слизистой оболочки гортани и гортаноглотки, выявляли наличие или отсутствие участков гиперплазии, дискератоза, различных экзофитных образований (папиллома, опухоль), оценивалась воспалительная и/или опухолевая инфильтрация слизистой оболочки, деформация структур гортани, характер слизистой оболочки, выявлялись признаки воспаления (гиперемия, отечность, утолщение слизистой оболочки). При ларингоскопии в режиме AFI определяли интенсивность свечения на нормальной слизистой оболочке и всех патологических участках, выявленных при осмотре. При осмотре в режиме AFI неизменная слизистая оболочка имеет равномерное слабое или средней интенсивности зеленое свечение, патологические участки – умеренное или выраженное сиреневое свечение, анализ его интенсивности позволяет провести дифференциальную диагностику обнаруженных на слизистой оболочке изменений. Биопсийный материал, полученный при ВЛС, подвергался стандартному гистологическому исследованию.

Для статистического анализа полученных данных применялись стандартные методы медико-биологической статистики с использованием пакета программ «Statistica for Windows» (версия 10.0).

Результаты

При стандартной видеоларингоскопии у 53 пациентов, отнесенных к I группе, в 22 (41,5 %) случаях диагностирован/подтвержден ХГЛ, в 4 (7,5 %) – сочетанная хроническая патология (ХГЛ и дискератоз), в 7 (13,2 %) – единичные папилломы. Аналогичная ситуация отмечена при эндоскопическом исследовании у 5 (9,4 %) больных с очаговой гиперплазией слизистой оболочки гортаноглотки. В 15 случаях при стандартной ВЛС у больных I группы возникли диагностические трудности при оценке эндоскопической картины. В частности, при осмотре у 3 (5,6 %) больных с диагнозом направления ХГЛ и дискератоз в очагах дискератоза слизистая оболочка была резко уплотнена, носила бугристый характер, сами очаги были плотно спаяны с подлежащими структурами гортани. У 7 (13,2 %) пациентов с диагнозом направления ХГЛ

при эндоскопии были обнаружены очаги резкого уплотнения и неровной мелкобугристой слизистой оболочки (рис. 1). В 2 (3,7 %) случаях, у больных с диагнозом направления папиллома, последняя была плотно спаяна с подлежащими структурами (рис. 2) и имела очаги инфильтрации. У 3 (3,7 %) пациентов в гортаноглотке слева впервые были выявлены множественные разнокалиберные очаги гиперплазии слизистой оболочки с втяжениями в центре. Эти изменения слизистой оболочки, выявленные у 15 пациентов, не являются характерными для хронических заболеваний гортани и гортаноглотки.

Во II группе (n=48) при стандартной видеоларингоскопии у 39 (81,2 %) пациентов диагноз направления рак гортани или гортаноглотки был подтвержден, при этом полученные диагностические данные, а также оценка распространенности первичной опухоли не вызвали сложности в интерпретации. В 9 (18,8 %) случаях, напротив, отмечены диагностические трудности в оценке результатов эндоскопического исследования. У 4 (8,3 %) больных с диагнозом направления рак гортани затруднения в интерпретации были обусловлены как наличием некротических масс

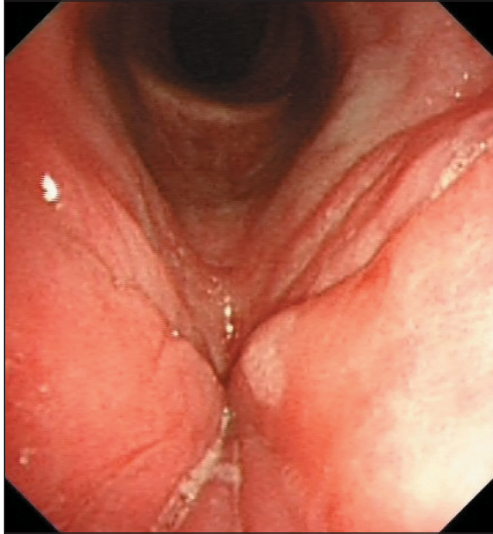


Рис. 1. Пациент С. Эндофото. Видеоларингоскопия в белом свете. Хронический гиперпластический ларингит. Очаги уплотнения и неровной слизистой оболочки. Примечание: эндофото выполнено авторами
 Fig.1. Patient S. Endoscopic image. White-light laryngoscopy. Chronic hyperplastic laryngitis. Areas of thickening and uneven mucous membrane.
 Note: created by the authors



Рис. 2. Пациент К. Эндофото. Видеоларингоскопия в белом свете. Папиллома гортани, плотно спаянная с подлежащими структурами. Примечание: эндофото выполнено авторами
 Fig.2. Patient K. Endoscopic image. White-light laryngoscopy. Laryngeal papilloma, tightly adherent to underlying tissues. Note: created by the authors

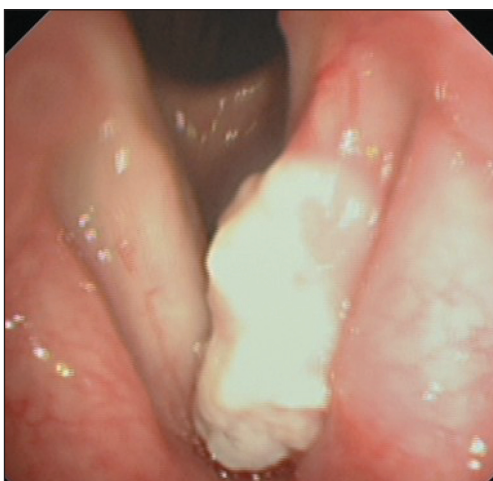


Рис. 3. Пациент У. Эндофото. Видеоларингоскопия в белом свете. Опухоль левой голосовой складки, покрытая некротическими массами. Примечание: эндофото выполнено авторами
 Fig. 3. Patient U. Endoscopic image. White-light laryngoscopy. Tumor of the left vocal fold covered with necrotic masses. Note: created by the authors

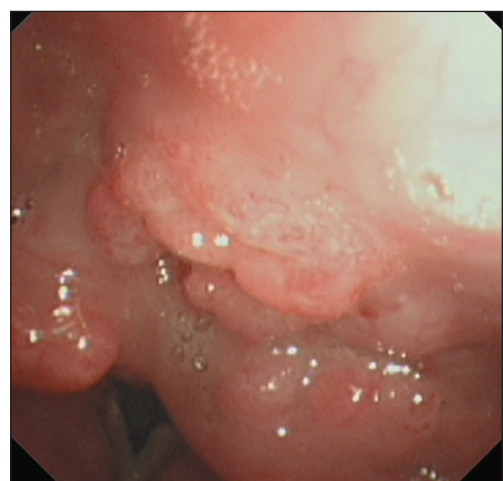


Рис. 4. Пациент Н. Эндофото. Видеоларингоскопия в белом свете. Опухоль гортаноглотки, по данным исследования создается впечатление об обширном распространении. Примечание: эндофото выполнено авторами
 Fig.4. Patient N. Endoscopic image. White-light laryngoscopy. Tumor of the hypopharynx. The tumor appears to be widespread. Note: created by the authors

на поверхности патологического очага (рис. 3), выраженным воспалительным компонентом по периферии патологического участка, так и локализацией опухоли в «трудных» для полноценной визуализации зонах гортани, к которым относятся передняя комиссура, подскладочный отдел. У пациентов с диагнозом направления рак гортано-глотки диагностические затруднения возникли в 5 (10,4 %) случаях при определении распространенности первичной опухоли (рис. 4). Затрудняли визуальную оценку истинных границ опухолевого поражения следующие факторы: деформация и/или воспаление структур гортани и гортаноглотки, наличие очагов папилломатоза, некроза.

Таким образом, при ВЛС в белом свете первичный диагноз неопухоловой патологии подтвержден у 38 (71,7 %) пациентов I группы. В 15 (28,3 %) случаях заподозрены участки малигнизации, что не позволяло сделать однозначное заключение по результатам стандартного эндоскопического исследования в белом свете. Во II группе диагностические трудности возникли у 4 (8,3 %) больных с диагнозом направления рак гортани и у 5 (10,4 %) пациентов с диагнозом направления рак гортаноглотки. При раке гортани затруднения в интерпретации данных при оценке характера первичной патологии были обусловлены как наличием некротических масс на поверхности патологического очага, выраженным воспалительным компонентом по периферии патологического участка, так и локализацией опухоли в «трудных» для полноценной визуализации зонах (передняя комиссура, подскладочный отдел гортани). Диагностические затруднения при раке гортаноглотки возникли при определении истинных границ распространенности первичной опухоли за счет наличия деформации структур органа и/или явлений воспаления, очагов папилломатоза, некроза.

Вторым этапом комплексного эндоскопического обследования был осмотр гортани и гортаноглотки в режиме аутофлуоресценции. При этом у пациентов I группы в 25 (47,1 %) случаях во всех

осмотренных зонах, в том числе и на поверхности патологических изменений, наблюдалось зеленое свечение (рис. 5), в 9 (16,9 %) случаях – слабое сиреневое свечение, что позволило подтвердить диагноз направления и предварительное эндоскопическое заключение после стандартной ВЛС о наличии хронических гиперпластических изменений со стороны слизистой оболочки гортани и гортаноглотки (табл. 1).

У 19 (35,8 %) пациентов с хронической патологией гортани и гортаноглотки отмечено сиреневое свечение более выраженной интенсивности (табл. 1), из них у 4 (7,5 %) пациентов с ХГЛ, у 3 (5,7 %) – при сочетании ХГЛ и дискератоза, у 3 (5,7 %) – с папилломой, у 2 (3,8 %) пациентов с очаговой гиперплазией слизистой оболочки гортаноглотки наблюдалось умеренное сиреневое свечение (n=12, 22,6 %). Выраженное сиреневое свечение зарегистрировано у 7 (13,2 %) больных I группы, из них у 4 (7,5 %) пациентов с ХГЛ, у 3 (5,7 %) – с сочетанным поражением гортани (ХГЛ + дискератоз). Умеренное или выраженное сиреневое свечение на отдельных участках слизистой оболочки при ВЛС в режиме АFI у больных с хронической гиперпластической патологией гортани и гортаноглотки позволяет предположить наличие предопухоловых (диспластических) изменений эпителия (рис. 6), что в дальнейшем подтвердилось при морфологическом исследовании биопсийного материала.

Во II группе у пациентов с диагнозом направления рак гортани или гортаноглотки при АFI-видеоларингоскопии в 39 (81,2 %) случаях, не вызывавших затруднений при стандартной ВЛС, в режиме АFI наблюдалось выраженное сиреневое свечение (табл. 1). Таким образом, у всех больных выявленные патологические изменения имели прямые признаки злокачественной опухоли, были расценены как первичный рак гортани и гортаноглотки, границы которых четко определялись и совпали по данным WLI- и АFI-ларингоскопии. У 9 (18,8 %) пациентов с диагностическими трудностями, возникшими при интерпретации данных

Таблица 1/Table 1

Характеристика выраженности аутофлуоресценции при ВЛС у больных с патологией гортани
Intensity of autofluorescence during video laryngoscopy in patients with laryngeal lesions

| Интенсивность аутофлуоресценции/ Intensity of autofluorescence | Группы больных/Patients | |
|---|---|---|
| | Хронические заболевания гортани/ гортаноглотки (I группа, n=53)/ Chronic laryngeal/Гипопарингеальные заболевания (Group I, n=53) | Рак гортани/ гортаноглотки (II группа, n=48)/ Laryngeal/Гипопарингеальный рак (Group II, n=48) |
| Зеленое свечение/Green | 25 (47,1 %) | 3 (6,3 %) |
| Слабое сиреневое свечение/Mild violet | 9 (16,9 %) | 2 (4,2 %) |
| Умеренное сиреневое свечение/ Medium violet | 12 (22,6 %) | 4 (8,3 %) |
| Выраженное сиреневое свечение/ Intense violet | 7 (13,2 %) | 39 (81,2 %)* |

Примечание: * – значимые различия между сравниваемыми группами (p<0,0001); таблица составлена авторами.

Note: * – significant differences between the groups (p<0,0001); created by the authors.

стандартной ВЛС, анализ результатов осмотра в режиме аутофлуоресценции выполнен в зависимости от локализации первичного процесса. При этом установлено, что из 4 (8,3 %) больных раком гортани в 3 (6,3 %) наблюдениях зафиксировано умеренное сиреневое AFI-свечение, что позволило трактовать выявленные изменения в пользу пер-

вичного рака гортани, в 1 (2,1 %) зарегистрировано слабое сиреневое свечение, что явилось недостаточным условием для установки эндоскопического диагноза рака гортани, диагностические трудности были обусловлены наличием некроза на поверхности опухоли (рис. 7). У 5 (10,4 %) пациентов с раком гортаноглотки при затруднении определения

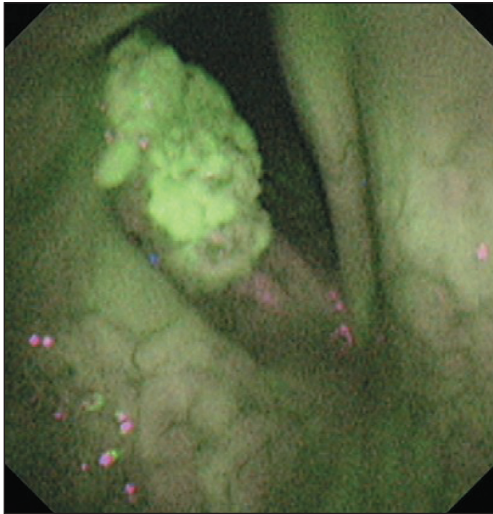


Рис. 5. Пациент К. Эндофото. Видеоларингоскопия в режиме AFI. Папиллома гортани, плотно спаянная с подлежащими структурами. При аутофлуоресценции на поверхности образования определяется зеленое свечение. При гистологическом исследовании биопсийного материала диспластических изменений не выявлено. Примечание: эндофото выполнено авторами

Fig. 5. Patient K. Endoscopic image. Laryngoscopy with AFI. Laryngeal papilloma tightly adherent to the underlying structures. A green light is detected on the surface of the lesion. Histological examination of the biopsy specimen did not reveal any dysplastic changes. Note: created by the authors

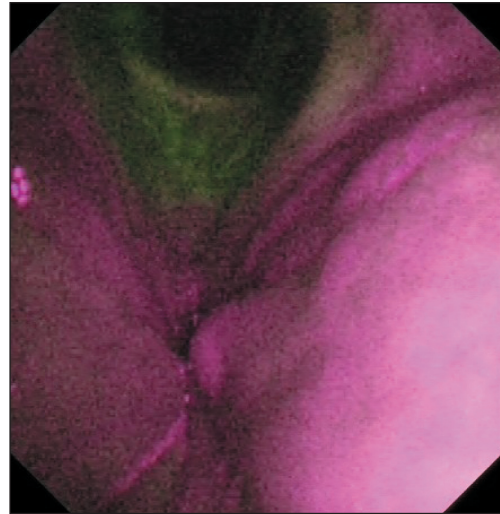


Рис. 6. Пациент С. Эндофото. Видеоларингоскопия в режиме AFI. Хронический гиперпластический ларингит. При аутофлуоресценции слизистой оболочки гортани определяется выраженное сиреневое свечение. При гистологическом исследовании биопсийного материала – дисплазия high grade.

Примечание: эндофото выполнено авторами
Fig. 6. Patient S. Endoscopic image. Laryngoscopy with AFI. Chronic hyperplastic laryngitis. Autofluorescence of the laryngeal mucosa reveals an intense violet fluorescence. Histological examination of biopsy specimen showed high grade dysplasia. Note: created by the authors

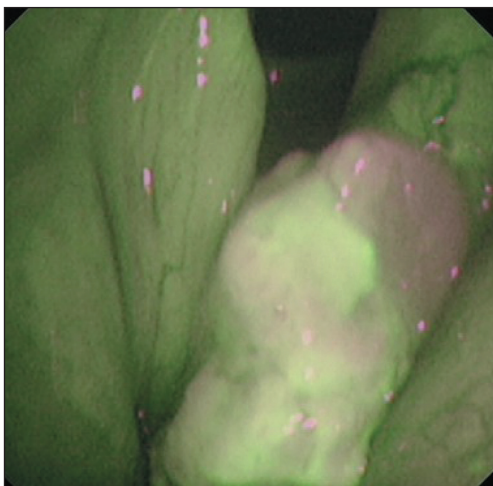


Рис. 7. Пациент У. Эндофото. Видеоларингоскопия в режиме AFI. Опухоль левой голосовой складки, покрытая некротическими массами, за счет которых на поверхности новообразования отсутствует патологическое свечение. Примечание: эндофото выполнено авторами

Fig. 7. Patient U. Endoscopic image. Laryngoscopy with AFI. Tumor of the left vocal fold covered with necrotic masses, due to which there is no pathological light on the surface of the tumor. Note: created by the authors

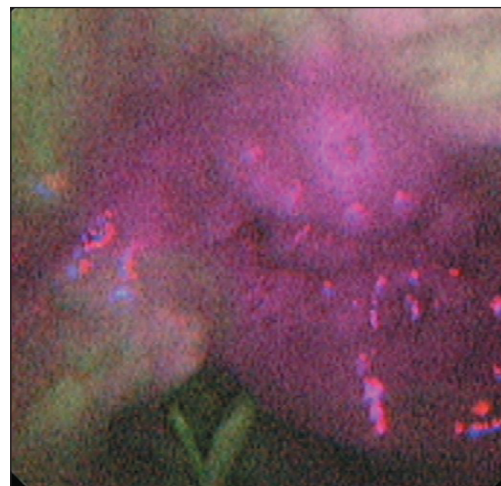


Рис. 8. Пациент Н. Эндофото. Опухоль гортаноглотки. Видеоларингоскопия в режиме AFI, при исследовании определены истинные границы опухолевого процесса. Примечание: эндофото выполнено авторами

Fig. 8. Patient N. Endoscopic image. Tumor of the hypopharynx. Laryngoscopy with AFI reveals the true extent of the tumor. Note: created by the authors

истинных границ опухоли при стандартном эндоскопическом осмотре применение режима AFI во всех случаях позволило четко диагностировать проксимальную и дистальную границы опухолевой инфильтрации по умеренному ($n=1$, 2,1 %) или выраженному ($n=4$, 8,3 %) сиреневому свечению (рис. 8).

При статистическом анализе частоты AFI-симптомов установлено, что выраженное сиреневое свечение значимо чаще наблюдалось при раке гортани или гортаноглотки по сравнению с группой больных с ХЗГ ($p<0,0001$). Полученные данные позволяют утверждать, что выраженное сиреневое свечение при AFI-эндоскопии в комплексе с другими эндоскопическими проявлениями является важным дополнительным признаком, позволяющим сделать однозначное заключение о наличии рака гортани или гортаноглотки.

Пациентам сравниваемых групп по окончании комбинированного эндоскопического обследования выполнялся забор биопсийного материала для морфологического исследования с учетом результатов AFI-видеоларингоскопии, позволившей выбрать наиболее значимые «зоны интереса». В итоге, по данным морфологического анализа у 24 (45,3 %) пациентов I группы подтвержден диагноз хронической гиперпластической патологии гортани и гортаноглотки, в том числе у 12 (22,6 %) больных с ХГЛ, у 6 (11,3 %) – с очаговой гиперплазией слизистой оболочки гортаноглотки, у 5 (9,4 %) – с папилломой и у 1 (1,9 %) больного с ХГЛ и дискератозом. У 29 (54,4 %) больных выявлены предопухолевые изменения слизистой оболочки гортани или гортаноглотки различной степени тяжести: в 8 (15,1 %) случаях диагностирована дисплазия low grade, в 21 (39,6 %) – дисплазия high grade.

При анализе диагностических проявлений дисплазии различной степени тяжести в режиме AFI-видеоларингоскопии установлено, что в 3 из 8 случаев с дисплазией low grade наблюдалось нормальное (зеленое) свечение, в 4/8 – слабое сиреневое свечение, в 1/8 – умеренное сиреневое

свечение. Полученные результаты, вероятнее всего, обусловлены минимальными диспластическими изменениями в ларингеальном эпителии, которые в большинстве наблюдений не вызывали значимых изменений параметров аутофлуоресценции. При диспластических процессах high grade ($n=21$), которые в настоящее время рассматриваются как предрак, в большинстве случаев была зафиксирована аутофлуоресценция большей интенсивности, при этом чаще всего наблюдалось умеренное сиреневое свечение, которое было отмечено у 11/21 больных, выраженное сиреневое свечение зафиксировано у 7/21 пациентов (табл. 2). В 3 случаях при наличии диспластических изменений high grade при ВЛС в режиме AFI выявлено зеленое или слабое сиреневое свечение. Таким образом, дополнительное применение AFI-ларингоскопии позволило диагностировать предраковые изменения слизистой оболочки гортани и гортаноглотки в 18/21 (85,7 %) случаях. Причиной диагностических ошибок при использовании режима AFI в выявлении дисплазии high grade является то обстоятельство, что, по данным наших предыдущих исследований [13], наличие нормальной (зеленое свечение) и малоинтенсивной патологической (слабое сиреневое свечение) аутофлуоресценции может быть обусловлено наличием диспластических изменений умеренной степени тяжести и/или недавно существующих очагов дисплазии эпителия. В итоге показатели диагностической эффективности стандартной ВЛС в белом свете у больных с предраковыми изменениями (дисплазия high grade) слизистой оболочки гортани и гортаноглотки составили: чувствительность – 50,0 %, специфичность – 96,0 %, точность – 71,7 %. Дополнительное применение режима AFI увеличило эти параметры до 85,7 % ($p<0,05$), 96,9 % ($p>0,05$) и 92,5 % ($p<0,05$) соответственно. Следует отметить, что значимые различия между данными режимами ВЛС получены при оценке значения диагностической чувствительности и диагностической точности исследования.

Таблица 2/Table 2

Характер аутофлуоресценции при ВЛС у больных с хроническими заболеваниями гортани/гортаноглотки в зависимости от наличия предопухолевых изменений слизистой оболочки

Intensity of autofluorescence during video laryngoscopy in patients with chronic laryngeal/hypopharyngeal diseases depending on the presence of mucosal premalignant lesions

| Интенсивность аутофлуоресценции/ Intensity of autofluorescence | Без дисплазии/ No dysplasia | Дисплазия low grade/ Low grade dysplasia | Дисплазия high grade/ High grade dysplasia |
|---|--------------------------------|---|---|
| Зеленое свечение/Green | 20 (37,7 %)* | 3 (5,7 %) | 2 (3,7 %) |
| Слабое сиреневое свечение/Mild violet | 4 (7,5 %) | 4 (7,5 %) | 1 (1,9 %) |
| Умеренное сиреневое свечение/ Medium violet | 0 (0 %) | 1 (1,9 %)* | 11 (20,8 %)* |
| Выраженное сиреневое свечение/ Intense violet | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 7 (13,2 %)* |
| Всего /Total | 24 (45,3 %) | 8 (15,1 %) | 21 (39,6 %) |

Примечание: * – значимые различия между сравниваемыми группами ($p<0,0001$); таблица составлена авторами.

Note: * – significant differences between the groups ($p<0,0001$); created by the authors.

При статистическом анализе частоты AFI-симптомов в зависимости от результатов морфологического заключения установлено, что в I группе имеются статистически значимые отличия между подгруппой пациентов без предопухолевых изменений, у которых значимо чаще ($p < 0,0001$) наблюдалось зеленое свечение, и больных с ХЗГ, ассоциированных с дисплазией high grade, у которых в большинстве случаев регистрировалось сиреневое свечение (табл. 2). На следующем этапе мы проанализировали зависимость выраженности предопухолевых изменений от интенсивности патологической аутофлуоресценции. Было установлено, что умеренное и выраженное сиреневое свечение значимо чаще наблюдается у больных с дисплазией high grade ($p < 0,0001$) по сравнению с подгруппой без диспластических изменений. Аналогичная закономерность выявлена при подгрупповом анализе у больных ХЗГ с дисплазией low grade и дисплазией high grade в отношении параметра «выраженное сиреневое свечение» ($p = 0,0455$). При статистическом анализе результатов AFI-видеоларингоскопии в сравниваемых группах также установлено, что выраженное сиреневое свечение значимо чаще наблюдалось у больных раком гортани и гортаноглотки по сравнению с пациентами I группы с хронической гиперпластической патологией ($p < 0,0001$) (табл. 2). Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что наличие выраженного сиреневого свечения при аутофлуоресцентной эндоскопии является достоверным симптомом тяжелых диспластических изменений или злокачественной опухоли в гортани и гортаноглотке, что во всех случаях было подтверждено при морфологическом исследовании материала, полученного при таргетной биопсии.

Обсуждение

В настоящее время эндоскопическое исследование с применением режима аутофлуоресценции достаточно широко применяется в клинической практике при диагностике различных предопухолевых изменений и злокачественных новообразований. Однако это в основном относится к таким нозологиям, как рак бронхо-легочной системы и опухоли желудочно-кишечного тракта [9, 12, 14]. Несмотря на высокую эффективность методики и неудовлетворительные результаты диагностики раннего рака гортани и других отделов верхних дыхательных путей, AFI-видеоларингоскопия применяется редко. Помимо организационных проблем и низкой обеспеченности российских клиник подобным эндоскопическим оборудованием, это во многом связано и с небольшим количеством публикаций, описывающих диагностические преимущества ВЛС в режиме AFI, которые представлены исключительно зарубежными авторами, в отечественной литературе мы не нашли подоб-

ных работ. Так, в метаанализ китайских авторов, опубликованный в 2021 г., были включены результаты только 23 исследований по применению AFI-видеоларингоскопии при предраке и раннем раке гортани [15]. Метаанализ демонстрирует высокую чувствительность ВЛС в режиме AFI, равную 0,91 (95 % ДИ: 0,89–0,93; $\chi^2 = 43,78$, $p = 0,0025$), специфичность – 0,80 (95 % ДИ: 0,77–0,82; $\chi^2 = 130,64$, $p = 0,000$) и диагностическую точность – $0,887 \pm 0,018$. Тогда как аналогичные показатели рутинной ВЛС в белом свете составили 0,74 (95 % ДИ: 0,70–0,77; $\chi^2 = 52,40$, $p = 0,000$), 0,89 (95 % ДИ: 0,87–0,90; $\chi^2 = 299,22$, $p = 0,000$) и $0,767 \pm 0,027$ соответственно.

Нами впервые в отечественной практике показаны преимущества применения AFI-видеоларингоскопии в диагностике рака и предковых изменений слизистой оболочки гортани и гортаноглотки. Включение данной уточняющей методики в алгоритм эндоскопического обследования верхних дыхательных путей также позволило значимо увеличить такие показатели диагностической эффективности, как чувствительность метода – до 85,7 %, точность – до 92,5 %. Как и в метаанализе китайских авторов [15], в полученных нами результатах обращает на себя внимание сопоставимая специфичность методик ВЛС в белом свете и в режиме AFI – 96,0 vs 96,9 %, что, впрочем, вполне ожидаемо для диагностических методик непосредственной визуализации патологических изменений. Кроме того, нами показана высокая информативность таких эндоскопических симптомов при AFI-видеоларингоскопии, как выраженное сиреневое свечение, которое значимо чаще наблюдается при плоскоклеточном раке гортани и гортаноглотки ($p = 0,0000$) и при диспластических изменениях, соответствующих high grade ($p = 0,455$). Полученные данные позволяют рассматривать этот признак в качестве полноценного критерия малигнизации процесса, а также использовать его в комплексе с другими диагностическими данными при отборе больных с хронической патологией гортани и гортаноглотки в группы повышенного онкологического риска.

Сходные результаты получены в немецком проспективном исследовании, которое включало 152 пациента с поражением гортани. Авторы также выполняли аутофлуоресцентную эндоскопию после обычной ВЛС в белом свете, непосредственно перед выполнением эксцизионной биопсии для верификации. Эффективность выявления ранней карциномы гортани и ее предшественников при использовании AFI-технологии показала более высокую чувствительность (98 vs 88 %) и точность (97 vs 90 %) при сопоставимой специфичности (97 vs 93 %) по сравнению со стандартной видеоларингоскопией [16].

Поскольку в нашем исследовании контингент больных составляли пациенты не только с патологией гортани, но и гортаноглотки, мы попытались сопоставить полученные результаты с данными

исследований, в которых применялась аутофлуоресцентная эндоскопия при опухолевой патологии других отделов верхних дыхательных путей. В большинстве публикаций показаны аналогичные результаты. Так, в исследовании D.R. Ingrams et al. при оценке эффективности дифференциальной диагностики при доброкачественных, диспластических и злокачественных изменениях слизистой оболочки полости рта показано, что чувствительность эндоскопических AFI-технологий составила 90 %, специфичность – 91 % и точность – 91 % соответственно [17]. E.P. Koch et al. также показали более высокую чувствительность (97 %) и специфичность (95,8 %) использования AFI-эндоскопии для диагностики патологических состояний ротовой полости и глотки. Положительная прогностическая ценность метода составила 41 %, отрицательная прогностическая ценность – 75–80 % [18]. С другой стороны, по данным X. Luo et al., аутофлуоресценция не была высокоспецифичной при дифференциальной диагностике дисплазии и рака, поскольку потеря флуоресценции наблюдалась в 87,5 % при доброкачественных изменениях слизистой оболочки, что приводило к снижению специфичности методики до 12,5 % [19].

Заключение

Основным эндоскопическим симптомом дисплазии high grade и злокачественного процесса

в гортани и гортаноглотке является выраженное сиреневое свечение, выявляемое в режиме AFI. Комплексная видеоларингоскопия с уточняющей методикой аутофлуоресцентной эндоскопии позволила не только выявить патологические изменения на слизистой оболочке гортани и гортаноглотки, но и определить их злокачественный потенциал, а также определить участки для таргетной биопсии. Показатели диагностической эффективности стандартной ВЛС в диагностике хронических гиперпластических процессов, ассоциированных с предопухолевыми изменениями гортани и гортаноглотки, составили: чувствительность – 50,0 %, специфичность – 96,0 %, точность – 71,7 %, применение аутофлуоресцентной эндоскопии позволило увеличить эти параметры до 87,5, 96,9 и 92,5 % соответственно ($p < 0,05$).

Наглядно показано преимущество применения AFI-видеоларингоскопии в диагностике первичного рака гортани и гортаноглотки. При стандартной ВЛС в белом свете у 9 (18,8 %) больных раком гортани и гортаноглотки отмечены трудности в дифференциальной диагностике рака гортани ($n=4$) и при оценке истинной распространенности рака гортаноглотки ($n=5$). В 3 из 4 диагностически сложных случаев применение режима AFI при комплексной ВЛС позволило подтвердить диагноз рака гортани и в 5 случаях определить истинные границы рака гортаноглотки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 250 с. [*Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 250 p. (in Russian)].
4. Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю. Хронический гиперпластический ларингит как критерий формирования группы риска по раку гортани. *Российская оториноларингология.* 2013; 2(63): 84–9. [*Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Pankova O.V., Menshikov K. Yu. Chronic hyperplastic laryngitis as a criterion for defining groups at high risk of laryngeal cancer. Russian Otorinolaryngology.* 2013; 2(63): 84–9. (in Russian)].
5. Винокурова С.В., Катаргин А.Н. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. *Голова и шея.* 2023; 11(1): 62–73. [*Vinokurova S.V., Katargin A.N. Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. Head and Neck.* 2023; 11 (1): 62–73. (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2023.11.1.62–7.
6. Zidar N., Gale N. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol.* 2022; 16(1): 31–9. doi: 10.1007/s12105-021-01405-6.
7. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., Спивакова И.О., Черемисина О.В., Грибова О.В., Кульбакин Д.Е., Суркова П.В. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; (5): 5–9. [*Choinzonov E.L., Startseva Z.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Cheremisina O.V., Gribova O.V., Kulbakin D.E., Surkova P.V. Local hyperthermia in combined modality treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer. Siberian Journal of Oncology.* 2014; (5): 5–9. (in Russian)].

8. Baird B.J., Sung C.K., Beadle B.M., Divi V. Treatment of early-stage laryngeal cancer: A comparison of treatment options. *Oral Oncol.* 2018; 87: 8–16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.012.
9. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В., Барчук А.С., Щербakov А.М., Мацко Д.Е., Желбунова Е.А., Нефедов А.О., Канаяев С.В., Тарков С.А., Аристидов Н.Ю., Гагуа К.Э. Аутофлуоресцентная бронхоскопия и спектрометрия в диагностике центрального рака легкого. *Вопросы онкологии.* 2011; 57(4): 448–53. [*Bartchuk A.A., Arsenyev A.I., Levchenko Ye.V., Bartchuk A.S., Sherbakov A.M., Matsko D.Ye., Zhelbunova Ye.A., Nefedov A.O., Kanayev S.V., Tarkov S.A., Aristidov N.Yu., Gagua K.E. Use of autofluorescence bronchoscopy and spectrometry in diagnosis of central lung cancer. Problems in Oncology.* 2011; 57(4): 448–53. (in Russian)].
10. Liu Z., Zhang Y., Li Y.P., Ma J., Shi F., Zhao D.F., Li J.M., Zhang Y.Z. Clinical relevance of using autofluorescence bronchoscopy and white light bronchoscopy in different types of airway lesions. *J Cancer Res Ther.* 2016; 12(1): 69–72. doi: 10.4103/0973-1482.147731.
11. Lazim N.M., Kandhro A.H., Menegaldo A., Spinato G., Verro B., Abdullah B. Autofluorescence Image-Guided Endoscopy in the Management of Upper Aerodigestive Tract Tumors. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 20(1): 159. doi: 10.3390/ijerph20010159.
12. van der Heijden E.H., Hoefsloot W., van Hees H.W., Schuurbiens O.C. High definition bronchoscopy: a randomized exploratory study of diagnostic value compared to standard white light bronchoscopy and autofluorescence bronchoscopy. *Respir Res.* 2015; 16(1): 33. doi: 10.1186/s12931-015-0193-7.
13. Былин М.В., Черемисина О.В., Панкова О.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Эффективность комплексной эндоскопической диагностики первичного и первично-множественного рака легкого. *Поволжский онкологический вестник.* 2017; 2(29): 8–15. [*Bylin M.V., Cheremisina O.V., Pankova O.V., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu. Efficacy of comprehensive endoscopic diagnosis of primary and multiple primary lung cancer. Oncology Bulletin of Volga Region.* 2017; 2(29): 8–15. (in Russian)].
14. Falk G.W. Autofluorescence endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2009; 19(2): 209–20. doi: 10.1016/j.giec.2009.02.004.
15. Ge M.W., Ni H.T., Huang J.W., Fan Z.H., Shen H.L. Diagnostic value of autofluorescence laryngoscope in early laryn-

geal carcinoma and precancerous lesions: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021; 35. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102460.

16. *Fostiropoulos K., Arens C., Betz C., Kraft M.* [Noninvasive imaging using autofluorescence endoscopy: Value for the early detection of laryngeal cancer]. *HNO.* 2016 Jan; 64(1): 13–8. doi: 10.1007/s00106-015-0095-5.

17. *Ingrams D.R., Dhingra J.K., Roy K., Perrault D.F. Jr., Bottrill I.D., Kabani S., Rebeiz E.E., Pankratov M.M., Shapshay S.M., Manoharan R., Itzkan I., Feld M.S.* Autofluorescence characteristics of oral mucosa. *Head Neck.* 1997; 19(1): 27–32. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199701)19:1<27::aid-hed5>3.0.co;2-x.

18. *Koch F.P., Kaemmerer P.W., Biestergeld S., Kunkel M., Wagner W.* Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions – A prospective, blinded clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2011; 15: 975–82. doi: 10.1007/s00784-010-0455-1.

19. *Luo X., Xu H., He M., Han Q., Wang H., Sun C., Li J., Jiang L., Zhou Y., Dan H., Feng X., Zeng X., Chen Q.* Accuracy of autofluorescence in diagnosing oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A comparative study with aero-digestive lesions. *Sci Rep.* 2016; 6. doi: 10.1038/srep29943.

Поступила/Received 03.10.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 20.10.2023

Принята к публикации/Accepted 25.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тараскина Ирина Олеговна, врач-эндоскопист поликлинического отделения № 2, Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (г. Новокузнецк, Россия).

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Панкова Ольга Владимировна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3355-7118. Researcher ID (WOS): C-8216-2012. Author ID (Scopus): 6603043604. ORCID: 0000-0002-5510-1808.

Мухамедов Марат Рафкатович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6780-1498. Researcher ID (WOS): D-1152-2012.

Ананина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3697-1111. Researcher ID (WOS): D-8708-2012. Author ID (Scopus): 56366338100. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тараскина Ирина Олеговна: сбор и анализ материала, интерпретация научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Черемисина Ольга Владимировна: разработка концепции и планирование научной работы, анализ и интерпретация научной работы, утверждение публикуемой версии статьи.

Панкова Ольга Владимировна: анализ морфологического фрагмента работы, интерпретация результатов научной работы.

Мухамедов Марат Рафкатович: сбор и анализ материала научной работы, утверждение публикуемой версии статьи.

Ананина Ольга Александровна: интерпретация научной работы, статистическая обработка результатов.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Один из авторов, доктор медицинских наук Черемисина О.В., является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук» (пер. Кооперативный, 5, г. Томск, 634009, Россия), протокол № 9 от 21.09.19.

Информированное согласие

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию данных и фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Irina O. Taraskina, MD, Endoscopist of the Polyclinic Department No. 2, Novokuznetsk branch of Kuzbass Clinical Oncology Center (Novokuznetsk, Russia).

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Olga V. Pankova, DSc, Senior Researcher of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8216-2012. Author ID (Scopus): 6603043604. ORCID: 0000-0002-5510-1808.

Marat R. Mukhamedov, MD, DSc, Leading Researcher of the Department of Head and Neck Cancer, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1152-2012.

Olga A. Ananina, MD, PhD, Senior Researcher of the Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8708-2012. Author ID (Scopus): 56366338100. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Irina O. Taraskina: data collection, analysis and interpretation, writing of the manuscript.

Olga V. Cheremisina: study conception, analysis and interpretation.

Olga V. Pankova: morphological analysis, interpretation of study results.

Marat R. Mukhamedov: data collection and analysis

Olga A. Ananina: study interpretation, statistical data analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Dr. O.V. Cheremisina is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk NRMC (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 09 dated September 21, 2019.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data and photographs in medical journal.