

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
ИМЕНИ А.В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Вердиханов Наджибулла Исмаилович

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРОТИДНЫХ ПАРААНГИОМ

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА
2024

Диссертационная работа выполнена на базе отделения хирургии сосудов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель — доктор медицинских наук **Чупин Андрей Валерьевич**

Официальный оппоненты:

Аракелян Валерий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом хирургии артериальной патологии ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ;

Матюшкин Андрей Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета ФGAOY BO «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Ведущая организация: государственный научный центр Российской Федерации – федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 г. в ____ : ____ на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, дом 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ и на сайте <https://www.vishnevskogo.ru>

Дата рассылки автореферата: « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета — доктор медицинских наук
Сапелкин Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Каротидная параганглиома (каротидная хемодектома) – редкая нейроэндокринная опухоль, развивающаяся из параганглионарных клеток каротидного тельца [Darouassi Y. et al., 2017; Pellitteri P.K. et al., 2004; Wernick B.D. et al., 2021]. Каротидная параганглиома, инкорпорируя жизненно важные нейроваскулярные структуры шеи, значительно вмешивается в и без того опасную с хирургической точки зрения анатомию сонного треугольника, парафарингеального пространства и основания черепа. Опасная близость этой опухоли к главным артериальным магистралям шеи и черепным нервам, а также их вовлечение в опухолевый процесс обуславливают высокий риск развития периоперационных нейроваскулярных осложнений. Опыт ведущих медицинских научных центров показывает, что повреждение черепных нервов происходит вследствие 15-50% хирургических вмешательств, направленных на радикальное удаление каротидной параганглиомы [Матякин Е.Г. с соавт., 2005; Davila V.J. et al., 2016; Kim G.Y. et al., 2017; Robertson V. et al., 2019; Zhang W. et al., 2021]. Средняя частота повреждения черепных нервов в результате хирургического лечения каротидных параганглиом составляет 25,4% [Robertson V. et al., 2019]. Страдания пациентам после избавления от каротидной параганглиомы преимущественно причиняет дисфункция подъязычного, блуждающего и языкоглоточного нервов [Robertson V. et al., 2019]. Катастрофические последствия этих осложнений, приводящие к нарушению артикуляции речи, затруднениям при пережевывании пищи, расстройствам голосообразования и нарушению акта глотания, значительно ухудшают качество жизни пациентов.

Каротидная параганглиома, помимо всего прочего, получает обильное кровоснабжение из бассейна наружной сонной артерии (НСА) [Robertson V. et al., 2019; Shiba S. et al., 2020]. Гиперваскулярный характер новообразования и его интимное расположение по отношению к каротидной бифуркации существенно повышают риск развития обильной интраоперационной кровопотери со всеми вытекающими отсюда грозными последствиями. Такое непростое окружение каротидной параганглиомы превращает ее радикальное удаление в

трудновыполнимую хирургическую задачу, требующую максимально оригинальных подходов для своего решения.

Таким образом, резюмируя всё вышеизложенное, с уверенностью можно утверждать, что особую важность имеют определение и глубокое изучение кардинальных предикторов нейроваскулярных и геморрагических осложнений хирургического лечения каротидных параганглиом.

Вместе с тем широкому и всестороннему изучению заболевания препятствует её малая распространенность. Особенно это актуально по отношению к онкологическим аспектам болезни и биологическому поведению опухоли каротидного тельца. Каротидная параганглиома относится к орфанным заболеваниям. Её распространенность колеблется в пределах 1:30000 – 1:100000 [Davila V.J., 2016; Lamblin E. et al., 2016]. При этом метастатическая болезнь у пациентов с каротидной параганглиомой развивается в 6% случаев [Lee J.H. et al., 2002; Moskovic D.J. et al., 2010; Sethi R.V. et al., 2013]. Наряду с этим в 2017 году произошла смена парадигмы относительно агрессивности параганглиом. В настоящее время все экстра-адrenalовые параганглиомы рассматриваются Международным агентством по изучению рака как злокачественные опухоли с варибельным потенциалом метастазирования [Guilmette J. et al., 2019; Mete O. et al., 2022]. Это обусловлено отсутствием патогистологических и иммуногистохимических особенностей параганглиом, позволяющих определить степень их злокачественности [Gu G. et al., 2020; Mediouni A. et al., 2014; Pellitteri P.K. et al., 2004]. К тому же прогноз выживаемости при развитии отдаленных метастазов неблагоприятный (5-летняя общая выживаемость составляет 11,8% — 41,4%) [Lee J.H. et al., 2002; Sethi R.V. et al., 2013]. Рецидивирование каротидной параганглиомы наравне с её метастазированием является признаком агрессивного течения заболевания. Распространенность местного рецидива за 10-летний период наблюдения у пациентов после радикального удаления каротидной параганглиомы составляет приблизительно 9% [Contrera K.J. et al., 2020]. При этом как возобновление опухолевого роста в месте ранее удаленной параганглиомы, так и возникновение метакронных новообразований в других параганглионарных тканях и органах ассоциированы с высоким риском развития метастазов и неблагоприятным прогнозом общей выживаемости [Cui Y. et al., 2021]. Тем не менее к настоящему времени не разработаны надежные инструменты прогнозирования биологического поведения параганглиом головы и шеи [Mete O. et

al., 2022]. До сих пор достоверно не определены прогностические биомаркеры рецидивирующего и метастатического течения заболевания у пациентов с каротидной параганглиомой [Chapman D.B. *et al.*, 2010; Gu G. *et al.*, 2020; Zhang W. *et al.*, 2021]. Это указывает на необходимость установления критериев, позволяющих определить пациентов, относящихся к группе высокого риска в отношении развития рецидива заболевания и/или развития метастатической болезни. Нерешенным остается вопрос разработки оптимального алгоритма наблюдения за пациентами после хирургического лечения каротидной параганглиомы.

Степень научной разработанности темы диссертации

W.R. Shamblin *et al.* разработали в 1971 г. топографо-анатомическую классификацию каротидных параганглиом, в основу которой легла степень вовлеченности сонных артерий в опухолевый процесс. Эта классификация активно используется во всем мире в качестве модели стратификации риска повреждения каротидной бифуркации и её основных ветвей во время хирургического удаления каротидной параганглиомы [Robertson V. *et al.*, 2019]. А.А. Шубин в 2003 г. в диссертационной работе заключил, что если длина тесного соприкосновения каротидной параганглиомы с внутренней сонной артерией (ВСА) превышает 3 см, то значительно возрастает риск интраоперационной травмы стенки ВСА. А.Н. Power *et al.* с помощью унивариантного логистического регрессионного анализа определили в 2012 г., что прогрессирование класса каротидной параганглиомы по Shamblin, а также увеличение объёма опухоли приводят к возрастанию риска повреждения черепных нервов во время удаления каротидной параганглиомы. Вместе с тем было показано, что более высокому классу опухоли по Shamblin соответствует более объёмная интраоперационная кровопотеря. G.Y. Kim *et al.* в 2017 г. обнаружили достоверную отрицательную корреляцию между расстоянием от верхнего полюса опухоли до основания черепа (РДОЧ) и объёмом интраоперационной кровопотери, а также вероятностью повреждения черепного нерва. Одновременно было показано, что включение объёма опухоли и РДОЧ в логистическую регрессионную модель в качестве предикторов в дополнение к классу каротидной параганглиомы по Shamblin позволяет лучше прогнозировать развитие периоперационных невровазкулярных и геморрагических осложнений. При этом известно, что степень инвазии каротидной

параганглиомы в стенку ВСА не всегда соотносится с размерами каротидной параганглиомы [*Luna-Ortiz K. et al., 2006*]. Сохраняется неясность относительно того, в какой мере периоперационные невровазкулярные и геморрагические осложнения обусловлены именно размерными параметрами и макроанатомическими характеристиками каротидной параганглиомы. К тому же существующие в настоящее время модели стратификации хирургического риска не обладают высокой прогностической мощностью.

В 2005 г. Е.Г. Матякин и В.Н. Дан с соавт. представили медицинскому сообществу монументальный труд, опубликованный в виде монографии «Параганглиомы шеи (хемодектомы)». В этой работе был проанализирован крупнейший в мире на тот момент времени совокупный опыт хирургического лечения пациентов с параганглиомами шеи в Институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН и Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН. Этот уникальный для своего времени научный труд служит прочным фундаментом для дальнейших исследований в области диагностики и лечения параганглиом шеи.

Знания о предикторах метастазирования и рецидивирования каротидной параганглиомы крайне ограничены и отчасти противоречивы. Подавляющее большинство научных публикаций, посвященных метастатическому и/или рецидивирующему течению заболевания у пациентов с каротидной параганглиомой, представляют собой сообщения об отдельном клиническом наблюдении или о небольшой серии клинических наблюдений. Прогностические факторы метастазирования каротидной параганглиомы анализировались только в двух ретроспективных исследованиях, которые были выполнены G. Gu et al. (2020 г.) и W. Zhang et al. (2021 г.). А в 2020 г. K.J. Contrera et al. опубликовали единственную в мире работу, посвященную анализу факторов риска рецидива параганглиом головы и шеи. В качестве прогностических биомаркеров рецидива и/или метастазирования каротидных параганглиом рассматриваются молодой возраст манифестации заболевания, положительный семейный анамнез, мультифокальный характер заболевания, III тип каротидной параганглиомы по классификации W.R. Shamblin, большой объём опухоли и её инвазивный рост, а также мутации гена SDHB [*Boedeker C.C. et al., 2007; Chapman D.B. et al., 2010; Gu G. et al., 2020; Zhang W. et al., 2021*]. В вышеуказанных трех исследованиях [*Contrera K.J. et al., 2020; Gu G. et al., 2020; Zhang W. et al., 2021*] однозначные ответы относительно предикторов агрессивности

каротидной параганглиомы не были получены в связи с крайней редкостью рецидивов и метастазов каротидных параганглиом. Возможности световой микроскопии и иммуногистохимии не позволяют отличить метастатическую параганглиому от неметастатической. До сих пор не разработаны клинические рекомендации с высоким уровнем доказательности по ведению пациентов, у которых была обнаружена каротидная параганглиома, а также отсутствуют надежные практические руководства по наблюдению за этими пациентами.

Цель исследования

Улучшение качества хирургической помощи пациентам с каротидной параганглиомой за счет повышения эффективности предотвращения периоперационных невровазкулярных и геморрагических осложнений, а также разработка надежных инструментов прогнозирования биологического поведения каротидных параганглиом.

Задачи исследования

1. Оценить периоперационные результаты хирургического лечения каротидных параганглиом.
2. Определить кардинальные предикторы невровазкулярных и геморрагических осложнений хирургического лечения каротидных параганглиом.
3. Оценить отдаленные результаты хирургического лечения каротидных параганглиом.
4. Определить ключевые предикторы рецидивирующего и метастатического течения заболевания.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 90 страницах машинописного текста и содержит 17 рисунков и 11 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 107 источников, в том числе 16 отечественных и 91 зарубежных источников.

Научная новизна

В диссертационной работе осуществлен всесторонний анализ большого одноцентрового материала по хирургическому лечению пациентов с каротидной параганглиомой с позиции современных знаний об этом орфанном заболевании. Разработаны новые знания о предикторах нейроваскулярных и геморрагических осложнений хирургического лечения каротидных параганглиом. Определена значимость размерных параметров и макроанатомических характеристик каротидной параганглиомы в развитии периоперационных осложнений. Кроме того, установлена роль инвазивного роста каротидной параганглиомы как одной из ведущих причин интраоперационной травмы стенки каротидной бифуркации и/или ВСА. Определены ключевые предикторы рецидива и/или метастазирования каротидной параганглиомы. На основании полученных результатов предложен оптимальный алгоритм наблюдения за пациентами после хирургического лечения каротидной параганглиомы.

Теоретическая и практическая значимость

В диссертационной работе определены основные параметры каротидной параганглиомы, имеющие большое значение в прогнозировании нейроваскулярных и геморрагических осложнений при хирургическом лечении каротидных параганглиом. Доказана необходимость долгосрочного динамического послеоперационного наблюдения за пациентами с каротидной параганглиомой III типа по Shamblin и/или мультифокальным характером заболевания. Разработан оптимальный алгоритм предоперационного обследования и дальнейшего послеоперационного наблюдения для пациентов с каротидной параганглиомой III типа по Shamblin и/или мультифокальным характером заболевания. Установлен ключевой предиктор метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы. Новые знания, полученные в результате диссертационной работы, открывают новые ориентиры для дальнейших исследований в области хирургии и биологии каротидных параганглиом.

Положения, выносимые на защиту

1. Объем каротидной параганглиомы является достоверным предиктором (с положительной линейной связью) периоперационных геморрагических осложнений и послеоперационной дисфункции черепных нервов при хирургическом лечении каротидных параганглиом.
2. Расстояние от верхнего полюса каротидной параганглиомы до основания черепа является достоверным предиктором (с отрицательной линейной связью) послеоперационной дисфункции черепных нервов при хирургическом лечении каротидных параганглиом.
3. Наличие у пациента каротидной параганглиомы III типа по Shamblin является достоверным предиктором метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы.

Апробация результатов

Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях:

1. Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии» (г. Москва, 26 марта 2022 г.)
2. XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (г. Москва, с 20 по 23 ноября 2022 г.)
3. Вторая Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии» (г. Москва, 31 марта – 1 апреля 2023 г.)
4. European Conference on Embolotherapy (г. Валенсия, Испания, 21–24 июня 2023 г.)

Дизайн и методы исследования

Диссертационная работа состоит из двух исследований:

1. Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование периоперационных результатов хирургического лечения каротидных параганглиом с прогностической аналитикой, направленной на определение значимых предикторов периоперационных нейроваскулярных и геморрагических осложнений.

2. Амбиспективное одноцентровое обсервационное аналитическое исследование с ретроспективным выявлением у пациентов предполагаемых предикторов рецидива и/или метастазирования каротидной параганглиомы и проспективным поиском исхода болезни — метастазирование/рецидив каротидной параганглиомы.

В первое (ретроспективное) исследование включены пациенты с каротидной параганглиомой, которым была оказана стационарная медицинская помощь в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ в период времени с 2011 г. по 2021 г. Обязательным условием для включения в исследование также было наличие предоперационных КТ- и/или МР-изображений опухолей, позволяющих адекватно оценить размерные параметры и топографическую анатомию каротидных параганглиом. Критерием исключения являлось повторное хирургическое вмешательство из-за рецидива каротидной параганглиомы или ранее проведенной циторедуктивной операции. В качестве предикторов периоперационных нейроваскулярных и геморрагических осложнений рассматривались объём опухоли, расстояние от верхнего полюса опухоли до основания черепа и класс каротидной параганглиомы по Shamblin. Объём каротидной параганглиомы вычисляли по формуле для расчета объёма эллипсоида:

$$V = \frac{4}{3} \pi abc,$$

где a , b и c – это полуоси эллипсоида (каротидной параганглиомы). Первичными конечными точками исследования являлись смерть пациента, инсульт/ТИА и дисфункция черепного нерва в течение 30 дней с момента хирургического вмешательства.

Потенциальными участниками второго (амбиспективного) исследования являлись все пациенты, включенные в первое (ретроспективное) исследование. Критериями исключения из второго (амбиспективного) исследования были отказ пациента от участия в исследовании, беременность, повышенная чувствительность к йодсодержащим рентгеноконтрастным средствам, хроническая болезнь почек. Первичными конечными точками второго исследования являлись смерть пациента и метастаз каротидной параганглиомы/рецидив заболевания (комбинированная конечная точка). Вторичная конечная точка исследования – стеноз > 50% вплоть до окклюзии реконструированной при удалении каротидной параганглиомы сонной

артерии. Всем пациентам во втором исследовании с целью выявления регионарных и/или отдаленных метастазов каротидной параганглиомы, а также рецидива заболевания выполнялись КТ всего тела с внутривенным контрастированием в позднюю артериальную фазу, УЗИ мягких тканей шеи и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветовым доплеровским картированием кровотока. При обнаружении диссеминированной метастатической болезни пациенты направлялись на ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -DOPA или ^{18}F -ФДГ для верификации диагноза. В качестве предикторов метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы рассматривались манифестация заболевания в молодом возрасте (возраст пациента < 40 лет), положительный семейный анамнез, мультифокальный характер болезни, III тип каротидной параганглиомы по Shamblin, а также реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА.

КТ всего тела в позднюю артериальную фазу контрастирования (single-bolus single-pass whole body CT protocol) выполнялась на 64- и 128-срезовых аппаратах Philips Ingenuity CT (Koninklijke Philips N.V., Амстердам, Нидерланды) с использованием инжектора OptiVantage (Guerbet Group Company, Париж, Франция). Верхняя граница зоны сканирования соответствовала наивысшей точке свода черепа. Нижняя граница зоны сканирования соответствовала середине бедренных костей. Вначале выполнялась нативная КТ головного мозга. Внутривенное контрастирование проводилось с помощью 90-120 мл йодсодержащего рентгеноконтрастного средства Ультравист 370 (Bayer AG, Лейпциг, Германия) со скоростью введения 3-3,5 мл/с. Затем следовало введение 20-30 мл физиологического раствора со скоростью 4 мл/с. Локатор для отслеживания болюса (bolus tracking) устанавливали на грудной части нисходящей аорты. Для получения изображений в позднюю артериальную фазу контрастирования сканирование начинали через 10 сек. после достижения порогового значения плотности аорты (Threshold trigger) 150 HU. Толщина среза сканирования составляла 0,5 мм. Сканирование выполнялось в краниокаудальном направлении.

Статистический анализ выполнялся с помощью IBM SPSS Statistics 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Различия, тренды и закономерности, обнаруженные по результатам статистических тестов, признавались статистически значимыми (достоверными) при $p < 0,05$.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Предоперационная характеристика клинических наблюдений

В диссертационную работу включены 53 пациента, у которых в ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ с января 2011 г. по декабрь 2021 г. были выполнены 55 хирургических вмешательств и удалены 58 опухолей. Один пациент (2%) с каротидной параганглиомой III типа по классификации Shamblin был направлен в онкологический центр без хирургического вмешательства ввиду метастатического поражения легких и костей. У 10 пациентов (19%) были обнаружены параганглиомы шеи с билатеральной локализацией. У 3 пациентов (6%) оперативное вмешательство на шее было выполнено с обеих сторон последовательно, через определенный промежуток времени. У 3 пациентов (6%) за одну хирургическую операцию были удалены сразу 2 ипсилатеральные параганглиомы.

Среди рассматриваемых 53 пациентов были 40 женщин (75%) и 13 мужчин (25%). Средний возраст пациентов на момент выполнения хирургического вмешательства составил $46,5 \pm 13,5$ лет (размах 19-79 лет).

Частота предоперационных симптомов, обусловленных наличием каротидной параганглиомы, представлена в **Табл. 1**.

Таблица 1 – Предоперационные симптомы

Симптом	n (%)
Асимптомное объемное образование шеи	47 (85%)
<i>Симптомное объемное образование шеи</i>	6 (11%)
дисфагия	2 (4%)
боль в области образования	2 (4%)
боль в нижней челюсти	1 (2%)
синдром Горнера	1 (2%)
Головная боль	3 (5%)
Головокружение	3 (5%)
Ухудшение слуха	1 (2%)

Подавляющее большинство анализируемых пациентов с каротидной параганглиомой имели спорадический вариант болезни (90%, $n = 48$). Десять процентов пациентов (10%, $n = 5$) имели положительный семейный анамнез по параганглионарным новообразованиям. Необходимо отметить, что 3 из 5 пациентов с семейным вариантом болезни имели параганглиомы шеи с билатеральной локализацией.

Размерные параметры каротидных параганглиом и стратификация в соответствии с классификацией по Shamblin представлены в **Табл. 2**.

Таблица 2 – Предоперационная характеристика каротидных параганглиом

Переменная	Значение
Объем опухоли, см ³ <i>медиана и МКР</i>	14,8 (8,1 – 24,5)
Расстояние от верхнего полюса опухоли до основания черепа, см <i>среднее ± СО</i>	4,1 ± 1,4
Shamblin I n, %	n = 19 34,5%
Shamblin II n, %	n = 33 60%
Shamblin III n, %	n = 3 5,5%

Каротидные параганглиомы II и III типов по Shamblin были достоверно больше по объему, чем каротидные параганглиомы I типа ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно). Однако между каротидными параганглиомами II и III типов не было статистически значимого различия в объеме опухоли ($p = 0,338$). Достоверных различий в РДОЧ между тремя типами каротидных параганглиом по Shamblin также не было обнаружено (p -критерий с поправкой Бонферрони $> 0,05$).

Интраоперационные результаты

Среднее время хирургической операции, направленной на удаление каротидной параганглиомы, составило $108,8 \pm 43,8$ минут (размах 35-205 минут). Медиана объема интраоперационной кровопотери равнялась 200 мл (МКР 50-400 мл; размах 20-1000

мл). Наружная сонная артерия была резецирована в 44% (n = 24) хирургических вмешательств. Удаление каротидной параганглиомы потребовало хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА в 16% (n = 9) случаев (**Табл. 3**).

Таблица 3 – Хирургическая реконструкция сонных артерий

Вид реконструкции	n и/или %	
Резекция каротидной бифуркации с протезированием ОСА и ВСА сосудистым протезом из ПТФЭ	4	16%
Резекция каротидной бифуркации с анастомозом по типу «конец-в-конец» между ОСА и ВСА	2	
Первичная реконструкция ВСА боковым швом	2	
Аутоартериальная пластика каротидной бифуркации и устья ВСА аутогенной заплатой из НСА по типу «откидного клапана кармана»	1	
Резекция наружной сонной артерии	24 (44%)	

Повреждение черепного нерва было установлено интраоперационно в 11% (n = 6) хирургических вмешательств. Блуждающий нерв был поврежден в 3 случаях. Подъязычный нерв был также поврежден в 3 случаях. Все вышеуказанные случаи повреждения черепного нерва носили вынужденный характер, так как в этих случаях поврежденные нервы были полностью инкорпорированы в опухоль.

В 54 случаях из 55 анализируемых операций было выполнено радикальное хирургическое вмешательство в абластичных условиях. Только в 1 случае была выполнена циторедуктивная операция ввиду очень сильной спаянности опухоли с терминальным отделом экстракраниальной ВСА.

Послеоперационные результаты

30-дневная частота дисфункции черепных нервов после хирургического вмешательства составила 60% (**Табл. 4**). Тридцать шесть процентов (n = 20) операций были осложнены множественной кранионейропатией. Послеоперационная дисфункция черепных нервов носила постоянный характер только в случаях интраоперационного пересечения нерва.

Таблица 4 – Частота дисфункции черепных нервов в течение 30 дней с момента хирургического вмешательства

Поврежденный нерв	n (%)
Подъязычный нерв	21 (38%)
Блуждающий нерв	13 (24%)
Языкоглоточный нерв	11 (20%)
Симпатические нервы шеи (синдром Горнера)	12 (22%)
Верхний гортанный нерв	6 (11%)
Краевая мандибулярная ветвь лицевого нерва	6 (11%)
Частота дисфункции черепных нервов в течение 30 дней с момента хирургического вмешательства	60%

В настоящем исследовании 30-дневная частота инсульта/ТИА вследствие удаления каротидной параганглиомы составила 1,8%. А 30-дневная летальность после хирургического вмешательства составила 0%.

В одном клиническом наблюдении (женщина 48 лет) в раннем послеоперационном периоде после радикального удаления каротидной параганглиомы III типа по Shamblin en bloc с резекцией каротидной бифуркации и протезированием ОСА и ВСА сосудистым протезом из ПТФЭ произошла асимптомная окклюзия зоны артериальной реконструкции. Патогистологическое исследование операционного материала установило у этого пациента метастатическое поражение регионарного шейного лимфатического узла.

Прогностическая аналитика периоперационных результатов

Для определения силы и характера взаимоотношений между объемом каротидной параганглиомы (предиктор) и объемом интраоперационной кровопотери (зависимая переменная) был выполнен простой линейный регрессионный анализ. Регрессионный анализ выявил статистически значимую положительную линейную взаимосвязь ($p < 0,001$) между этими двумя переменными с приемлемой прогностической мощностью регрессионной модели ($R^2 = 0,368$). Математическое выражение линии тренда: $y = 76,95 + 9,22x$, где x – это объем опухоли, а y – объем интраоперационной кровопотери (Рис. 1).

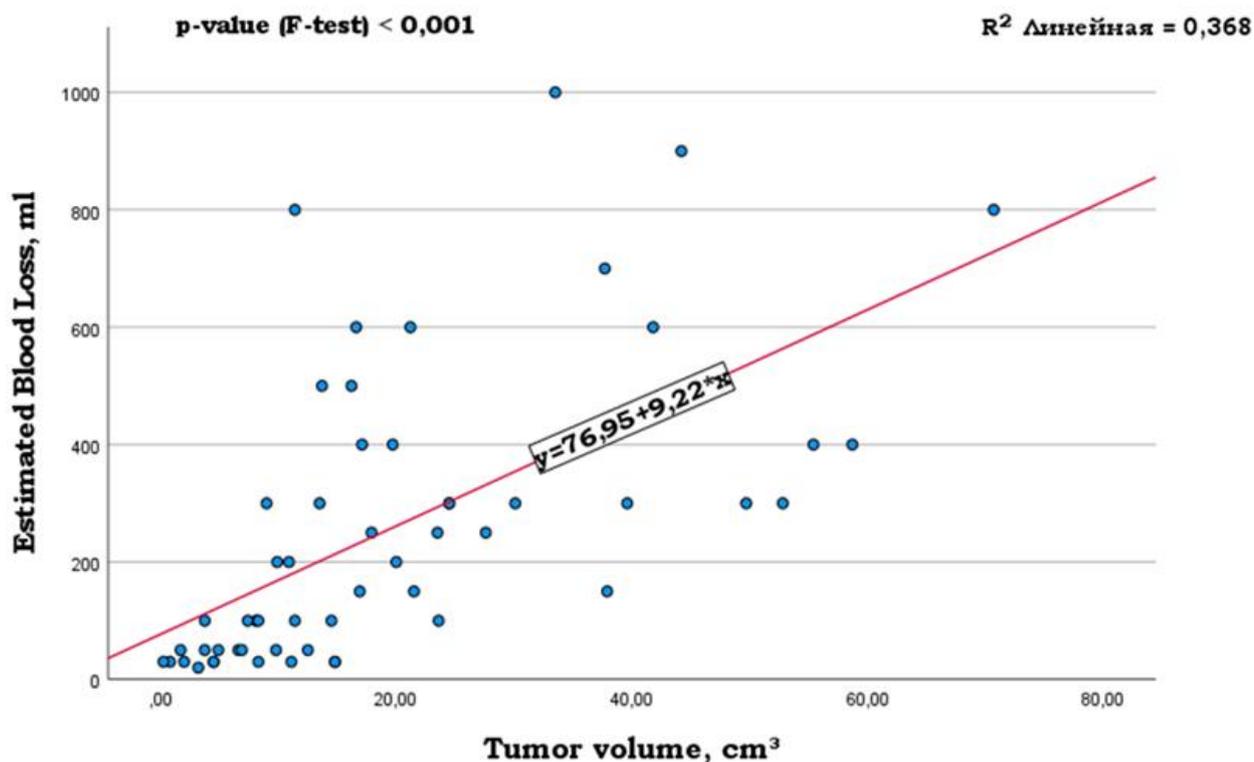


Рисунок 1 – Диаграмма рассеяния демонстрирует достоверную положительную линейную связь между объемом опухоли (tumor volume) и объемом интраоперационной кровопотери (estimated blood loss) с приемлемой прогностической мощностью регрессионной модели.

Простой линейный регрессионный анализ установил достоверную ($p < 0,001$) отрицательную линейную взаимосвязь между расстоянием от верхнего полюса опухоли до основания черепа (РДОЧ; предиктор) и количеством поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства (зависимая переменная) с небольшой прогностической мощностью регрессионной модели ($R^2 = 0,225$). Уравнение линии тренда, отражающее эту взаимосвязь и вычисленное по методу наименьших квадратов (МНК): $Y_{\text{МНК модель}} = 3,11 - 0,45 \times \text{РДОЧ}$. Для минимизации искажающего эффекта статистического шума, обусловленного наличием выбросов в регрессионной модели, и повышения прогностической мощности регрессионной модели уравнение линии тренда дополнительно определили с помощью робастного метода линейного регрессионного анализа (оценочная функция Тейла-Сена): $Y_{\text{Theil-Sen model}} = 2,17 - 0,29 \times \text{РДОЧ}$ (Рис. 2).

Простой линейный регрессионный анализ не обнаружил статистически значимую взаимосвязь между РДОЧ и объемом интраоперационной кровопотери ($p = 0,246$). Вместе с тем простой линейный регрессионный анализ выявил достоверную

положительную линейную связь ($y = 0,71 + 0,03x$; $p = 0,01$) между объемом опухоли (предиктор) и количеством поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства (переменная ответа), однако прогностическая мощность этой регрессионной модели оказалась очень низкой ($R^2 = 0,118$).

С целью определения характера влияния класса каротидной параганглиомы по Shamblin на объем интраоперационной кровопотери и количество поврежденных черепных нервов вследствие хирургической операции, направленной на радикальное удаление каротидной параганглиомы, был использован критерий Краскела-Уоллиса с последующими парными сравнениями с помощью U -критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

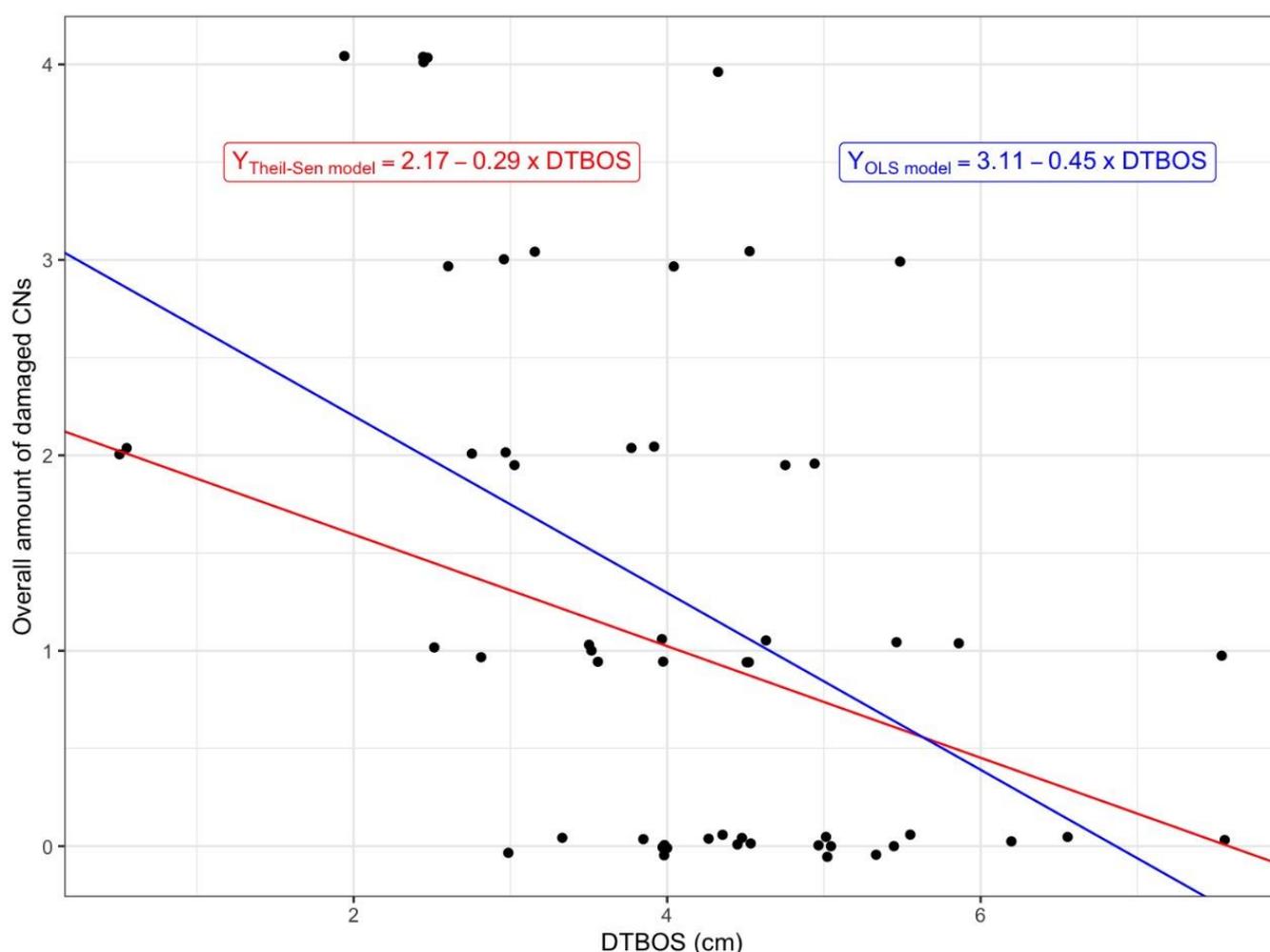


Рисунок 2 – Диаграмма рассеяния демонстрирует статистически значимую отрицательную линейную связь между расстоянием от верхнего полюса опухоли до основания черепа (РДОЧ = DTBOS = distance from the superior pole of carotid body tumor to the base of skull) и количеством поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства (overall amount of damaged CNs; CNs – cranial nerves). OLS = ordinary least squares = метод наименьших квадратов = МНК.

Объем интраоперационной кровопотери при радикальном удалении каротидных параганглиом II и III типов по Shamblin был достоверно больше, чем при радикальном удалении каротидных параганглиом I типа ($p < 0,001$ и $p = 0,011$ соответственно). При этом достоверных различий в объеме интраоперационной кровопотери при удалении каротидных параганглиом II и III типов не было обнаружено ($p = 0,760$; **Рис. 3**).

Количество поврежденных черепных нервов в результате хирургического удаления каротидных параганглиом III типа по Shamblin было достоверно больше, чем при удалении каротидных параганглиом II и I типов ($p = 0,036$ без поправки Бонферрони и $p = 0,018$ с поправкой Бонферрони соответственно). Вместе с тем количество поврежденных черепных нервов при удалении каротидных параганглиом II типа статистически значимо не отличалось ($p = 0,387$ с поправкой Бонферрони) от количества поврежденных черепных нервов при удалении каротидных параганглиом I типа (**Рис. 4**).

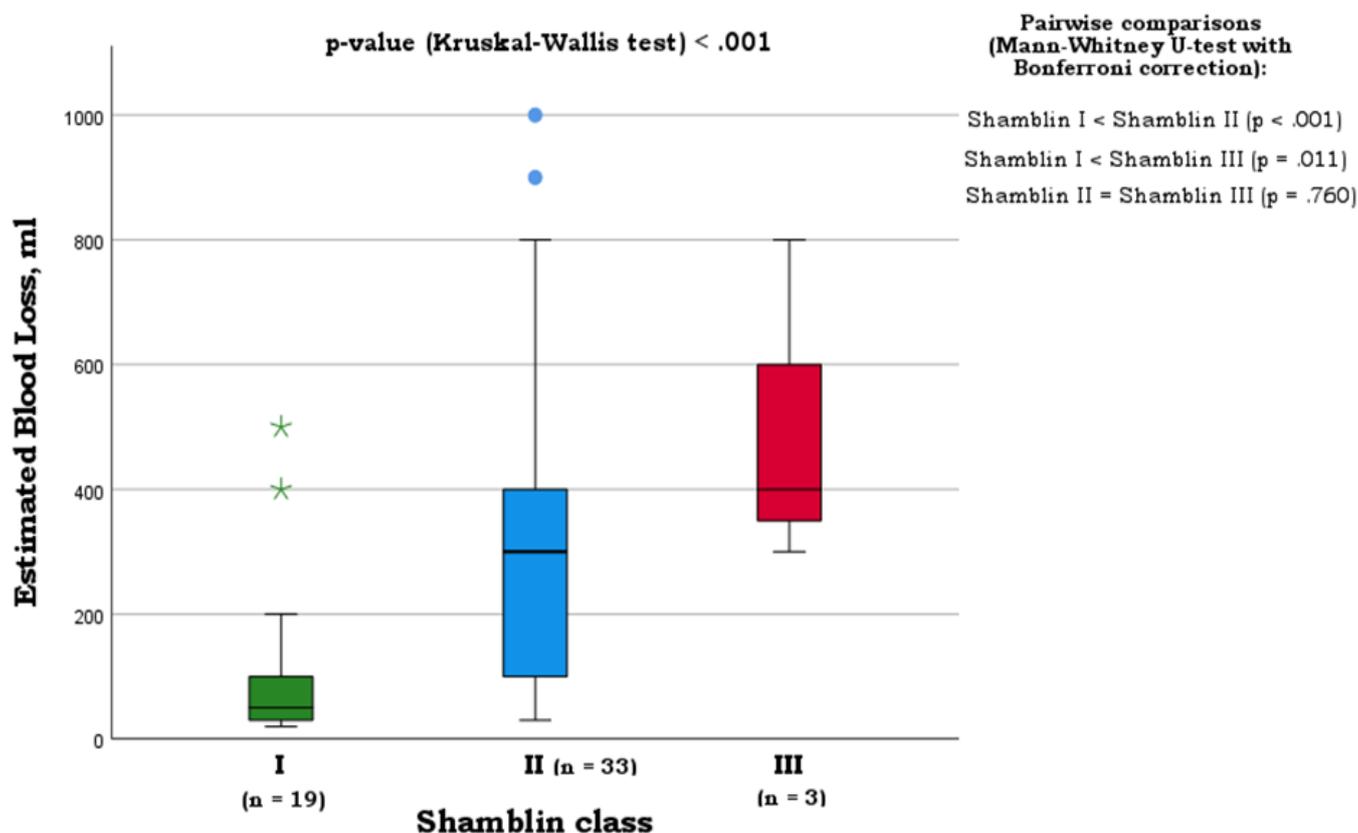


Рисунок 3 – Зависимость объема интраоперационной кровопотери от класса каротидной параганглиомы по Shamblin. Estimated blood loss – объем интраоперационной кровопотери.

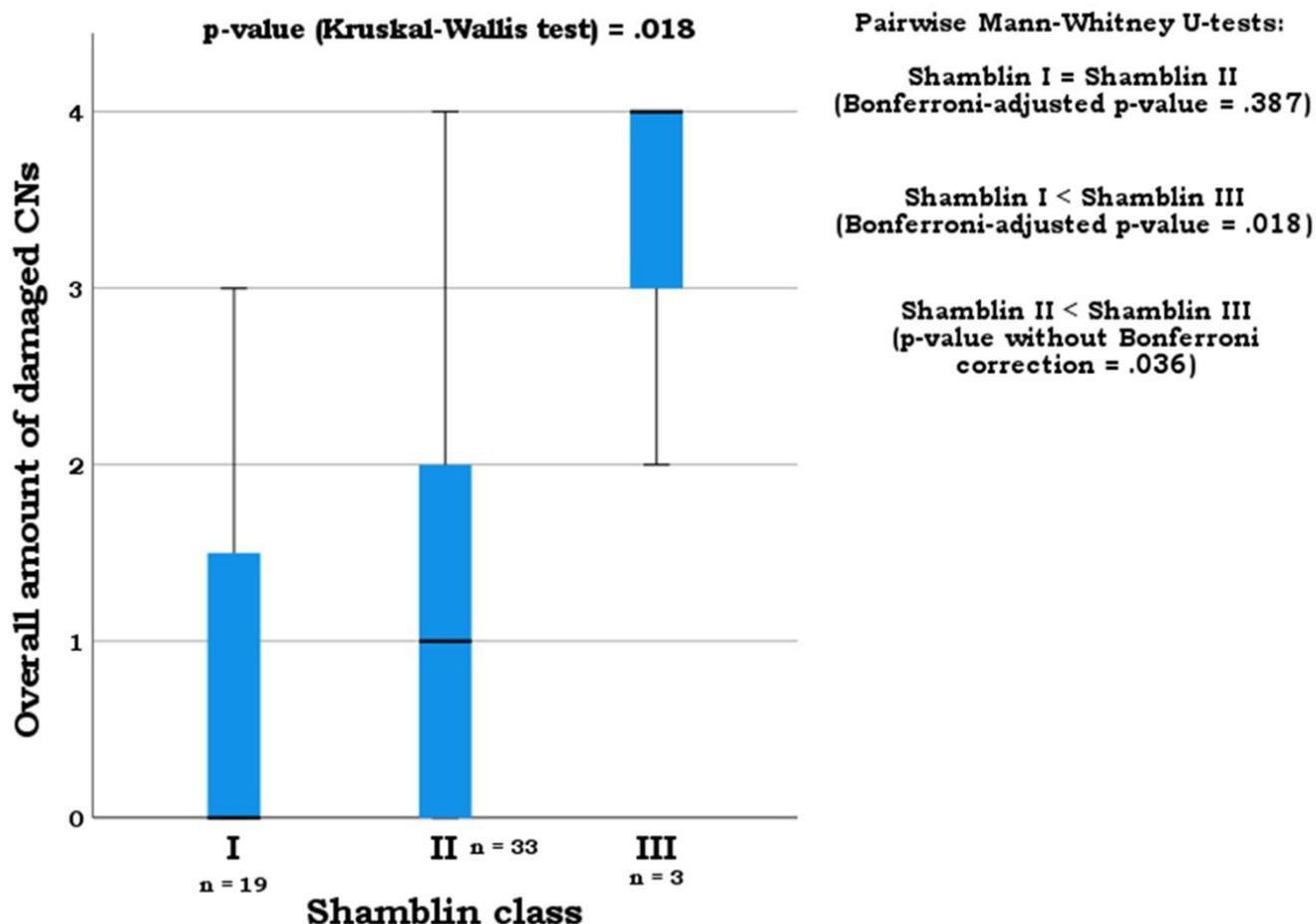


Рисунок 4 – Диаграммы размаха демонстрируют различия в количестве поврежденных черепных нервов вследствие хирургического вмешательства (overall amount of damaged CNs; CNs – cranial nerves) в зависимости от класса каротидной параганглиомы по Shamblin.

Предоперационная эмболизация каротидных параганглиом

Предоперационная эмболизация ветвей НСА, кровоснабжающих каротидную параганглиому, у пациентов выполнялась на усмотрение оперирующего сосудистого хирурга и была осуществлена только в 9 случаях. Промежуток времени между предоперационной эмболизацией каротидной параганглиомы и ее радикальным удалением составлял 24 – 48 часов. Группа пациентов, у которых была выполнена предоперационная эмболизация, статистически значимо не отличалась по возрасту, полу, объемам опухолей и стратификации опухолей в соответствии с классификацией по Shamblin от группы пациентов, у которых предоперационная эмболизация не была выполнена (Табл. 5). Медиана объема интраоперационной кровопотери в группе с эмболизацией составила 300 мл (МКР 40 – 350 мл), а в группе без эмболизации – 150

мл (МКР 50 – 400 мл). Однако эта разница оказалась статистически незначимой ($p = 0,954$; Рис. 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика пациентов, включенных в группу с предоперационной эмболизацией и в группу без предоперационной эмболизации

Переменная	Группа с эмболизацией n = 9	Группа без эмболизации n = 46	p
Возраст, лет медиана (МКР)	42 (36,5 – 51,5)	49,5 (34,75 – 57,25)	0,459
Пол (мужчины)	1	13	0,421
Объем опухоли, см ³ медиана (МКР)	24,5 (6,6 – 52,5)	14,1 (7,9 – 23,5)	0,158
Shamblin I	4	15	0,504
Shamblin II	4	29	
Shamblin III	1	2	

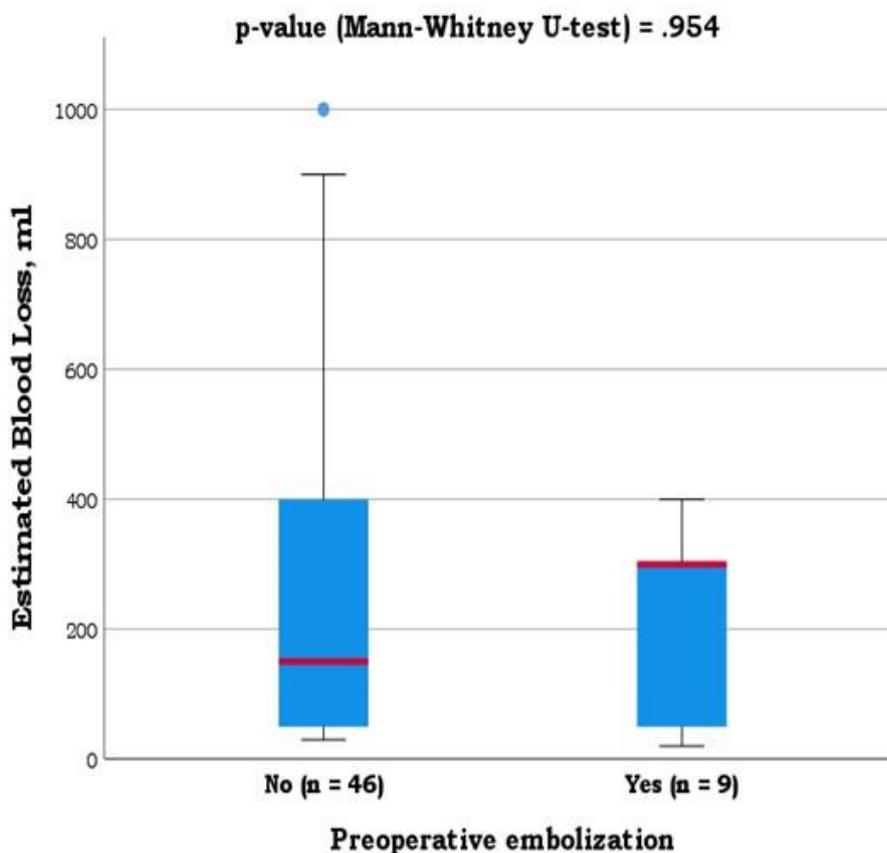


Рисунок 5 – Объем интраоперационной кровопотери в зависимости от предоперационной эмболизации каротидных параганглиом. Preoperative embolization – предоперационная эмболизация, estimated blood loss – объем интраоперационной кровопотери, yes – да, no – нет.

Отдаленные результаты

Выживаемость была оценена у всех 53 пациентов, включенных в диссертационную работу. Частота общей выживаемости составила 100% при медиане времени наблюдения 68 месяцев (МКР 27–104,5 месяцев, размах 6 – 145 месяцев).

Проходимость реконструированных сонных артерий при хирургическом удалении каротидных параганглиом была оценена у всех 9 пациентов. Кумулятивная первичная проходимость реконструированных сонных артерий составила 88,9% (**Рис. 6**) при медиане времени наблюдения 99 месяцев (МКР 15,5 – 116,5 месяцев; размах 0,7–124 месяцев).

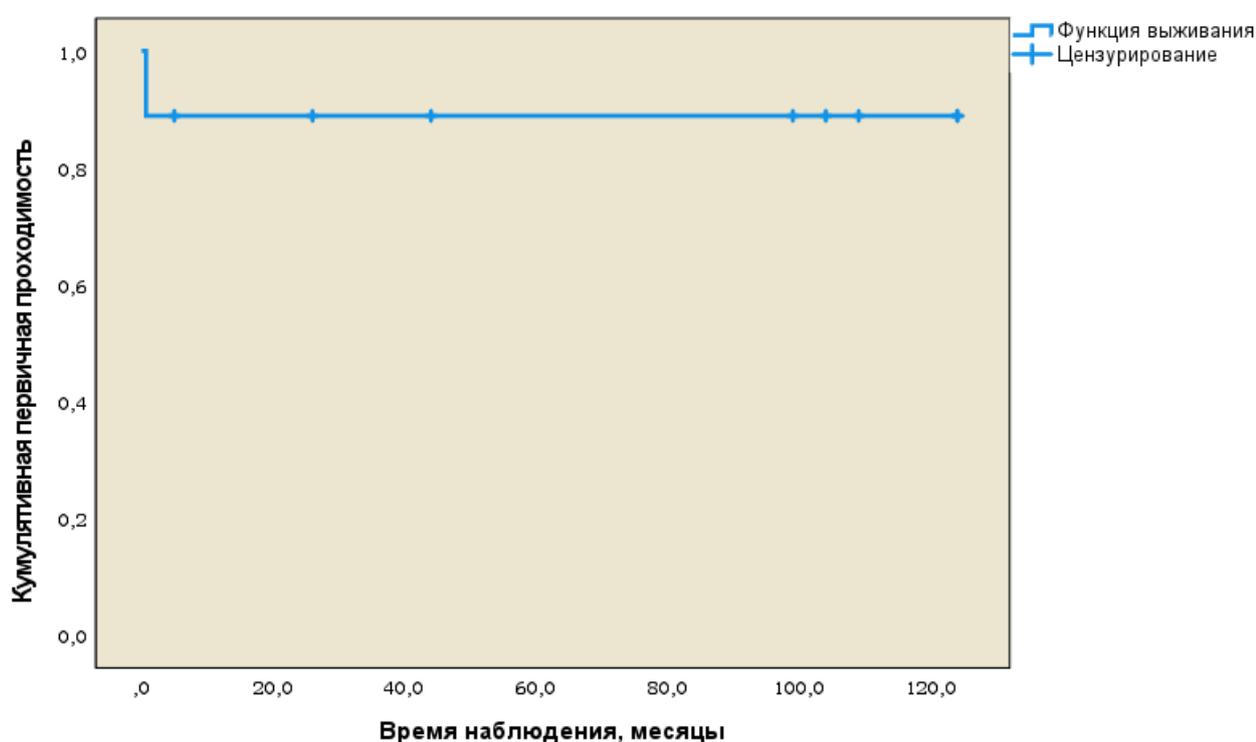


Рисунок 6 – Кумулятивная первичная проходимость реконструированных сонных артерий при радикальном удалении каротидных параганглиом.

Обследование для установления рецидивирующего и/или метастатического течения заболевания в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ прошли 39 (74%) из 53 пациентов. Комбинированную первичную конечную точку исследования – метастазирование/рецидив каротидной параганглиомы – достигли 8 (20,5%) из 39 обследованных пациентов. Возрастно-половая и клинико-хирургическая характеристика пациентов с метастазированием/рецидивом каротидной параганглиомы представлена в **Табл. 6**.

Таблица 6 – Возрастно-половая и клинико-хирургическая характеристика пациентов с метастазированием/рецидивом каротидной параганглиомы

№	Пол	Возраст начала болезни (лет)	Семейный анамнез	Мультифокальный характер болезни	Класс опухоли по Shamblin	Реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА	Метастазы		Местный рецидив
							Рег.	Отд.	
1	М	32	Да	Да	II	Нет	Нет	Нет	Да
2	М	49	Да	Да	II и III	Нет	Нет	Нет	Да
3	Ж	48	Нет	Нет	III	Да	Да	Нет	Нет
4	Ж	39	Нет	Да	I и II	Нет	Да	Нет	Нет
5	Ж	34	Нет	Нет	II	Да	Да	Нет	Нет
6	Ж	32	Нет	Да	II и III	Да	Нет	Да	Нет
7	Ж	19	Нет	Нет	III	Да	Да	Да	Нет
8	М	21	Нет	Нет	III	–	Да	Да	–

Предикторы метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы

По возрасту манифестации заболевания пациенты с метастазированием/рецидивом каротидной параганглиомы были достоверно моложе, чем пациенты с неагрессивной каротидной параганглиомой (без метастазов/рецидива; $p = 0,011$). Каротидная параганглиома III типа по Shamblin достоверно чаще встречалась у пациентов с метастазированием/рецидивом каротидной параганглиомы, нежели у пациентов без метастазов/рецидива каротидной параганглиомы ($p = 0,004$). При радикальном удалении каротидных параганглиом у пациентов, у которых было установлено метастазирование/рецидив каротидной параганглиомы, достоверно чаще возникала необходимость в хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА, чем у пациентов без метастазов/рецидива каротидной параганглиомы ($p = 0,041$). Эти две группы пациентов достоверно не отличались друг от друга по половому составу ($p = 0,682$), а также по частоте встречаемости у пациентов положительного семейного анамнеза ($p = 0,180$) и мультифокального характера заболевания ($p = 0,167$; Табл. 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика групп пациентов с метастазированием/рецидивом каротидной параганглиомы и неагрессивной каротидной параганглиомой (без метастазов/рецидива)

Переменная	Неагрессивная каротидная параганглиома (n = 31)	Метастазирование/рецидив каротидной параганглиомы (n = 8)	p
Возраст манифестации болезни, лет (медиана и МКР)	52 (36 – 58)	33 (23,75 – 45,75)	0,011
Пол (мужчины)	9	3	0,682
Положительный семейный анамнез, n (%)	2 (6,45%)	2 (25%)	0,180
Мультифокальный характер болезни, n (%)	6 (19%)	4 (50%)	0,167
Каротидная параганглиома III типа по Shamblin, n (%)	1 (3%)	4 (50%)	0,004
Реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА, n (%)	5/31 (16%)	4/7 (57%)	0,041

Возраст манифестации болезни, положительный семейный анамнез, мультифокальный характер заболевания, наличие у пациента каротидной параганглиомы III типа по Shamblin, хирургическая реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА при радикальном удалении каротидной параганглиомы по отдельности в качестве предиктора развития метастазов/рецидива каротидной параганглиомы были включены в простой бинарный логистический регрессионный анализ (Табл. 8).

Все предикторы с уровнем статистической значимости $p < 0,1$ при простом логистическом регрессионном анализе были включены в множественный бинарный логистический регрессионный анализ (Табл. 9) с целью отличить истинные предикторы метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы от конфаундеров.

Таблица 8 – Результаты простого бинарного логистического регрессионного анализа предикторов метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы

Независимая переменная		β коэффициент	p	ОШ (95% ДИ)	R^2 Nagelkerke
Возраст манифестации болезни, лет	предиктор β_1	- 0,087	0,022	0,917 (0,851 – 0,988)	0,256
	константа β_0	2,204	0,139	9,065	
Положительный семейный анамнез	предиктор β_1	1,576	0,151	4,833 (0,564 – 41,413)	0,077
	константа β_0	- 1,576	< 0,001	0,207	
Мультифокальный характер болезни	предиктор β_1	1,427	0,09	4,167 (0,802 – 21,644)	0,111
	константа β_0	- 1,833	< 0,001	0,160	
Каротидная параганглиома III типа по Shamblin	предиктор β_1	3,401	0,006	30 (2,649 – 339,739)	0,353
	константа β_0	- 2,015	< 0,001	0,133	
Реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА	предиктор β_1	2,159	0,014	8,667 (1,549 – 48,490)	0,238
	константа β_0	- 2,159	< 0,001	0,115	

Таблица 9 – Результаты множественного бинарного логистического регрессионного анализа предикторов метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы

Предиктор	β коэффициент	p	ОШ (95% ДИ)	R^2 Nagelkerke
Константа β_0	- 0,150	0,952	0,861	0,555
Возраст манифестации болезни (лет) β_1	- 0,067	0,211	0,935 (0,841 – 1,039)	
Мультифокальный характер болезни β_2	2,292	0,072	9,898 (0,812 – 120,585)	
Каротидная параганглиома III типа по Shamblin β_3	4,323	0,046	75,409 (1,082 – 5254,557)	
Реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА β_4	- 0,574	0,734	0,563 (0,021 – 15,383)	

Только наличие у пациента каротидной параганглиомы III типа по Shamblin оказалось достоверным предиктором метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы по результатам простого и множественного бинарных логистических регрессионных анализов (ОШ 30; 95% ДИ: 2,649 – 339,739; $p = 0,006$ и ОШ 75,409; 95% ДИ: 1,082 – 5254,557; $p = 0,046$ соответственно). При этом мультифокальный характер болезни в качестве предиктора метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы демонстрировал устойчивую тенденцию к статистической значимости ($p = 0,09$ и $p = 0,072$ соответственно). Это указывает на вероятное наличие связи мультифокального характера болезни с развитием метастазов/рецидива каротидной параганглиомы, которое не удастся однозначно установить в силу небольшого объема выборки пациентов.

Возраст манифестации заболевания и реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА, будучи статистически значимыми предикторами метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы при простом бинарном логистическом регрессионном анализе ($p = 0,022$ и $p = 0,014$ соответственно), теряли свою статистическую значимость при включении в множественный бинарный логистический регрессионный анализ ($p = 0,211$ и $p = 0,734$ соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. В исходе 30 дней после удаления каротидной параганглиомы летальность составила 0%, частота инсульта/ТИА — 1,8%, частота дисфункции черепных нервов — 60%. Радикальное удаление каротидной параганглиомы потребовало хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА в 16% ($n = 9$) случаев. Медиана объема интраоперационной кровопотери равнялась 200 мл (МКР 50 – 400 мл). Предоперационная эмболизация каротидных параганглиом статистически значимо не уменьшала объем интраоперационной кровопотери ($p = 0,954$).
2. Объем каротидной параганглиомы имеет достоверную положительную взаимосвязь с объемом интраоперационной кровопотери ($p < 0,001$; $R^2 = 0,368$) и количеством поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства ($p = 0,01$; $R^2 = 0,118$). Между расстоянием от верхнего полюса каротидной параганглиомы до основания черепа и количеством поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства выявлена достоверная отрицательная линейная связь ($p < 0,001$; $R^2 = 0,225$). При прогрессировании класса каротидной параганглиомы по Shamblin наблюдалась статистически значимая тенденция к увеличению объема интраоперационной

кровопотери и количества поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства ($p < 0,05$).

3. Частота общей выживаемости составила 100% ($n = 53$) при медиане времени наблюдения 68 месяцев (МКР 27–104,5 месяцев, размах 6 – 145 месяцев). Кумулятивная первичная проходимость реконструированных сонных артерий ($n = 9$) при удалении каротидных параганглиом составила 88,9% при медиане времени наблюдения 99 месяцев (МКР 15,5 – 116,5 месяцев). Послеоперационная дисфункция черепных нервов носила постоянный характер только в случаях интраоперационного пересечения нерва.
4. Метастазирование/рецидивирование каротидной параганглиомы было установлено у 8 (20,5%) из 39 обследованных пациентов. Наличие у пациента каротидной параганглиомы III типа по Shamblin является достоверным предиктором метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы по результатам простого и множественного бинарных логистических регрессионных анализов (ОШ 30; 95% ДИ: 2,649 – 339,739; $p = 0,006$ и ОШ 75,409; 95% ДИ: 1,082 – 5254,557; $p = 0,046$ соответственно). При этом мультифокальный характер болезни в качестве предиктора метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы демонстрировал устойчивую тенденцию к статистической значимости ($p = 0,09$ и $p = 0,072$ соответственно).

Практические рекомендации

1. Предоперационную эмболизацию каротидной параганглиомы следует рассматривать у пациентов с каротидными параганглиомами II или III типов по Shamblin при минимальном диаметре опухоли ≥ 5 см или при объеме опухоли ≥ 65 см³.
2. Хирургическое лечение пациентов с расстоянием от верхнего полюса каротидной параганглиомы до основания черепа < 2 см следует проводить с привлечением мультидисциплинарной команды, включающей в свой состав сосудистого хирурга, специалиста по хирургии опухолей головы и шеи, невролога и врача-реабилитолога.
3. У пациентов с каротидной параганглиомой III типа по Shamblin и/или мультифокальным характером заболевания при первичном обследовании и затем 1 раз в 3–5 лет после хирургического лечения рекомендуется выполнение одного из следующих методов сканирования всего тела: ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE, ПЭТ/КТ с ¹⁸F-DOPA, ПЭТ/КТ с ¹⁸F-FDG, КТ всего тела в позднюю артериальную фазу контрастирования. Предпочтение следует отдавать ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE или ПЭТ/КТ с ¹⁸F-DOPA. Наблюдение должно продолжаться

неопределенно долго, так как параганглиомам шеи характерно микрометастазирование с очень медленным ростом метастатических очагов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛАХ

1. Чупин А.В. Параганглиомы шеи / А.В. Чупин, **Н.И. Вердиханов**, А.Л. Головюк // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. — 2022. — № 7. — С. 64–70.
<https://doi.org/10.17116/hirurgia202207164>
2. Чупин А.В. Одномоментное удаление каротидной параганглиомы и каротидная эндартерэктомия (клиническое наблюдение) / А.В. Чупин, А.Л. Головюк, А.С. Кутювая, **Н.И. Вердиханов** // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. — 2022. — Т. 28, № 3. — С. 98–102.
<https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-3-98-102>
3. Chupin A.V. Surgical outcomes of carotid body tumors removal and analysis of cardinal predictors associated with neurovascular and bleeding complications / A.V. Chupin, **N.I. Verdikhanov**, Z.A. Adyrkhaev, A.F. Kharazov, V.N. Gontarenko, V.S. Shirokov, N.R. Masalimov, S.K. Volkov // Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery. — 2023. — Volume 30, Issue 3. — P. 81–88.
<https://doi.org/10.23736/s1824-4777.23.01583-8>
4. **Verdikhanov N.I.** Embolotherapy in carotid body tumors surgery / **N.I. Verdikhanov**, Z.A. Adyrkhaev, A.V. Chupin // CardioVascular and Interventional Radiology. — 2023. — Volume 46, Issue 3 supplement. — P. 291.
<https://doi.org/10.1007/s00270-023-03468-0>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСА — внутренняя сонная артерия

ДИ — доверительный интервал

КТ — компьютерная томография

МКР — межквартильный размах

МНК — метод наименьших квадратов

МРТ — магнитно-резонансная томография

НСА — наружная сонная артерия

ОСА — общая сонная артерия

ОШ — отношение шансов

ПТФЭ — политетрафторэтилен

ПЭТ — позитронная эмиссионная томография

РДОЧ — расстояние от верхнего полюса каротидной параганглиомы до основания черепа

СО — стандартное отклонение

ТИА — транзиторная ишемическая атака

УЗИ — ультразвуковое исследование

CNs — cranial nerves = черепные нервы

DTBOS — distance from the superior pole of carotid body tumor to the base of skull = расстояние от верхнего полюса каротидной параганглиомы до основания черепа

^{18}F -DOPA — ^{18}F labelled Dihydroxyphenylalanine = Дигидроксифенилаланин, меченный ^{18}F

^{18}F -FDG — ^{18}F -fluorodeoxyglucose = ^{18}F -фтордезоксиглюкоза = **^{18}F -ФДГ**

^{68}Ga -DOTATATE — ^{68}Ga labelled (Dodecane Tetraacetic Acid [Tetraxetan])-(Tyr³)-Ostreotate = Тетраксетан-Октреотат, меченный ^{68}Ga

OLS — ordinary least squares = метод наименьших квадратов = МНК