ISSN 2222-1468

# Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

научно-практический
рецензируемый
журнал

В НОМЕРЕ:

***Плоскоклеточный рак головы и шеи: новые перспективы лечения?***

***Рефрактерность высокодифференцированного рака щитовидной железы к лечению радиоактивным йодом***

***Микрососудистая реконструкция дефектов нижней челюсти у детей***

3
2013

Delante medical systems

INTOUCH HEALTH®

# ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ МЕНЯЮЩАЯ ЛИЦО ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ КОМПАНИИ INTOUCH HEALTH

**Компания InTouch Health производитель системы роботизированной телемедицины не имеющих аналогов в мире.**
**Система роботизированной телемедицины состоит из станции управления и удаленного устройства, конечной точки присутствия, находящейся рядом с пациентом. Связь между ними осуществляется через Internet. Система работает по принципу «многие-ко-многим». Любая управляющая станция может подключаться к любому конечному устройству, что позволяет удаленному врачу с рабочего места, из дома, или любого другого места с доступом в Internet, подключиться туда где находится пациент.**

## Устройство удаленного присутствия RP-Vantage

Представляет собой роботизированную мобильную стойку, которая передвигается по ЛПУ силами медицинского персонала. Предназначено для проведения консультаций при оперативном вмешательстве. Так же может использоваться для проведения мастер классов и обучений. Имеет возможность получения и передачи видео данных с любого операционного оборудования

## Устройство удаленного присутствия RP-7i

Представляет собой робота, самостоятельно передвигается по ЛПУ. Предназначено для проведения консультаций из палат общего пребывания, палат интенсивной терапии, реанимаций, УЗИ кабинетов или любого другого места в ЛПУ, где находится пациент. Так же может использоваться для проведения мастер классов и обучений.

## Устройство удаленного присутствия RP-Lite

Представляет собой роботизированную мобильную стойку, которая передвигается по ЛПУ силами медицинского персонала. Предназначено для проведения консультаций из палат общего пребывания, палат интенсивной терапии, реанимаций, УЗИ кабинетов или любого другого места в ЛПУ, где находится пациент. Так же может использоваться для проведения мастер классов и обучений.

## Устройство удаленного присутствия RP-Xpress

Выполнено в виде защищенного моноблока приспособленного для переноски и работы в неблагоприятных условиях. Предназначено для проведения консультаций с мест ЧС, ДТП, при проведение неотложной помощи на дому.

Управляющая станция предназначена для управления устройствами удаленного присутствия и представляет собой специализированное программное обеспечение, установка которого возможна на любой современный персональный компьютер или ноутбук.

**DELANTE - Эксклюзивный представитель InTouch Health в России**

Delante medical systems

**телефон: +7 (495) 225-90-06**
**e-mail: info@delante.ru**
**www.delante.ru**

Издание региональной общественной организации «Общество специалистов по опухолям головы и шеи»

# Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

Общество специалистов по опухолям ГОЛОВЫ и ШЕИ
www.hnonco.ru

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**
*проф.* **С.О. Подвязников**

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**
*д.м.н.* **А.М. Мудунов**

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**
*к.м.н.* **Д.Р. Насхлеташвили**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**
*проф.* **Р.И. Азизян** *(Москва)*
*к.м.н.* **С.Б. Алиева** *(Москва)*
*проф.* **В.Ф. Антонив** *(Москва)*
*д.м.н.* **А.А. Ахундов** *(Москва)*
*проф.* **В.И. Борисов** *(Москва)*
*д.м.н.* **В.Ж. Бржезовский** *(Москва)*
*академик РАМН* **А.Ф. Бровкина** *(Москва)*
*чл.-корр. РАМН* **А.В. Важенин** *(Челябинск)*
*д.м.н.* **И.В. Вихлянов** *(Барнаул)*
*проф.* **Н.А. Дайхес** *(Москва)*
*проф.* **В.В. Дворниченко** *(Иркутск)*
*проф.* **В.Б. Карахан** *(Москва)*
*д.м.н.* **Л.Г. Кожанов** *(Москва)*
*д.м.н.* **М.А. Кропотов** *(Москва)*
*проф.* **Е.Г. Матякин** *(Москва)*
*д.м.н.* **В.С. Медведев** *(Обнинск)*
*академик РАМН* **Г.А. Мельниченко** *(Москва)*
*д.м.н.* **А.У. Минкин** *(Архангельск)*
*проф.* **А.А. Никитин** *(Москва)*
*проф.* **В.О. Ольшанский** *(Москва)*
*проф.* **А.И. Пачес** *(Москва)*
*академик РАМН* **В.Г. Поляков** *(Москва)*
*чл.-корр. РАМН* **И.В. Решетов** *(Москва)*
*проф.* **А.Ф. Романчишен** *(С.-Петербург)*
*д.м.н.* **П.О. Румянцев** *(Москва)*
*проф.* **П.В. Светицкий** *(Ростов-на-Дону)*
*проф.* **С.И. Ткачев** *(Москва)*
*академик РАМН* **Е.Л. Чойнзонов** *(Томск)*
*проф.* **Г.В. Унгиадзе** *(Москва)*

**ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ**
*проф.* **Г.Б. Адилбаев** *(Казахстан)*
*к.м.н.* **И.В. Белоцерковский** *(Белоруссия)*
**Т. Брауншвейг** *(Германия)*
*проф.* **Ю.Е. Демидчик** *(Белоруссия)*
*проф.* **Д.И. Заболотный** *(Украина)*
*проф.* **Г. Марголин** *(Швеция)*
*проф.* **К.М. Мардалейшвили** *(Грузия)*
**Д. Пендхаркар** *(Индия)*
*проф.* **Ч.Р. Рагимов** *(Азербайджан)*

**EDITOR-IN-CHIEF**
*Prof.* **S.O. Podvyaznikov**

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**
*MD, DMSci* **A.M. Mudunov**

**EXECUTIVE EDITOR**
*MD, CMSci* **D.R. Naskhletashvili**

**EDITORIAL BOARD**
*Prof.* **R.I. Azizyan** *(Moscow)*
*MD, CMSci* **S.B. Aliyeva** *(Moscow)*
*Prof.* **V.F. Antoniv** *(Moscow)*
*MD, DMSci* **A.A. Akhundov** *(Москва)*
*Prof.* **V.I. Borisov** *(Moscow)*
*MD, DMSci* **V.Zh. Brzhezovsky** *(Moscow)*
*MD, DMSci, RAMSci Acad.* **A.F. Brovkina** *(Moscow)*
*MD, DMSci, RAMSci Corr. Mem.* **A.V. Vazhenin** *(Chelyabinsk)*
*MD, DMSci* **I.V. Vikhlyanov** *(Barnaul)*
*Prof.* **N.A. Daykhes** *(Moscow)*
*Prof.* **V.V. Dvornichenko** *(Irkutsk)*
*Prof.* **V.B. Karakhan** *(Moscow)*
*MD, DMSci* **L.G. Kozhanov** *(Moscow)*
*MD, DMSci* **M.A. Kropotov** *(Moscow)*
*Prof.* **E.G. Matyakin** *(Moscow)*
*MD, DMSci* **V.S. Medvedev** *(Obninsk)*
*MD, DMSci, RAMSci Acad.* **G.A. Melnichenko** *(Moscow)*
*MD, DMSci* **A.U. Minkin** *(Archangelsk)*
*Prof.* **A.A. Nikitin** *(Moscow)*
*Prof.* **V.O. Olshansky** *(Moscow)*
*Prof.* **A.I. Paches** *(Moscow)*
*MD, DMSci, RAMSci Acad.* **V.G. Polyakov** *(Moscow)*
*MD, DMSci, RAMSci Corr. Mem.* **I.V. Reshetov** *(Moscow)*
*Prof.* **A.F. Romanchishen** *(St.-Petersburg)*
*MD, DMSci* **P.O. Rumyantsev** *(Moscow)*
*Prof.* **P.V. Svetitsky** *(Rostov-on-Don)*
*Prof.* **S.I. Tkachev** *(Moscow)*
*MD, DMSci, RAMSci Acad.* **E.L. Choynzonov** *(Tomsk)*
*Prof.* **G.V. Ungiadze** *(Moscow)*

**FOREIGN EDITORS**
*Prof.* **G.B. Adilbaev** *(Kazakhstan)*
*MD, CMSci* **I.V. Belotserkovsky** *(Belarus)*
*MD, PhD* **T. Braunschweig** *(Germany)*
*Prof.* **Yu.E. Demidchik** *(Belarus)*
*Prof.* **D.I. Zabolotny** *(Ukraine)*
*Prof.* **G. Margolin** *(Sweden)*
*Prof.* **K.M. Mardaleyshvili** *(Georgia)*
*MD, PhD* **D. Pendharkar** *(Индия)*
*Prof.* **Ch.R. Ragimov** *(Azerbaijan)*

3 '13

ОСНОВАН В 2009 Г.

**Адрес редакции:**
115478, Москва, Каширское шоссе,
д. 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза,
3-й этаж. Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
**www.abvpress.ru**
**e-mail: abv@abvpress.ru**

**Статьи направлять по адресу:**
115478, Москва, Каширское шоссе,
д. 23/2, РОНЦ им. Н.Н. Блохина,
23-й этаж, каб. 2313,
Сергею Олеговичу Подвязникову
**e-mail: info@hnonco.ru**

*Заведующая редакцией* **В.В. Калинина**
*Корректор* **Т.В. Клюковкина**
*Дизайн* **Е.В. Степанова**
*Верстка* **О.В. Гончарук**
*Служба подписки и распространения*
**И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,**
**base@abvpress.ru**

*Служба рекламы* **В.А. Клюковкин,**
**+7 (499) 929-96-19, gm@abvpress.ru**

*Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-36990 от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Опухоли головы и шеи» обязательна.**

**Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.**

**В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 2222-1468
Опухоли головы и шеи.
2013. № 3. 1—48

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2013

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 2000 экз.

# Содержание

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

*Т. Брауншвейг, А. Левандровски, Д. Смеетс, М.В. Болотин*
**Плоскоклеточный рак головы и шеи: новые перспективы лечения?** . . . . . **4**

*П.О. Румянцев*
**Рефрактерность высокодифференцированного рака щитовидной железы к лечению радиоактивным йодом** . . . . . **11**

*М.В. Болотин, А.В. Лопатин*
**Микрососудистая реконструкция дефектов нижней челюсти у детей** . . . . . **16**

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Л.П. Яковлева*
**Лечение рака слизистой оболочки полости рта** . . . . . **20**

*Р.И. Абсалямов*
**Современные методы лучевого лечения опухолей головы и шеи (обзорная статья)** . . . . . **27**

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*Н.В. Севян, В.Б. Карахан, Ю.А. Цыбульская, Д.М. Белов, Ю.В. Бондаренко, Д.Р. Насхлеташвили, С.В. Медведев, Б.И. Поляков*
**Церебральное метастазирование рака гортани: два клинических наблюдения** . . . . . **35**

*Т.В. Остринская, Н.Б. Нураев, А.М. Жуманкулов*
**Успешное хирургическое лечение распространенной рецидивной опухоли языка (клиническое наблюдение)** . . . . . **38**

*А.Г. Бадалян, А.М. Мудунов*
**Хирургическое лечение местно-распространенного рецидивного рака кожи наружного уха. Случай из практики** . . . . . **43**

# Contents


## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

*T. Braunschweig, Anna Lewandrowski, D. Smeets, M.V. Bolotin*
**Squamous cell carcinoma of the head and neck: new avenues of treatment? . . . . . 4**

*P.O. Rumyantsev*
**Refractory of well-differentiated thyroid cancer to the treatment with radioactive iodine . . . . . 11**

*M.V. Bolotin, A.V. Lopatin*
**Microvascular reconstruction of pediatric mandibular defects . . . . . 16**

## REVIEWS

*L.P. Yakovleva*
**Treatment for oral mucosal cancer . . . . . 20**

*R.I. Absalyamov*
**Modern methods of radiation treatment of tumors of the head and neck (review) . . . . . 27**

## CASE REPORTS

*N.V. Sevyan, V.B. Karakhan, Ju.A. Tsybulskaya, D.M. Belov, Ju.V. Bondarenko, D.R. Naskhletashvili, S.V. Medvedev, B.I. Polyakov*
**Cerebral metastases cancer of the larynx: two case reports . . . . . 35**

*T.V. Ostrinskaya, N.B. Nurayev, A.M. Zhumankulov*
**Successful surgical treatment for disseminated recurrent tumor of the tongue (a clinical case). . . . . 38**

*A.G. Badalyan, A.M. Mudunov*
**Surgical treatment for locally advanced recurrent cancer of the external ear. A clinical note . . . . . 43**

# Плоскоклеточный рак головы и шеи: новые перспективы лечения?

**Т. Брауншвейг[1], А. Левандровски[1], Д. Смеетс[1], М.В. Болотин[2]**
*[1]Институт патологии клиники Университета RWTH, Аахен, Германия;*
*[2] ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва*
***Перевод:** Ю.В. Алымов*
***Контакты:** Михаил Викторович Болотин bolotin1980@mail.ru*

*Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) составляет около 3 % всех злокачественных опухолей у мужчин и 1,5 % всех злокачественных опухолей у женщин. В то время как число больных раком гортани снижается, число пациентов (в особенности молодого возраста) из группы высокого риска, больных раком ротовой полости, ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ), увеличивается.*
*Плоскоклеточный рак, ассоциированный с ВПЧ, чаще поражает орофарингеальную область и характеризуется лучшим прогнозом. Гораздо реже ВПЧ выявляется при гипофарингеальном раке и еще реже при плоскоклеточном раке носоглотки и гортани. Наиболее частым подтипом ВПЧ, ассоциированным с ПРГШ, является подтип 16, на 2-м месте по частоте встречаемости стоит подтип 18. В качестве иммуногистохимического маркера выступает экспрессия гена p16 INK4A (цитоплазматический и ядерный). В проведенном нами небольшом исследовании была установлена 100 % положительная корреляционная связь между наличием экспрессии p16 INK4A и ВПЧ. Плоскоклеточный рак полости рта наиболее часто диагностируется у пациентов моложе 50 лет; распространенность составляет 20 %.*
*В то время как злокачественные опухоли высокого риска, ассоциированные с ВПЧ, характеризуются очень незначительным количеством мутаций сигнальных молекул, участвующих в передаче информации с тирозинкиназных рецепторов, злокачественные опухоли, негативные в отношении ВПЧ, зачастую сопровождаются беспорядочными ДНК-мутациями, включая мутации генов-онкосупрессоров, таких как p53 и CDKN2A. Данная закономерность часто прослеживается при злокачественных опухолях, индуцированных различными токсическими веществами (например, табачный дым). Тем не менее на данный момент ведутся дискуссии по поводу того, могут ли некоторые подтипы ПРГШ являться следствием так называемых «драйверных» (инициирующих) мутаций, т. е. мутаций важных звеньев сигнальных путей и мутаций тирозинкиназных рецепторов (например, рецепторов к факторам роста фибробластов (FGF-рецепторы), протеинтирозинфосфатазы (PTEN), гена PIK3CA). При плоскоклеточном раке нижних дыхательных путей, трахеи, бронхов и легких, который также является следствием воздействия различных токсических веществ, эти «драйверные» мутации встречаются в 20 % случаев.*
*Опухоли, развившиеся вследствие драйверных мутаций, особенно затрагивающих тирозинкиназные и другие ассоциированные сигнальные пути, поддаются лечению с помощью низкомолекулярных лекарственных препаратов, ингибиторов тирозинкиназы и сигнальных киназ, таких как эрлотиниб, воздействующий на эпидермальный фактор роста (EGF), или вемурафениб, взаимодействующий с белком B-RAF.*
*Необходима дополнительная стратификация ПРГШ с целью внедрения в практику широкого спектра ингибиторов, предназначенных, по крайней мере, для данной подгруппы пациентов.*

***Ключевые слова:** плоскоклеточный рак, голова и шея, плоскоклеточный рак головы и шеи, плоскоклеточный рак ротоглотки, вирус папилломы человека, мутации, исследование, мутации, p16 INK4A, p16*

---

**Squamous cell carcinoma of the head and neck: new avenues of treatment?**

***T. Braunschweig[1], A. Lewandrowski[1], D. Smeets[1], M.V. Bolotin[2]***
*[1]Institute of Pathology, RWTH University Clinic Aachen, Germany;*
*[2] Russian Children Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow*

*Squamous cell carcinoma of the head and neck counts for 3 % of all cancers in men and half of this number less in women with a 5-year survival of 61 %. While the number of laryngeal carcinoma is decreasing, carcinoma of the oral cavity related to an infection by the human papilloma virus (HPV), high-risk subtypes is increasing, especially in younger patients.*
*HPV related squamous cell carcinomas show better survival data, especially in regard to recurrence free rates or secondary carcinoma of adjacent locations. Squamous cell carcinomas related to the presence of HPV DNA material is almost exclusively found in carcinoma of the oral cavity and oropharyngeal mucosa. Much less frequently HPV is present in hypopharyngeal carcinomas and even less number of cases of squamous cell carcinoma with proof for HPV in the nasopharynx and larynx. In case of evidence for HPV DNA; most cases are positively tested for subtype 16, followed by subtype 18. As a surrogate immunhistochemical marker, p16 INK4A is stained positive, cytoplasmic and nuclear. In a small study by ourselves, we found a positive correlation in 100 % of p16 INK4A positivity and positive HPV testing. Oral squamous cell carcinoma is more frequently related to HPV in patients below 50 years of age with a prevalence of ca. 20 %.*
*Whilst HPV high-risk positive carcinomas show very few mutations in single signalling molecules of the downstream receptor tyrosin kinase pathways, HPV negative carcinomas show in many cases a chaotic DNA mutation type with typical mutations in tumor suppressor genes, as p53 and CDKN2A. This pattern is often seen in carcinoma types develop from a summation of accidental mutations often caused by toxins (e.g. inhaled cigarette smoke). However, it is discussed and under investigation whether a subset of head and neck squamous cell carcinomas*

*develop from so called driver mutations, as are called mutations in critical members of signalling pathways and receptor tyrosin kinases, e. g. FGF receptors, PTEN, PIK3CA. In a similar group of squamous cell carcinomas, those of the lower airways, trachea, bronchi and lung parenchyma, also massively caused by inhaled toxins, a subset of 20 % show these driver mutations.*
*Tumors with driver mutations, especially related to tyrosin kinases and depending pathways are eligible for small molecule therapeutics, inhibitors of tyrosin kinases and signalling kinases, e. g. Erlotinib in EGF receptor or Vemurafininb for B-RAF.*
*There is much need for further stratification of head and neck squamous cell carcinoma to introduce the wide field of inhibitors at least to a subset of these patients.*

***Key words:*** *squamous cell carcinoma, head and neck, HNSCC, OPSCC, HPV, mutations, trial, mutations, p16 INK4A, p16*

## Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) занимает 6-е место среди всех злокачественных опухолей в мире. Соотношение заболеваемости между мужчинами и женщинами – 2:1 [1, 2]. Не вызывает сомнений тот факт, что основным этиологическим фактором развития ПРГШ является курение и употребление алкоголя, особенно крепких спиртосодержащих напитков [3]. С начала 1980-х годов ученые начали обсуждать роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии ПРГШ, в основном рака гортани [4, 5]. Однако в последние годы больше внимания стало уделяться риску развития злокачественных опухолей ротоглотки на фоне ВПЧ-инфекции. Частота выявления ВПЧ при опухолях данной локализации варьирует от 20 до 60 %, при этом в 80–90 % случаев диагностируется ВПЧ 16-го типа, в остальных случаях – ВПЧ 18-го типа. Оба подтипа вируса являются факторами высокого риска [6–10]. За последнее десятилетие в Ирландии было отмечено увеличение частоты развития ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака ротовой полости и ротоглотки у мужчин на 4,3 %, а у женщин на 4,9 % [11]. При анализе возраста пациентов мы установили, что ВПЧ-ассоциированный плоскоклеточный рак ротоглотки чаще всего встречается у пациентов моложе 50 лет [9]; аналогичные данные были получены Curad et al. в 2013 г. [7]. Хотя гистологические признаки ВПЧ-ассоциированного и ВПЧ-негативного плоскоклеточного рака являются одинаковыми (см. рис. 1*в*, *г*), для проведения дальнейших исследований и разработки различных лечебных подходов необходимо разделять эти 2 данных варианта опухолей. Диагностика ВПЧ может быть основана на исследовании его специфической ДНК, содержащейся в ДНК опухолевой клетки, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), ферментного анализа или секвенирования. Другим, более простым способом выявления ВПЧ может быть иммуногистохимическое исследование, направленное на обнаружение продукта экспрессии гена *p16*, которым является белок ink4A. Ген *p16(ink4A)* является специфическим вариантом гена *CDKN2A*, локализующимся рядом со сплайс-вариантом p14(ARF), и представляет собой косвенный маркер ВПЧ-инфекции, ассоциированной с высоким риском развития рака шейки матки [12, 13].

В связи с автоматизацией генного секвенирования и использования мощных аппаратов, способных анализировать до 6 млрд пар азотистых оснований за 24 ч, был предложен термин «секвенирование нового поколения» [14]. В настоящее время многие исследователи с помощью данных аппаратов изучают целые экзомы опухолей. Генетический материал 2 подтипов ПРГШ (ВПЧ-ассоциированного и ВПЧ-негативного, связанного с курением и употреблением алкоголя) характеризуется различными результатами при секвенировании [15]. При ВПЧ-ассоциированном ПРГШ наблюдается лишь небольшое количество мутаций. В основном это мутации гена *PIK3CA*, которые сопровождаются изменением функций клетки и автономной активацией AKT-сигнального пути (рис. 2). При отсутствии ВПЧ-инфекции отмечалась большая разнородность генетических мутаций, особенно затрагивающих гены-онкосупрессоры, такие как *p53* или *CDKN2A*. Другие семейства сигнальных генов, активность которых регулируется тирозинкиназными рецепторами (см. рис. 2), также подвергаются мутациям (рис. 3), однако с меньшей частотой (в 5–8 % случаев) [16]. Так, например, при плоскоклеточном раке легкого может наблюдаться амплификация гена, кодирующего рецептор фактора роста фибробластов 1-го типа (FGRF1) [16, 17]. При аденокарциномах, таких как аденокарцинома легкого, зачастую диагностируется мутация генов, кодирующих рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и белок KRAS. Эта мутация сопровождается самоактивацией RAS-RAF сигнального пути и пролиферацией опухолевых клеток (см. рис. 2). При ПРГШ мутации в 12-м кодоне гена *KRAS* наблюдаются только в 3 % случаев и не влияют на ответ на прогноз [18]. Мутации гена *EGFR* отсутствуют, и лишь в небольшом проценте случаев наблюдается амплификация EGFR [19].

## Диагностика

Основной метод диагностики ПРГШ – биопсия. Для постановки точного диагноза обычно бывает достаточно проведения гистологического исследования со стандартной окраской препарата гематоксилином и эозином (см. рис. 1*а*). В научной литературе не описаны гистологические различия между ВПЧ-положительным и ВПЧ-негативным плоскоклеточным раком. Согласно нашим исследованиям гистологические раз-

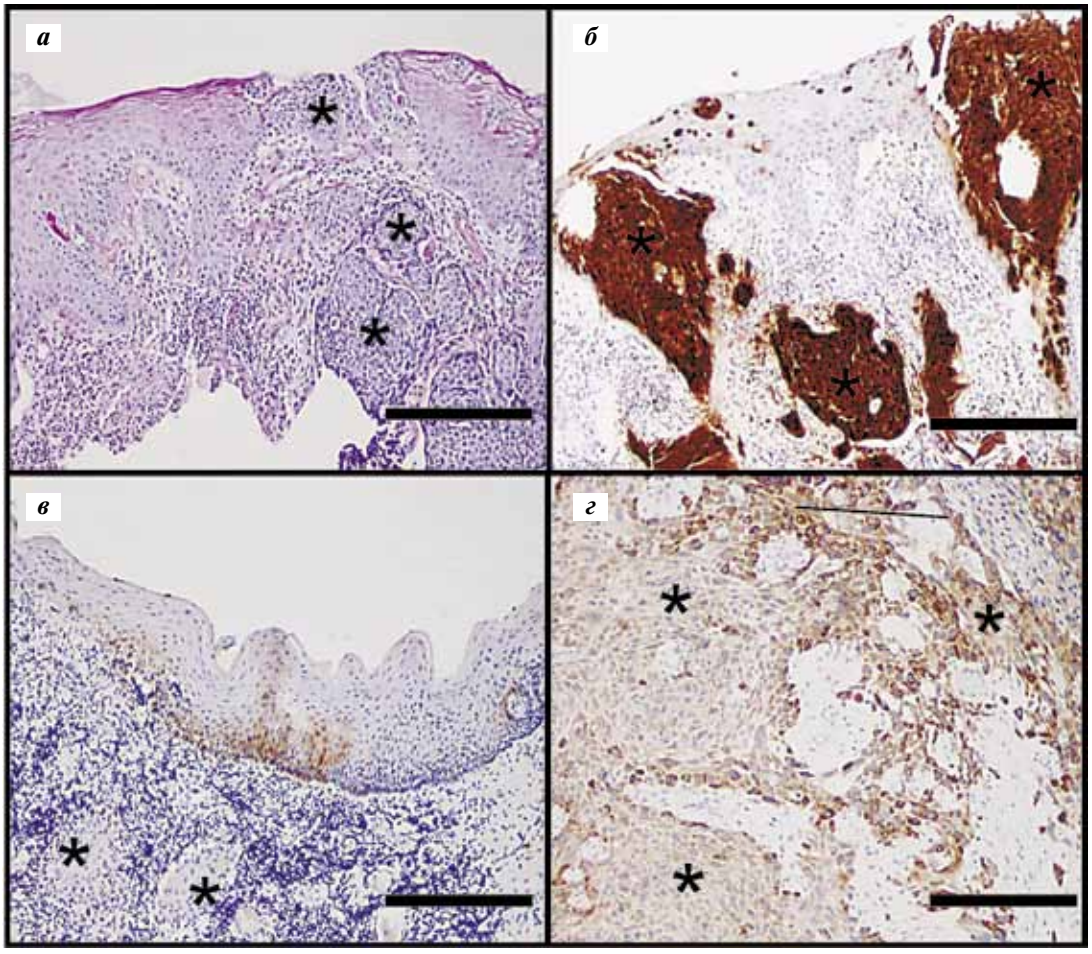



**Рис. 1.** *Плоскоклеточный рак: а – плоскоклеточный рак ротоглотки, G2, неороговевающий; б – опухоль аналогичного гистологического типа с наличием продуктов экспрессии гена p16 INK4A, которые имеют характерную иммуногистохимическую окраску в цитоплазме и ядре и свидетельствуют о наличии ВПЧ-инфекции высокого риска (также имеется ВПЧ 16-го типа); в – плоскоклеточный рак ротоглотки, прорастающий в неизмененный плоский эпителий и характеризующийся фокальными участками окрашивания, позитивными в отношении p16 INK4A. Данный характер окрашивания свидетельствует об отсутствии ВПЧ; г – неороговевающий плоскоклеточный рак ротоглотки с окрашиванием цитоплазмы, специфичным в отношении p16 INK4A. Данный характер окрашивания также не ассоциирован с ВПЧ-инфекцией высокого риска. Иммуногистохимический анализ: DAKO; набор реактивов Envision Kit; антитела: Santa Cruz, p16 INK4A; горизонтальные отметки на рисунках по длине соответствуют 500 мкм*

личия между этими двумя подтипами плоскоклеточного рака также отсутствуют. «Золотым стандартом» диагностики ВПЧ-инфекции является выделение ДНК из опухолевой ткани: ПЦР, специфичная в отношении ВПЧ, субтипирование с помощью гибридизационно-ферментного анализа ДНК или секвенирования. Данный метод исследования является продолжительным (2 сут) и дорогостоящим.

Новая предложенная методика, заключающаяся в гибридизации *in situ* ДНК, специфичной в отношении ВПЧ, оказалась низкочувствительной и низкоспецифичной [20]. Согласно опубликованным в 2001 г. данным, ВПЧ-инфицирование высокого риска эпителия шейки матки сопровождается экспрессией опухолевыми клетками гена *p16 INK4a* [13]. Повышение активности гена *p16 INK4A* является следствием того, что на фоне инфицирования ВПЧ высокого риска происходит подавление активности или полная инактивация 2 генов-онкосупрессоров, таких как *p53* и ген-супрессор ретинобластомы (Rbl). Участки вирусной ДНК (E6 и E7) специфически взаимодействуют с белками, кодируемыми этими двумя генами, в результате чего запускается неконтролируемая пролиферация клеток и подавляется апоптоз [9].

Согласно нескольким публикациям и нашим данным белок, кодируемый геном *p16 INK4A*, является наиболее целесообразным для диагностики косвенным белковым маркером наличия ВПЧ-инфекции высокого риска [9, 10, 21]. При ВПЧ-негативном ПРГШ, который зачастую сопровождается наличием мутации гена *CDKN2A*, отмечается мутация гена *p16 INK4A*, в результате которой перестает синтезироваться белок p16. Иммуногистохимическое окрашивание, направленное на выявление *p16 INK4*A, является высокоэф-

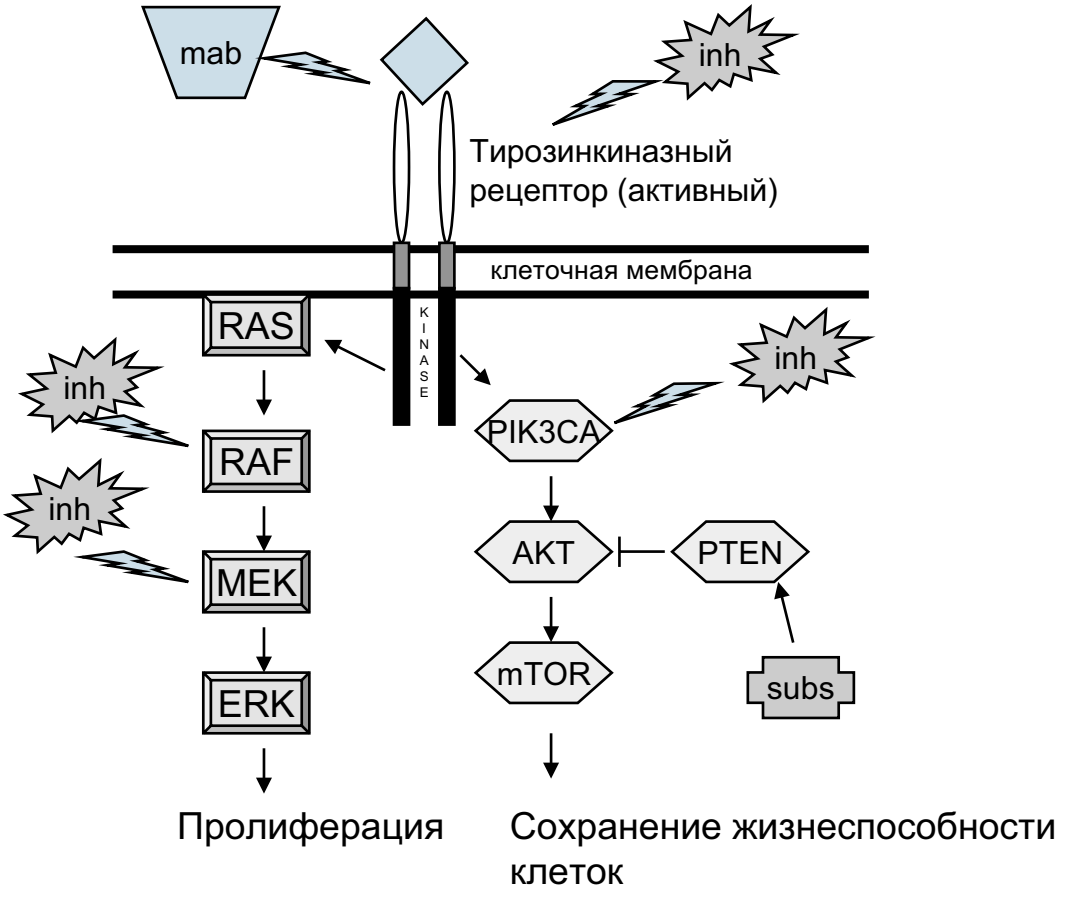



**Рис. 2.** *Два основных сигнальных пути, зависимых от тирозинкиназных рецепторов (таких как рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR); HER2/neu, c-KIT). На рецепторы можно воздействовать с помощью моноклональных антител (mab), которые взаимодействуют с рецепторным участком связывания, инактивируя рецептор, или с помощью специфических ингибиторов (inh). С помощью ингибиторов (inh) или белков-супрессоров опухолевого роста (subs) можно также воздействовать на многие звенья сигнального пути*

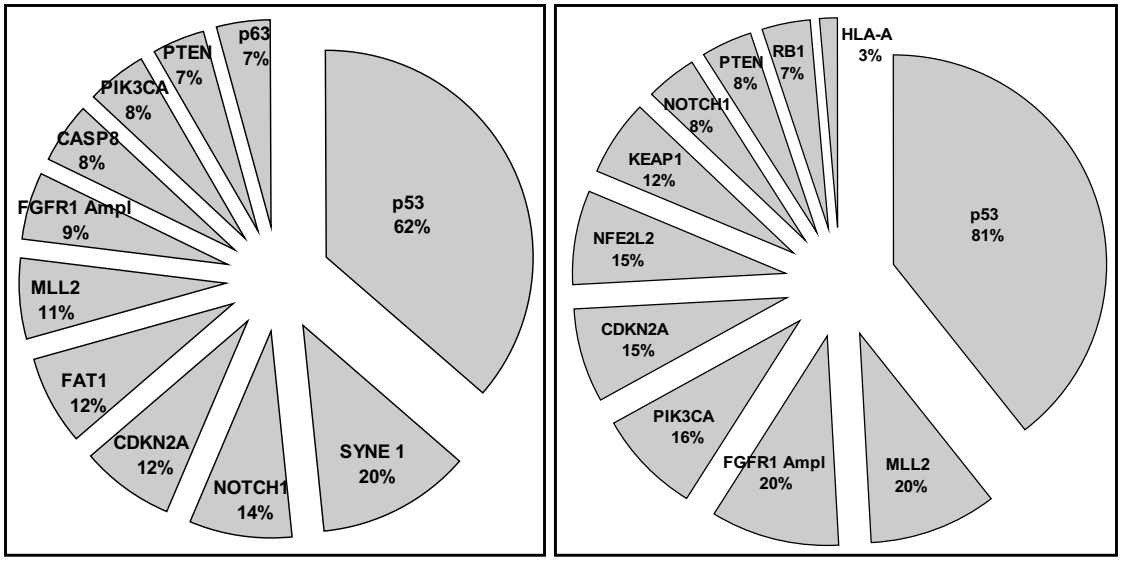



**Рис. 3.** *Распределение мутаций и амплификации FGFR: а – при ПРГШ. Мутации не являются взаимоисключающими и часто встречаются одновременно; б – при плоскоклеточном раке легкого. Данные мутации также не являются взаимоисключающими и могут наблюдаться одновременно. Интересно отметить, что при поражении практически одних и тех же генов могут отмечаться различные проявления. При ПРГШ зачастую имеются мутации гена Syne1. NOTCH1 участвует в дифференцировке клеток при развитии эпителия. Иллюстративный материал взят из работ Stransky et al. (2011) и Атласа генома рака (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012)*

фективным методом диагностики ВПЧ-инфекции. На рис. 1*б, в, г* показано иммуногистохимическое окрашивание продукта экспрессии гена *p16 INK4A*. Во всех представленных случаях также проводилась контрольная ПЦР. На рис. 1*б* представлено характерное окрашивание белка p16, свидетельствующее о наличии инфицирования ВПЧ высокого риска (подтипы 16 или 18). Наблюдается сильное окрашивание цитоплазмы и ядра. На рис. 1*г* представлен случай плоскоклеточного рака ротоглотки; когда наблюдается умеренное окрашивание цитоплазмы, при этом ПЦР свидетельствует об отсутствии ВПЧ. Клетки рядом расположенного неизмененного плоскоклеточного эпителия характеризуются локальной реактивной и умеренно выраженной положительной реакцией на *p16 INK4A*, которая не является признаком наличия ВПЧ. Таким образом, иммуногистохимическое исследование с целью выявления гена *p16 INK4A* может оказаться высокоинформативным методом при наличии метастазов плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Однако необходимо подчеркнуть, что в неясных ситуациях при очаговом характере окрашивания рекомендуется проведение исследований, направленных на выявление ДНК ВПЧ.

Стандартом лечения распространенного ПРГШ является проведение лучевой терапии зачастую в сочетании с химиотерапией цетуксимабом (моноклональное антитело, подавляющее активность EGFR) [19, 22]. При анализе результатов лечения было достоверно показано, что пациенты с ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком имеют лучший прогноз. Положительные результаты иммуногистохимического анализа, направленного на выявление *p16 INK4A*, были расценены как наилучший прогностический маркер при плоскоклеточном раке ротоглотки [23, 24]. При наличии экспрессии белка p16 5-летняя выживаемость составила 60 %, в то время как при отсутствии экспрессии данного белка аналогичный показатель составил 24,5 %. Даже при наличии отдаленных метастазов прогноз у пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки, ассоциированным с экспрессией белка p16, значительно лучше, чем у больных с отсутствием экспрессии данного белка. Стандартными признаками, учитываемыми при стадировании и классификации опухолевого заболевания, являются дифференцировка, размер опухоли, инвазия в окружающие ткани и наличие метастазов. Однако все они оказались менее прогностически значимыми, чем результаты иммуногистохимического анализа, направленного на определение *p16 INK4A*. Наряду с некоторыми авторами мы предлагаем включить в классификацию опухолей такой дополнительный признак, как p16 INK4A-статус [25]. Так же в ряде исследований было показано, что при ВПЧ-негативных опухолях, ассоциированных с курением и употреблением алкоголя, имеются несколько фокусов малигнизации в эпителии, в отличие от ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака, который представлен одним фокусом малигнизации. Эти данные так же объясняют тот факт, что при ВПЧ-негативных карциномах рецидивы возникают гораздо чаще [19].

#### Новые методы лечения

Моноклональные антитела (антитела к CD20, ритуксимаб) впервые стали использоваться при лечении злокачественных опухолей в конце 1980-х годов [26]. В настоящее время эффективность данных препаратов не вызывает сомнения и они включены в протоколы лечения различных злокачественных опухолей. Так, например, при аденокарциномах, которые избыточно экспрессируют белок HER2/neu или EGFR, успешно используются такие моноклональные антитела, как трастузумаб и цетуксимаб. Как уже было сказано ранее, цетуксимаб вошел в стандарты лечения даже ПРГШ [19, 22].

Новым поколением лекарственных средств, пришедшим на смену моноклональным антителам, являются низкомолекулярные препараты, которые подавляют звенья сигнальных путей и активность других белковых структур. Эти ингибиторные молекулы могут взаимодействовать с рецепторами и подавлять выработку сигнальных белков или структурных белков митотического веретена [27].

Данные низкомолекулярные ингибиторы еще не утверждены в качестве стандартов лечения ПРГШ, но многие из них находятся на этапе клинических исследований.

При ВПЧ-ассоциированном ПРГШ наблюдается небольшое количество специфических мутаций гена *PIK3CA*, благодаря чему имеется возможность таргетной терапии, направленной на сигнальный путь PICK-3CA/AKT/mTOR. В ходе начальных исследований с использованием ингибиторов mTOR, таких как эверолимус и темсиролимус, были получены хорошие результаты [28, 29].

В случае ВПЧ-негативного плоскоклеточного рака (см. рис. 3) основной мутацией является мутация гена, кодирующего белок p53 (62 % случаев). Данный ген является онкосупрессором, а мутация подавляет его активность. Таким образом, одним из способов лечения ассоциированных с данной мутацией опухолей является внедрение немутантного гена *p53* в опухолевые клетки для реактивации синтеза нормального белка p53. На данный момент исследуется эффект ингибиторов белка mdm2, который подавляет активность белка p53 [30]. Среди других мутаций, которые наиболее часто встречаются при плоскоклеточном раке, – мутации в генах *SYNE1* и *NOTCH1*, регулирующие процесс созревания и дифференцировки клеток (20 и 14 % соответственно). В исследованиях в эксперименте с ксенотрансплантатом рака поджелудочной

железы удалось добиться успешного воздействия на сигнальный путь Notch с помощью экспериментальных препаратов [31]. Мутации гена *CDKN2A*, кодирующего белки-окносупрессоры p16 INK4A и p14 ARF, наблюдаются в 12 % случаев. При данных мутациях, так же как и при мутациях p53, проводятся исследования эффективности заместительной терапии, однако данные исследования все еще не достигли уровня клинических испытаний [32]. В некоторых случаях (8 и 7 % соответственно) отмечаются мутации генов *PICK3CA* и *PTEN*, благодаря чему при данной злокачественной опухоли также применяется методика, описанная ранее и направленная на воздействие на mTOR сигнальный путь. Другими достаточно часто встречающимися мутациями являются мутации белков FAT1 и MILL2. FAT1 относится к белкам семейства кадгеринов, активирующих сигнальный путь WNT, однако его роль в таргетной терапии злокачественных опухолей еще не изучена [33].

Реже наблюдается амплификация тирозинкиназного рецептора FGFR1. Значимость данной амплификации на данный момент неясна, однако активация FGFR1 приводит к активации сигнальных путей, таких как RAS/RAF или AKT (представлены на рис. 2). На данный момент в клинических исследованиях изучается эффективность применения специфических мультикиназных ингибиторов FGFR-рецепторов при различных типах злокачественных опухолей, таких как немелкоклеточный рак легкого. При этом были достигнуты определенные успехи. Однако что касается ПРГШ, данные препараты все еще находятся на этапе доклинических испытаний на клеточных линиях [34, 35].

Более подробная информация о текущих клинических исследованиях представлена в списке международных исследований, публикуемом Национальным институтом здравоохранения США в Бетесде и представленном на электронном ресурсе http://www.clinicaltrials.gov.

Что касается исследований ПРГШ, проводимых в Российской Федерации, на данный момент имеется информация о 3 таких исследованиях:

1. Исследование по опухолям головы и шеи LUX 1 – Сравнение эффективности афатиниба и метотрексата при рецидиве или метастазах ПРГШ после химиотерапии препаратами платины.

2. Исследование по опухолям головы и шеи LUX 2 – Сравнение эффективности афатиниба и плацебо при ПРГШ после проведения химиолучевой терапии.

Афатиниб является ингибитором EGFR нового поколения, который успешно прошел исследования при немелкоклеточном раке легкого.

3. Эффективность и безопасность использования инъекционных форм лейкоцитарного интерлейкина при опухолях ротовой полости.

В 3-м исследовании изучается возможность локального контроля плоскоклеточного рака ротовой полости с помощью цитокинов и хемокинов.

### Заключение

ПРГШ на поздних стадиях все еще остается заболеванием с плохим прогнозом в случае невозможности выполнения радикального оперативного вмешательства. Несмотря на значительный прогресс в лекарственной терапии ПРГШ, в настоящее время имеется целый ряд новых препаратов, эффективность которых еще не сравнивалась с эффективностью традиционных методов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Haddad R.I. and D.M. Shin. Recent advances in head and neck cancer. N Engl J Med 2008;359(11):1143–54.
2. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60(5):277–300.
3. Brennan J.A., Boyle J.O., Koch W.M. et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 1995;332(11):712–7.
4. Syrjanen K., Syrjanen S. and Pyrhonen S. Human papilloma virus (HPV) antigens in lesions of laryngeal squamous cell carcinomas. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1982;44(6):323–34.
5. Syrjanen K.J. and Surjanen S.M. Histological evidence for the presence of condylomatous epithelial lesions in association with laryngeal squamous cell carcinoma. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1981;43(4):181–94.
6. Quintero K., Giraldo G.A., Uribe M.L. et al. Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia. Braz J Otorhinolaryngol 2013;79(3):375–81.
7. Curado M.P. and Boyle P. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol. Curr Opin Oncol 2013;25(3):229–34.
8. van Monsjou H.S., van Velthuysen M.L., van den Brekel M.W. et al. Human papillomavirus status in young patients with head and neck squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2012;130(8):1806–12.
9. Smeets D., Ertmer K., Braunschweig T., Bolotin M.V. HPV in squamous epithelial lesions of the head and neck: different affection of different tumors. Tumors of the head and neck (in russian) 2011;1:61–5.
10. Thomas J. and Primeaux T. Is p16 immunohistochemistry a more cost-effective method for identification of human papilloma virus-associated head and neck squamous cell carcinoma? Ann Diagn Pathol 2012;16(2): 91–9.
11. National Cancer Registry Ireland Cancer Trends, 2011.10.
12. Kelley M.J., Otterson G.A. et al. CDKN2 in HPV-positive and HPV-negative cervical-carcinoma cell lines. Int J Cancer 1995;63(2):226–30.
13. Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D. et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. Int J Cancer 2001;92(2):276–84.

14. Mardis E.R. Next-generation DNA sequencing methods. Annu Rev Genomics Hum Genet 2008;9:387–402.
15. Lechner M., Frampton G., Fenton T. et al. Targeted next-generation sequencing of head and neck squamous cell carcinoma identifies novel genetic alterations in HPV+ and HPV- tumors. Genome Med 2013;5(5):49.
16. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. Science 2011;333(6046):1157–60.
17. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Cancer Genome Atlas Research Network. Nature 2012;489(7417):519–25.
18. Bissada E., Abboud O., Abou Chacra Z. et al. Prevalence of K-RAS Codons 12 and 13 Mutations in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Impact on Clinical Outcomes. Int J Otolaryngol 2013;2013:848021.
19. Leemans C.R., Braakhuis B.J. and Brakenhoff R.H. The molecular biology of head and neck cancer. Nat Rev Cancer 2011;11(1):9–22.
20. Schlecht N.F., Brandwein-Gensler M., Nuovo G.J. et al. A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer. Mod Pathol 2011;24(10): 1295–305.
21. El-Naggar A.K. and Westra W.H. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: A guide for interpretative relevance and consistency. Head Neck 2012;34(4):459–61.
22. Specenier P. and Vermorken J.B. Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment. Biologics 2013;7:77–90.
23. Granata R., Miceli R., Orlandi E. et al. Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer: an Italian validation study. Ann Oncol 2012;23(7):1832–7.
24. Chen Y.J., Rau K.M., Chien C.Y. et al. High p16 expression predicts a positive response to chemoradiotherapy in stage IVa/b head and neck squamous cell carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12(3):649–55.
25. Fischer C.A., Kampmann M., Zlobec I. et al. p16 expression in oropharyngeal cancer: its impact on staging and prognosis compared with the conventional clinical staging parameters. Ann Oncol 2010;21(10):1961–6.
26. Press O.W., Appelbaum F., Ledbetter J.A. et al. Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. Blood 1987;69(2):584–91.
27. Newman S. Eribulin, a simplified ketone analog of the tubulin inhibitor halichondrin B, for the potential treatment of cancer. Curr Opin Investig Drugs 2007;8(12):1057–66.
28. Owonikoko T.K. and Khuri F.R. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013;2013:395–401.
29. Herzog A., Bian Y., Vander Broek R. et al. PI3K-mTOR inhibitor PF-04691502 anti-tumor activity is enhanced with induction of wild-type TP53 in human xenograft and murine knockout models of head and neck cancer. Clin Cancer Res 2013 May 2.
30. Jiang T., Zhou C., Gu J. et al. Enhanced therapeutic effect of cisplatin on the prostate cancer in tumor-bearing mice by transfecting the attenuated Salmonella carrying a plasmid co-expressing p53 gene and mdm2 siRNA. Cancer Lett 2013 May 29.
31. Yabuuchi S., Pai S.G., Campbell N.R. et al. Notch signaling pathway targeted therapy suppresses tumor progression and metastatic spread in pancreatic cancer. Cancer Lett 2013;335(1):41–51.
32. Allay J.A., Steiner M.S., Zhang Y. et al. Adenovirus p16 gene therapy for prostate cancer. World J Urol 2000;18(2):111–20.
33. Sadeqzadeh E., de Bock C.E. and Thorne R.F. Sleeping Giants: Emerging Roles for the Fat Cadherins in Health and Disease. Med Res Rev 2013 May 29.
34. Ren M., Hong M., Liu G. et al. Novel FGFR inhibitor ponatinib suppresses the growth of non-small cell lung cancer cells overexpressing FGFR1. Oncol Rep 2013;29(6):2181–90.
35. Sweeny L., Liu Z., Lancaster W. et al. Inhibition of fibroblasts reduced head and neck cancer growth by targeting fibroblast growth factor receptor. Laryngoscope 2012;122(7):1539–44.

# Рефрактерность высокодифференцированного рака щитовидной железы к лечению радиоактивным йодом

**П.О. Румянцев**

*ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва*

***Контакты:*** *Павел Олегович Румянцев rumyantsev.pavel@endocrincentr.ru*

*Резистентность отдаленных метастазов к терапии радиоактивным йодом у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы (РЩЖ) значительно ухудшает прогноз выживаемости. Результаты применения химиотерапии (доксорубицин и комбинации) и аналогов ретиноевой кислоты (изотретиноин, роаккутан) не позволили рекомендовать их в качестве терапии выбора. Эффективность отдельных мультикиназных ингибиторов (вандетаниб, сорафениб, сунитиниб) наблюдалась в клинических испытаниях II фазы. По результатам клинических исследований III фазы (доложенных на ASCO'2013, США, Чикаго) сорафениб подтвердил терапевтическую эффективность у больных йод-рефрактерными метастазами высокодифференцированного РЩЖ.*

***Ключевые слова:*** *высокодифференцированный рак щитовидной железы, радиоактивный йод, мультикиназные ингибиторы*

**Refractory of well-differentiated thyroid cancer to the treatment with radioactive iodine**

***P.O. Rumyantsev***

*Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow*

*Resistance of well-differentiated distant metastases to radioactive iodine treatment severely deteriorate survival prognosis of patients. Chemotherapy (doxorubicin and combinations) and retinoid acid analoques (isotretinoin, roaccutan) implimentation did not allow to recommend them as a therapy of choice. Effectiveness of several multikinase inhibitors (vandetanib, sorafenib, sunitinib) was confirmed in phase II clinical trials. In result of phase III clinical trial of sorafenib (reported on ASCO'2013, Chicago, USA) its therapeutic efficacy in patient with iodine-refractory well-differentiated thyroid cancer was affirmed.*

***Key words:*** *well-differentiated thyroid cancer, radioactive iodine, multikinase inhibitors*

К высокодифференцированным карциномам щитовидной железы (ЩЖ) относят папиллярный и фолликулярный гистологические типы, которые составляют 90–95 % всех случаев рака ЩЖ (РЩЖ) [1]. Первично отдаленные метастазы выявляются у 3–15 % больных высокодифференцированным РЩЖ (ВДРЩЖ) и еще у 6–20 % они выявляются в процессе динамического наблюдения [2]. В общей сложности примерно у 25 % пациентов с ВДРЩЖ развивается местный и/или отдаленный рецидив опухоли [3]. Полной ремиссии заболевания удается достичь примерно в 60 % локального рецидива и в 30 % случаев отдаленных метастазов [4]. От 25 до 66 % больных с отдаленными метастазами либо изначально, либо в процессе лечения могут приобретать полную или частичную резистентность к терапии радиоактивным йодом [2, 5].

Способность клеток ВДРЩЖ накапливать йод имеет важнейшее клиническое значение, предоставляя возможность использования радиоактивного йода для комбинированного лечения и диагностики рецидива опухоли. При этом способность к захвату и удержанию йода опухолевыми клетками ВДРЩЖ во много раз ниже таковой у нормальных клеток фолликулярного эпителия ЩЖ. В 5–15 % случаев функция захвата йода метастазами ВДРЩЖ отсутствует изначально, либо критически снижается в процессе лечения радиоактивным йодом вплоть до полного исчезновения. Резистентность метастазов ВДРЩЖ к лечению радиоактивным йодом значительно ухудшает прогноз выживаемости пациентов. При неэффективной радиойодтерапии у больных ВДРЩЖ, связанной с отсутствием накопления радиофармацевтического препарата в метастазах, 5-летняя выживаемость составляет < 50 % [6], а 10-летняя < 10 % [2].

За способность накопления йода в клетке отвечает натрий-йодидный симпортер (НЙС). НЙС является гликопротеином базальной плазматической мембраны, состоящим из 13 трансмембранных доменов, функция которого состоит в активном транспорте молекул йода в клетку. В клетках фолликулярного эпителия ЩЖ йод необходим для синтеза тиреоидных гормонов (трийодтиронина и тетрайодтиронина) посредством йодирования тироглобулина. Помимо клеток фолликулярного эпителия ЩЖ, экспрессия НЙС имеется в клетках слюнных желез, слизистой желудка, молочных желез в период лактации. Однако, в отличие от тироцитов,

активность НЙС в этих органах не зависит от тиреотропного гормона (ТТГ). Органификация йода является специфической и уникальной функцией фолликулярных клеток ЩЖ, обеспечивая длительное удержание в них йода, чего не происходит в экстратиреоидных клетках, способных лишь к захвату, но не органификации йода. НЙС принадлежит к 5-му семейству натрий/ионных симпортеров, которые переносят отрицательно заряженные ионы в цитоплазму. Закачка одного атома $I^-$ вместе с 2 атомами $Na^+$ в клетку НЙС осуществляется посредством трансмембранного натриевого электрохимическиго градиента, который создается АТФ-зависимой работой $Na^+/K^+$ помпы (рис. 1).

Работа НЙС находится под положительным синергическим влиянием ряда каскадных сигнальных путей (MAPK, IP3K и др). Имеются данные, что при активирующих мутациях в онкогенах *BRAF* и *RAS* происходит ингибирование НЙС, что негативно отражается на показателях выживаемости вследствие отсутствия ответа на лечение радиоактивным йодом [7].

В 1970–90-х годах резистентные к радиоактивному йоду метастазы ВДРЩЖ пытались лечить различными химиопрепаратами, при анализе эффективности которых FDA (Food & Drug Administration, США) был одобрен к клиническому применению доксорубицин (адриамицин). Однако монотерапия доксорубицином или комбинация его с цисплатином, интерфероном-альфа редко вызывали частичную регрессию или стабилизацию опухоли, при этом лечебный эффект был кратковременным [8, 9]. Лечение доксорубицином связано с выраженными побочными эффектами, такими как тяжелая гематологическая и кардиальная токсичность [10, 11].

Ретиноидная кислота (РК), окисленный метаболит витамина А, обладает положительным эффектом на клеточную дифференцировку. В онкологии РК применяются с целью повысить дифференцировку и снизить пролиферацию опухолевых клеток. Механизм действия РК реализуется через присоединения к рецепторам RXR и RAR, что приводит к подавлению соответствующей генной транскрипции [12]. Аналоги РК (изотретиноин, роаккутан) являются ее агонистами и применялись с целью редифференцировки клеток РЩЖ и восстановления способности захвата йода. Лечение изотретиноином и аналогами переносится пациентами значительно лучше, чем химиотерапия [13]. Однако РК не обладают собственной противоопухолевой активностью. Способность РК вызывать редифференцировку клеток РЩЖ связана со способностью повышать экспрессию НЙС, которая проявляется в том, что у 20–50 % пациентов способность к захвату йода частично восстанавливается [13]. Терапия изотретиноином редко восстанавливала способность накопления радиоактивного йода метастазами до уровня, достаточного для эффективной радиойодтерапии. Регрессия

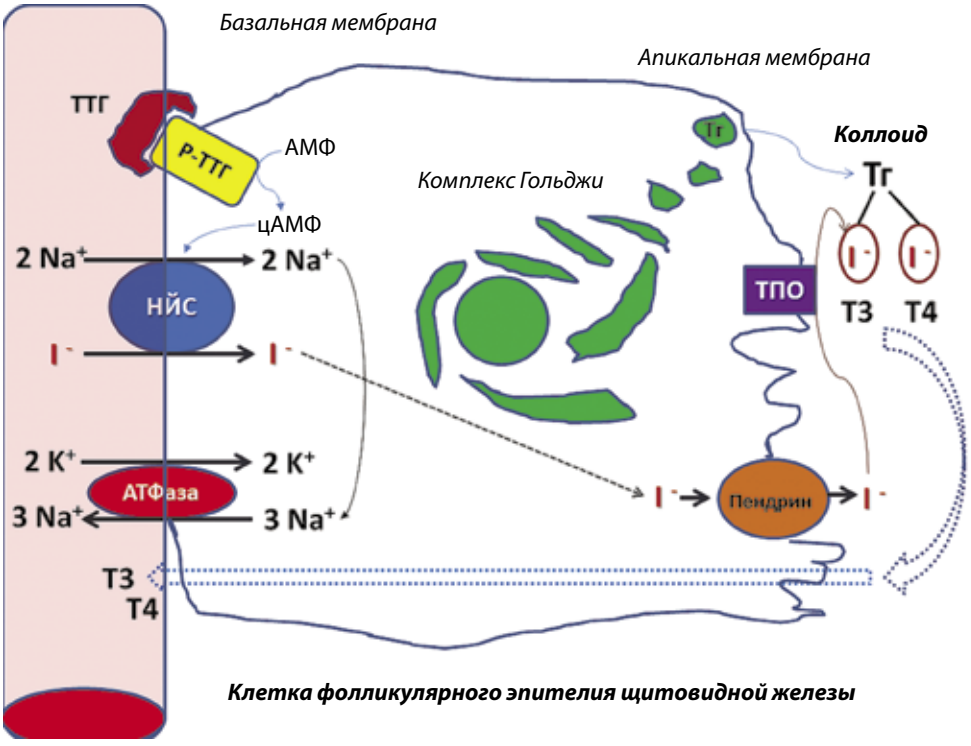



**Рис. 1.** *Схема метаболизма йода в клетках фолликулярного эпителия ЩЖ; ТПО – тиреопероксидаза; Тг – тиреоглобулин; Т3 – трийодтиронин; Т4 – тетрайодтиронин*

опухоли на радиойодтерапии после редифференцировки на фоне изотретиноина была зарегистрирована лишь в единичных случаях [14]. Поэтому изотретиноин и его аналоги сегодня не рекомендованы в качестве эффективной адъювантной терапии у больных распространенным ВДРЩЖ.

Фундаментальные исследования продолжают открывать молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе канцерогенеза и прогрессирования опухоли, что дает возможность разрабатывать таргетные лечебные средства. Установлено, что ряд молекулярных нарушений ассоциирован с ВДРЩЖ: активация сигнальных путей RTK-RAS-RAF-MAPK и PI3K-AKT1, активация тирозинкиназных рецепторов, таких как RET и NTRK, мутации в генах-онкосупрессорах *p53* и *PTEN*, повышение активности рецепторов VEGF (вазоэндотелиального фактора роста) и EGFR (эпидермального фактора роста), активация факторов ядерной транскрипции, таких как PPARg. Современные подходы сфокусированы на разработке многоцелевых ингибиторов тирозинкиназ и рецептор-специфичных антител, одновременно подавляющих VEGFR и/или EGFR-опосредованную пролиферацию [15]. Также разрабатываются протеасомные ингибиторы, которые могут применяться для преодоления дефектов механизмов апоптоза.

Считается, что у большинства пациентов с папиллярным РЩЖ (ПРЩЖ) инициирующим событием карцерогенеза является наличие активирующих мутаций в генах, кодирующих молекулы сингального каскада MAPK (англ. **M**itogen **A**ctivated **P**rotein **K**inase – митоген-активируемой протеинкиназы). Прогрессирование ПРЩЖ у этих пациентов является последствием серий мутаций, которые результируются в конститутивной активации протоонкогенов RTK-RAS-RAF-MAPK-сигнального каскада [15–17]. Наиболее частые онкогенные события представлены перестройками *RET/PTC*, а также точковыми мутациям в генах *RAS* или *BRAF* [18]. *BRAF* принадлежит к семейству генов *RAF* и хорошо известен как протоонкоген, мутирующий при различных карциномах, включая ПРЩЖ, меланому, рак толстого кишечника [19]. Мутации в гене *BRAF* могут приводить к нарушениям в работе НЙС, вызывая снижение накопления йода опухолевыми клетками и, как следствие, ограничение в применении терапии радиоактивным йодом [20]. В среднем мутации в гене *BRAF* можно обнаружить у 44 % пациентов с ПРЩЖ. Было предложено несколько обнадеживающих препаратов, имеющих мишенью RTK-RAS-RAF-MAPK-сигнальный каскад, многие из которых в настоящее время завершают клинические исследования у больных ВДРЩЖ.

При фолликулярных и низкодифференцированных карциномах ЩЖ наиболее частыми генетическими аномалиями являются мутации в генах *RAS* и *PIK3CA*, а также гиперэкспрессия EGFR.

РЩЖ является опухолью с интенсивным кровоснабжением. Ангиогенез потенцирует рост опухоли и ее метастазирование. VEGF играет ключевую роль в процессе неоваскуляризации. При РЩЖ часто присутствует сверхэкспрессия VEGF и его рецепторов, что имеет важное значение в процессе туморогенеза и прогресии, а также может служить значимым диагностическим и/или прогностическим маркером [21]. Сорафениб, сунитиниб и вандетаниб – мультикиназные ингибиторы, имеющие спектр ингибирующей активности, патогенетически подходящий для лечения больных йод-резистентным ВДРЩЖ. Все 3 препарата прошли II фазу клинических испытаний (см. таблицу).

При использовании отдельных мультикиназных ингибиторов (селуметиниб, AZD6244) зарегистрировано восстановление йод-накопительной функции со стороны отдаленных метастазов, что само по себе является дополнительным положительным эффектом лечения, предоставляя возможность продолжить лечение радиоактивным йодом [22].

В одной из публикаций было продемонстрировано, что минимальная доза сорафениба, достаточная для реализации значимого терапевтического эффекта (ЧР – 33 %; СО – 44 %), составляет 200 мг [23]. Результаты получены при лечении 9 пациентов, данный режим дозирования требует подтверждения эффективности в сравнении со стандартным режимом в последующих исследованиях.

На съезде Американской ассоциации клинической онкологии в начале июня 2013 г. (ASCO'2013, Чикаго, США) были доложены результаты клинического исследования III фазы применения сорафениба при ВДРЩЖ, резистентного к радиоактивному йоду. Дизайн исследования представлял собой рандомизированное двойное слепое исследование. В исследуемую группу получавших 800 мг сорафениба, было включено 207 пациентов. В контрольную – 210 больных йод-рефрактерным ВДЩРЖ. При сравнении выживаемости без прогрессирования было обнаружено значительное ее увеличение (320 против 175 нед) в группе пациентов, получавших сорафениб (HR 0,59; 95% ДИ 0,45–0,76; $p < 0,0001$).

Таким образом, сорафениб стал первым препаратом, доказавшим свою терапевтическую эффективность у больных ВДРЩЖ, рефрактерным к лечению радиоактивным йодом.

Вполне ожидаемо, что в обозримом будущем появятся и другие эффективные таргетные препараты, а также их комбинации для лечения резистентных к традиционной терапии больных РЩЖ. Учитывая, что мишенями их ингибирующего воздействия являются активированные сигнальные каскады, необходимо изучать профиль онкогенетических нарушений в клетках опухоли. В перспективе это позволит персонализировать лечение и прогнозировать его эффективность.

*Результаты клинических исследований II фазы различных мультикиназных ингибиторов у больных ВДРЩЖ, резистентным к лечению радиоактивным йодом*

| Препарат | Молекулярные мишени | Гистологический тип РЩЖ | Число пациентов | Ответ | Побочные эффекты | Ссылка |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Сунитиниб | VEGFR-2; PDGRF; FLT3; KIT | ВДРЩЖ 80 %<br>МРЩЖ 20 % | 35 | ПР – 3 %<br>ЧР – 28 %<br>СО – 46 % | Нейтропения (34 %)<br>Лейкопения (31 %)<br>ЛПС (17 %)<br>Диарея (17 %)<br>Слабость (11 %) | [24] |
| | | ВДРЩЖ 86 %<br>МРЩЖ 14 % | 43 | ЧР – 13 %<br>СО – 68 % | Слабость (79 %)<br>Диарея (56 %)<br>ЛПС (53 %)<br>Нейтропения (49 %)<br>Гипертензия (42 %) | [25] |
| | | ВДРЩЖ 60 %<br>МРЩЖ 34 %<br>АРЩЖ 6 % | 17 | ЧР – 6 %<br>СО – 71 % | Гипертензия (41 %)<br>Мукозит (30 %)<br>ЛПС (12 %) | [26] |
| Вандетаниб (AZ6474) | RAF; RET; VEGFR-1,-2,-3; EGFR | ВДРЩЖ и плацебо | 145 | ВБП<br>HR 0,61 (ДИ 95 % 0,41–0,90), $p = 0,012$ | Диарея (74 %)<br>Гипертензия (34 %)<br>Акне (29 %)<br>Астения (26 %)<br>Нейтропения (49 %)<br>Удлинение интервала QT (23 %) | [27] |
| Сорафениб (нексавар) | VEGFR-1,-2,-3; RAF; RET; PDGFR | ВДРЩЖ 90 %<br>МРЩЖ 7 %<br>АРЩЖ 3 % | 30 | ЧР – 23 %<br>СО – 53 %<br>ВБПср – 20 мес | ЛПС 83 %<br>Сыпь 70 %<br>Слабость 60 %<br>Гипертензия 13 % | [28] |
| | | ВДРЩЖ | 31 | ЧР – 25%<br>СО – 34 %<br>ВБПср – 14,5 мес | ЛПС 66 %<br>Сыпь 47 %<br>Потеря веса 56 %<br>Гипертензия 41 % | [29] |
| | | ВДРЩЖ | 41 | ЧР – 15 %<br>СО – 23 %<br>ВБПср – 15 мес | Слабость 16 %<br>ЛПС 12 %<br>Артралгия 11 % | [30] |

***Примечание.*** *МРЩЖ – медуллярный РЩЖ; АРЩЖ – анапластический РЩЖ; ВБП – время без прогрессирования; ПР – полная регрессия (опухоли); ЧР – частичная регрессия; СО – стабилизация опухоли; ПО – прогрессирование опухоли; ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.*

## ЛИТЕРАТУРА


1. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;8:2892–9.
3. Schlumberger M., Lacroix L., Russo D. et al. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3:260–9.
4. Schlumberger M.J. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998;5:297–306.
5. Hodak S.P., Carty S.E. Radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer: hope for the future. Oncology 2009;9:775–6.
6. Capdevila J., Argiles G., Rodriguez-Frexinos V. et al. New approaches in the management of radioiodine-refractory thyroid cancer: the molecular targeted therapy era. Discov Med 2010;45:153–62.
7. Sabra M.M., Dominguez J.M., Grewal R.K. et al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. J Clin Endocrinol Metab 2013;5:E829–36.
8. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;11:1167–214.
9. Haugen B.R. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. Semin Surg Oncol 1999;1:34–41.
10. Argiris A., Agarwala S.S., Karamouzis M.V. et al. A phase II trial of doxorubicin and interferon alpha 2b in advanced, non-medullary thyroid cancer. Invest New Drugs 2008;2:183–8.
11. Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer 1985;9:2155–60.
12. Altucci L., Leibowitz M.D., Ogilvie K.M. et al. RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease. Nat Rev Drug Discov 2007;10:793–810.
13. Gruning T., Tiepolt C., Zophel K. et al. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid

cancer – does it hold its promise? Eur J Endocrinol 2003;4:395–402.
14. Short S.C., Suovuori A., Cook G. et al. A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004;8:569–74.
15. O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. Oncologist 2010;2:146–56.
16. Fagin J.A., Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;6:955–69.
17. Klein M., Picard E., Vignaud J. M. et al. Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. J Endocrinol 1999; 1:41–9.
18. Chougnet C., Brassard M., Leboulleux S. et al. Molecular targeted therapies for patients with refractory thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;6:448–55.
19. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. Endocr Rev 2007;7:742–62.
20. Knauf J.A., Fagin J.A. Role of MAPK pathway oncoproteins in thyroid cancer pathogenesis and as drug targets. Curr Opin Cell Biol 2009;2:296–303.
21. O'Neill J.P., Power D., Condron C. et al. Anaplastic thyroid cancer, tumorigenesis and therapy. Ir J Med Sci 2010;1:9–15.
22. Ho A. L., Grewal R. K., Leboeuf R. et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med 2013;7:623–32.
23. Chen L., Shen Y., Luo Q. et al. Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2011;2:119–24.
24. Carr L.L., Mankoff D.A., Goulart B.H. et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res 2010;21:5260–8.
25. Perez C.A., Santos E.S., Arango B.A. et al. Novel molecular targeted therapies for refractory thyroid cancer. Head Neck 2012;5:736–45.
26. Kojic K.L., Kojic S.L., Wiseman S.M. Differentiated thyroid cancers: a comprehensive review of novel targeted therapies. Expert Rev Anticancer Ther 2012;3:345–57.
27. Leboulleux S., Bastholt L., Krause T. et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;9: 897–905.
28. Gupta-Abramson V., Troxel A.B., Nellore A. et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol 2008;29:4714–9.
29. Hoftijzer H., Heemstra K.A., Morreau H. et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 2009;6:923–31.
30. Kloos R.T., Ringel M.D., Knopp M.V. et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. J Clin Oncol 2009;10: 1675–84.

# Микрососудистая реконструкция дефектов нижней челюсти у детей

**М.В. Болотин, А.В. Лопатин**
*ФГБУ РДКБ Минздрава России, Москва*

***Контакты:*** *Михаил Викторович Болотин bolotin1980@mail.ru*

*Лечение агрессивных доброкачественных и злокачественных опухолей в области головы и шеи зачастую требует выполнения частичной (сегментарной) или половинной резекции нижней челюсти. Дефекты нижней челюсти, даже небольшой протяженности, приводят к выраженной косметической деформации нижней зоны лица, сопровождаются нарушением таких важных функций, как жевание, глотание, правильное речеобразование.*
*Пластика дефекта нижней челюсти реваскуляризированным малоберцовым трансплантатом является методом выбора после обширных резекций по поводу распространенных доброкачественных и злокачественных опухолей.*

***Ключевые слова:*** *дети, нижняя челюсть, микрохирургия*

**Microvascular reconstruction of pediatric mandibular defects**

***M.V. Bolotin, A.V. Lopatin***
*Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow*

*The treatment of aggressive benign and malignant head and neck tumors requires partial (segmental) or half mandibular resection on frequent occasions. Mandibular defects of even a small extent lead to significant cosmetic deformity and are accompanied by impairment of important functions, such as chewing, swallowing, and correct speech production.*
*Mandibuloplasty using a revascularized peroneal graft is the method of choice after extensive resections for disseminated benign and malignant tumors.*

***Key words:*** *children, lower jaw, microsurgery*

## Введение

Лечение агрессивных доброкачественных и злокачественных опухолей в области головы и шеи зачастую требует выполнения частичной (сегментарной) или половинной резекции нижней челюсти. Протяженность дефекта может быть очень разнообразной, в зависимости от объема, локализации первичного опухолевого процесса, его гистологического строения, степени вовлеченности окружающих мягких тканей. Дефекты нижней челюсти, даже небольшой протяженности, приводят к выраженной косметической деформации нижней зоны лица, сопровождаются нарушением таких важных функций, как жевание, глотание, правильное речеобразование [1].

Восстановление контура и непрерывности нижнечелюстной дуги, правильного соотношения между верхней и нижней челюстью еще более актуально в детском и подростковом возрасте, когда не закончено формирование лицевого скелета, а рост и развитие нижней и верхней челюсти и лицевого скелета в целом, по мнению ряда ученых, зависят от правильного анатомического соотношения между ними [2].

Исходя из вышеизложенного, целью оперативного вмешательства на нижней челюсти является не только радикальное удаление патологического процесса, но и восстановление непрерывности нижнечелюстной дуги, правильного соотношения между верхней и нижней челюстью, для предупреждения возможных косметических и функциональных нарушений.

В настоящее время применяются следующие методы:

- восстановление непрерывности нижней челюсти при помощи реконструктивных пластин при изолированном дефекте нижней челюсти, или в сочетании с кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке при комбинированных дефектах. Недостатком данной методики является высокая частота прорезывания реконструктивных пластин через кожу наружу или через слизистую в полость рта, особенно при реконструкции фронтальных отделов нижней челюсти, невозможность дентальной реабилитации;
- методики дистракционного остеогенеза при небольших по протяженности дефектах;
- реваскуляризированные костные трансплантаты (малоберцовый, подвздошный).

Ряд авторов сообщает о спонтанной регенерации нижней челюсти у детей [3–5]. Так, Sharma et al. [6] приводят описание 4 случаев спонтанной регенерации у детей в возрасте от 6 до 12 лет. В 3 случаях была вы-

полнена поднадкостничная сегментарная резекция по поводу доброкачественных опухолей нижней челюсти, в 1 случае – гемимандибулэктомия так же с сохранением надкостницы резецированного фрагмента. Первые признаки регенерации костной ткани отмечены в сроки от 2 до 6 мес. Необходимым условием для спонтанной регенерации, по мнению авторов, является сохранение надкостницы резецированного фрагмента и отсутствие инфекционных осложнений. Однако вероятность и возможность спонтанной регрессии крайне низка при лечении злокачественных и агрессивных доброкачественных процессов, когда с целью абластики выполняется резекция единым блоком с надкостницей, а в послеоперационном периоде проводится лучевая терапия.

### Материалы и методы

Использование реваскуляризированных костных трансплантатов для пластики дефектов нижней челюсти произвело революцию в хирургии головы и шеи. Первое сообщение об успешной пересадке реваскуляризированной малоберцовой кости было сделано Taylor et al. [7] в 1975 г. Для реконструкции нижней челюсти этот лоскут впервые был использован лишь спустя 14 лет в 1989 г. Hidalgo et al. [8]. В настоящее время данная методика чрезвычайно популярна для воссоздания нижней челюсти, наряду с подвздошным лоскутом. В зарубежной литературе имеется достаточно большое количество статей, посвященных данной проблеме. При этом в большинстве работ обобщаются результаты микрохирургической реконструкции у взрослых, пациенты детского возраста либо не включаются в исследование, либо рассматриваются в общей группе. Наиболее крупное исследование, посвященное вопросам реконструкции нижней челюсти у детей, которое нам удалось найти, – работа Bianchi et al. [9]. В исследование было включено 5 больных в возрасте от 8 до 14 лет. В 3 случаях резекция была выполнена по поводу злокачественных опухолей (рабдомиосаркома, саркома Юинга, мукоэпидермоидный рак), в 2 случаях по поводу доброкачественных и неопухолевых процессов. При этом у 1 пациента была выполнена отсроченная реконструкция после резекции нижней челюсти по поводу доброкачественной опухоли в возрасте 2 лет. В 1 случае объем резекции включал суставной отросток нижней челюсти, во всех остальных проведена сегментарная резекция. Подвздошный трансплантат для реконструкции использовался у 2 пациентов, малоберцовый – у 3. У всех больных отмечено удовлетворительное приживление трансплантата.

Выполнение реконструктивных операций в детском возрасте имеет ряд особенностей, обусловленных в первую очередь незавершенным формированием как нижней челюсти, так и лицевого скелета в целом. При планировании оперативного вмешательства необходимо помнить о том, что рост нижней челюсти определяется 2 различными механизмами – эпифизарной пролиферацией и ремоделированием за счет воздействия окружающих мягких тканей [10]. Зона роста располагается в околосуставной области, поэтому сохранение ее (если это возможно) при выполнении резекции нижней челюсти чрезвычайно важно. Не менее важным является и воссоздание адекватного объема окружающих мягких тканей, по возможности симметричного здоровой стороне, для дальнейшего правильного развития лицевого скелета. С другой стороны, отсутствие атеросклеротических, тромботических бляшек, лучшая ригидность сосудистой стенки, хороший периферический кровоток и более высокие регенераторные возможности детского организма позволяют получать хорошие результаты даже при анастамозировании сосудов малого диаметра и создают лучшие условия для приживления.

Под нашим наблюдением находилось 3 больных с различными по протяженности дефектами нижней челюсти (дефект тела, ветви нижней челюсти и суставного отростка – 2 случая, тело и угол нижней челюсти – 1 случай). Возраст больных 7, 10 и 11 лет соответственно. У 2 пациентов была выполнена одномоментная реконструкция после резекции нижней челюсти по поводу доброкачественных опухолевых процессов (ювенильная оссифицирующая фиброма, фиброзная дисплазия), в 1 случае – отсроченная реконструкция после резекции нижней челюсти по поводу доброкачественной опухоли в возрасте 2 лет. Протяженность дефекта составила 8, 12 и 13 см. При заборе трансплантата мы сохраняем 6 см в проксимальном и дистальном отделе малоберцовой кости для предупреждения нестабильности в коленном и голеностопном суставах. Длина трансплантата составила 12, 12 и 16 см, что достаточно для реконструкции половины нижней челюсти. Для оценки диаметра анастамозируемых сосудов всем больным перед операцией проводилось ультразвуковое исследование с дуплексным сканированием сосудов голени и шеи, компьютерная томография (КТ) с в/в контрастированием сосудов голени. Диаметр сосудов составил 1,3; 1,5 и 1,5 мм. Фиксация трансплантата осуществлялась на реконструктивную пластину. При этом вначале моделировалась реконструктивная пластина, после чего на нее при помощи шурупов фиксировался выкроенный и смоделированный костный лоскут. Для реконструкции суставного отростка нижней челюсти применялась следующая методика. Дистальный фрагмент трансплантата устанавливался непосредственно в ладьевидную ямку [11]. Для удержания дистального фрагмента малоберцовой кости в нужном положении остатки суставной капсулы фиксировались к вновь сформированному суставному отростку, дополнительно подшивалась жевательная мышца к углу реконструктивной пластины [12].

Ряд авторов рекомендует устанавливать искусственную суставную головку на забранный трансплантат [13]. Однако в детском возрасте метод имеет относительные противопоказания, связанные с риском эрозии височной кости титановым протезом вследствие длительного стояния.

### Заключение

Результаты реконструкции с использованием реваскуляризированного костного лоскута удовлетворительные. Наиболее частое осложнение – тромбоз в области анастомоза и как результат – некроз лоскута. Частота некроза лоскута составляет, по данным различных авторов, у взрослых от 1 до 5 % и во многом зависит от опыта лечебного учреждения. Чаще встречается венозный тромбоз в первые 3 суток после оперативного вмешательства (до 70 % всех случаев тромбозов).

В нашем наблюдении ни у одного из больных не отмечено осложнений (рис. 1–3). При проведении радиоизотопного исследования с технецием через месяц после оперативного вмешательства отмечено незначительное снижение накопления радиофармпрепарата по сравнению со здоровой стороной.

Таким образом, пластика дефекта нижней челюсти реваскуляризированным малоберцовым трансплантатом является методом выбора после обширных резекций по поводу распространенных доброкачественных и злокачественных опухолей.

*а* *б*

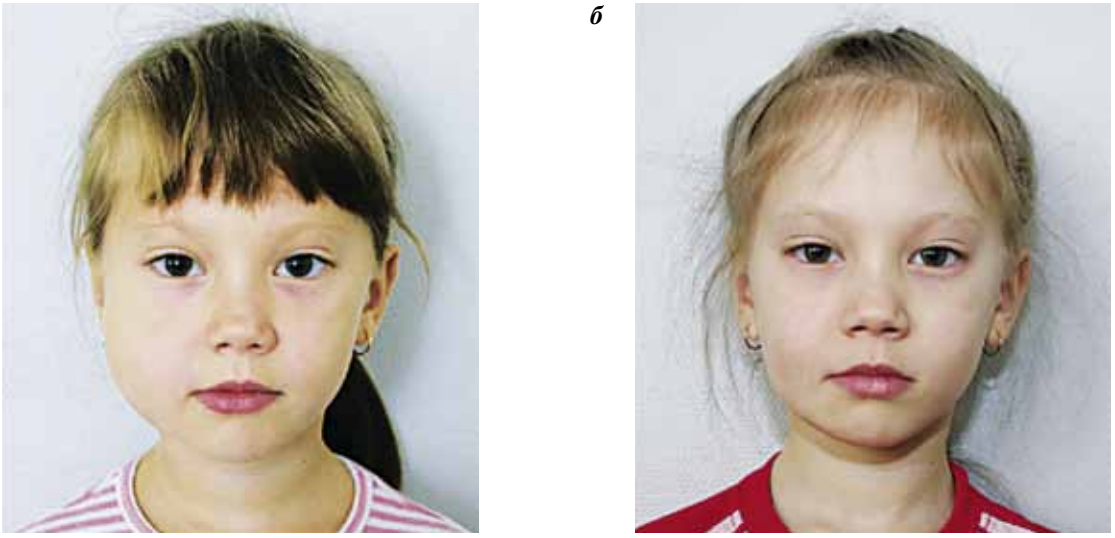


**Рис. 1.** *Фиброзная дисплазия нижней челюсти справа: а – внешний вид до операции; б – выполнена резекция тела, угла, суставного отростка нижней челюсти справа, реконструкция дефекта реваскуляризированным малоберцовым трансплантатом. Внешний вид через 6 мес*

*а* *б*

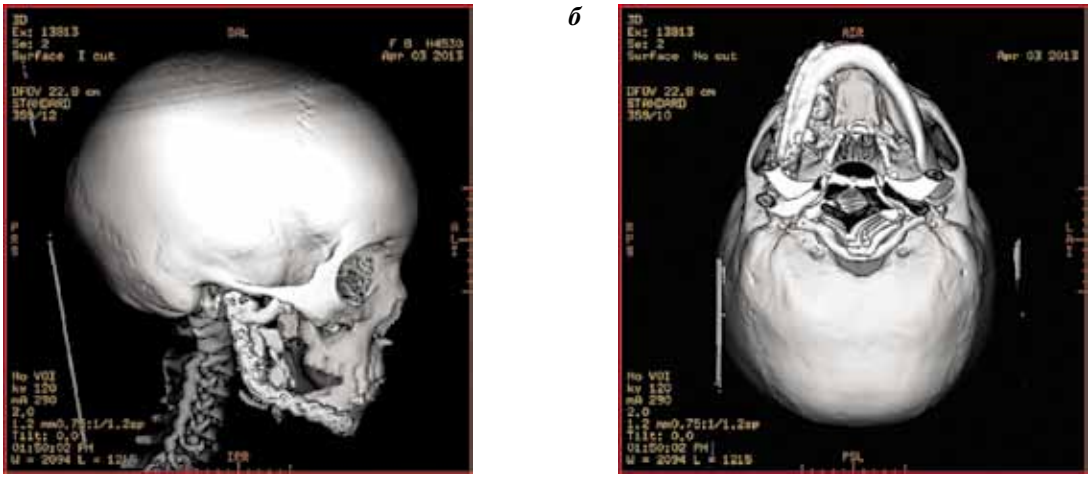


**Рис. 2.** *Данные КТ через 6 мес после оперативного лечения в объеме гемимандибулэктомии: а – положение дистального фрагмента трансплантата в проекции ладьевидной ямки удовлетворительное; б – симметрично восстановлена целостность нижнечелюстной дуги*

*а* *б*

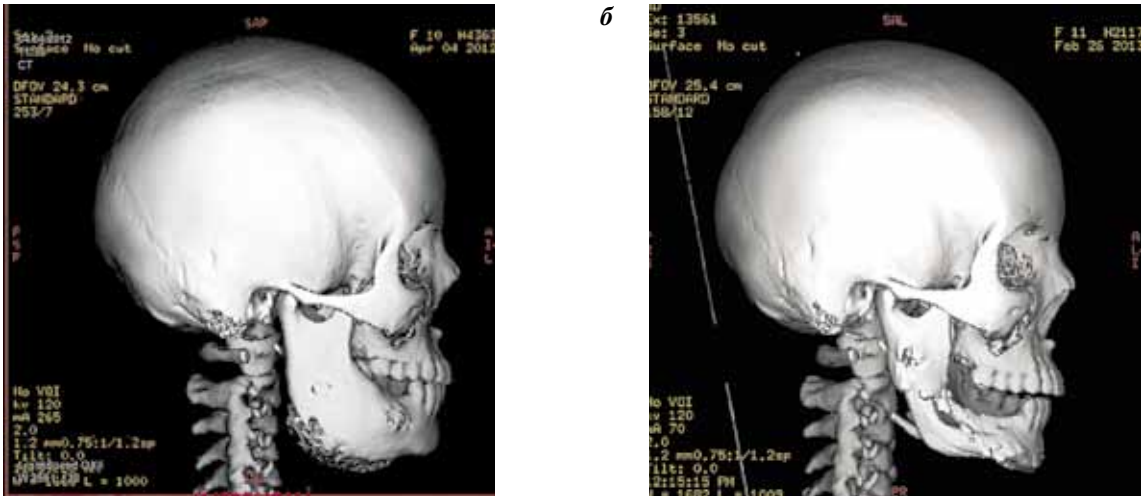


**Рис. 3.** *Ювенильная оссифицирующая фиброма нижней челюсти. Данные КТ: а – до оперативного вмешательства. Отмечается поражение тела, угла и восходящей ветви нижней челюсти. Суставной и венечный отросток интактны; б – через 1 год после операции, пластика дефекта реваскуляризированным малоберцовым трансплантатом. Реконструировано тело и восходящая ветвь нижней челюсти*

## ЛИТЕРАТУРА


1. Кропотов М.А., Соболевский В.А. Первичные опухоли нижней челюсти. Лечение, реконструкция и прогноз. Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи 2010;2:9–21.
2. Farkas L.G., Posnick J.C., Hreczko T.M. Growth patterns of the face: a morphometric study. Cleft Palate Craniofac J 1992;29(4):308–15.
3. Kazanjian V.H. Spontaneous regeneration of bone following excision of section of the mandible. Am J Orthod Oral Surg 1946;32:242–8.
4. Shuker S. Spontaneous regeneration of the mandible in a child. A sequel to partial avulsion as a result of a war injury. J Maxillofac Surg 1985;13:70–3.
5. Whitmyer C.C., Esposito S.J., Smith J.D., Zins J.E. Spontaneous regeneration of a resected mandible in a preadolescent: a clinical report. J Prosthet Dent 1996;75:356–9.
6. Sharma P., Williams R., Monaghan A. Spontaneous mandibular regeneration: another option for mandibular reconstruction in children? Br J Oral Maxillofac Surg 2013;51(5):e63–6.
7. Taylor G.I., Miller G.D., Ham F.J. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. Plast Reconstr Surg 1975;55(5):533–44.
8. Hidalgo D.A. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. Plast Reconstr Surg 1989;84:71–9.
9. Bianchi B., Ferri A., Ferrari S. et al. Microvascular reconstruction of mandibular defect in paediatrics patients. J Cranio-maxillofac Surg 2011;39(4):289–95.
10. Thilander B. Basic mechanisms in craniofacial growth. Acta Odontol Scan 1995;53(3):144–51.
11. Guyot L., Oliver R., Layoun W. et al. Long term radiologic findings following following reconstruction of the condyle with fibular free flaps. Plast Reconstr Surg 1994;93:770–81.
12. Engroff S.L. Fibula flap reconstruction of the condyle in disarticulation resections of the mandible: a case report and review of the technique. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 100(6):661–5.
13. Shenag S., Klebuc M.J. TMJ reconstruction during vascularizied bone graft transfer to mandible. Microsurgery 1994;15(5):299–304.

# Лечение рака слизистой оболочки полости рта

**Л.П. Яковлева**
*Хирургическое отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей*
*ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва*

***Контакты:*** *Лилия Павловна Яковлева lpopkova@mail.ru*

*Литературный обзор посвящен анализу современных тенденций в лечении рака слизистой оболочки полости рта. Стандартом лечения данной патологии является выполнение операции на первом этапе комплексного или комбинированного лечения с дальнейшим проведением лучевой или конкурентной химиолучевой терапии на основе платиносодержащих препаратов. Выбор тактики лечения зависит от распространенности опухолевого процесса, наличия неблагоприятных прогностических факторов, которые обуславливают высокий риск рецидивирования и прогрессирования заболевания. Основные принципы комбинированной и комплексной терапии заключаются в четком соблюдении сроков и последовательности лечения. Лечение рецидивных опухолей, не подлежащих хирургическому лечению, основывается на химиотерапии с применением препаратов платины и таргетных препаратов.*

***Ключевые слова:*** *рак полости рта, комплексное лечение, факторы прогноза*

**Treatment for oral mucosal cancer**

***L.P. Yakovleva***
*Department of Surgery for Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The literature review analyzes current trends in the treatment of oral mucosal cancer. Surgery performed at the first stage of complex or combination treatment, followed by radiation or platinum drug-based competitive chemotherapy, is the standard treatment. To choose treatment policy depends on the extent of a tumor process and the presence of unfavorable prognostic factors that determine the high risk of disease recurrence and progression. The basic principles of combination and complex therapy are to strictly comply with the time and sequence of therapy. The treatment of recurrent tumors to be surgically untreated is based on chemotherapy using platinum and target drugs.*

***Key words:*** *oral cancer, complex treatment, prognostic factors*

Проблема выбора метода лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (РСОПР) является важной и до конца не решенной. При этом темпы прироста стандартизированных показателей заболеваемости данной патологией в Российской Федерации неуклонно растут и составляют 10,4 и 2,0 (2007 г.) среди мужского и женского населения соответственно. Несмотря на тот факт, что РСОПР относится к новообразованиям визуальной локализации, доля активно выявленных больных данной патологией составляет всего 10 %, при этом до 68,7 % опухолей диагностируется на III и IV стадиях заболевания [1].

Лечение РСОПР – мультимодальная проблема: применяются лучевая терапия (ЛТ), лекарственное лечение и хирургическое вмешательство в различной последовательности и сочетаниях. При этом вопросы комплексного, комбинированного лечения или же использования одного из видов противоопухолевого воздействия, а также последовательности и агрессивности лечения остаются открытыми.

По рекомендациям ESMO, в случаях ограниченного процесса (T1 и некоторые варианты T2) возможно применение даже одного из вышеуказанных методов, а именно изолированной ЛТ или хирургического лечения. Считается, что применение этих методов одинаково эффективно с точки зрения локорегионарного контроля над заболеванием. Однако этот вывод основывается только на анализе ретроспективных клинических исследований, поскольку рандомизированные исследования, посвященные этому вопросу, не проводились. При наличии более распространенных форм рака (T2–T3) применяется комбинация этих методов: операция и ЛТ (с/без химиотерапии (ХТ)), которые используются в предоперационном или послеоперационном режиме. Неоперабельные распространенные опухоли лечатся комбинацией ЛТ и ХТ, и большинство протоколов по химиолучевому лечению в США рекомендуют применение химиолучевой терапии (ХЛТ) только при III и IV стадиях заболевания [2]. Однако это очень гетерогенная группа, включающая в себя пациентов и с небольшими первичными опухолями (T1/2, N1–2a, b), и распространенными процессами (T3/4, N1–3). По литературным данным, локорегионарный контроль на фоне применения только ЛТ у пациентов с небольшим первичным очагом (T1) составляет 95 %. При наличии опухоли T2 этот показатель падает до

79 %, а 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 80 и 67 % соответственно. Клиницисты, изучавшие эффективность хирургического лечения рака языка Т1, отмечают, что общая 5-летняя выживаемость при применении операции в монорежиме составляет 81,8 %, а безрецидивная в течение 5 лет – 67,2 %. В тех случаях, когда локорегионарные рецидивные опухоли были оперированы, общая 5-летняя выживаемость составляет до 100 %. Исследователи отмечают, что толщина опухоли менее 5 мм при распространенности опухоли, соответствующей символу Т1, является прогностически благоприятным фактором, в то время как увеличение ее диаметра более 15 мм при толщине до 5 мм уже является фактором риска для реализации метастазов в шейных лимфатических узлах (ЛУ), что говорит о необходимости тщательного динамического наблюдения за больными, и, возможно, превентивной лимфодиссекции [3–5].

Выбирая тактику и методы лечения, необходимо учитывать, что при изначальном наличии ЛУ, соответствующих символу N1/2a, даже при небольших (Т1–2) первичных опухолях, реализация отдаленных метастазов определяется у 11 % пациентов и эта цифра возрастает до 28 % при исходном поражении ЛУ в виде N2b, N3. Это позволяет многим исследователям говорить о необходимости применения ХТ в комплексном лечении РСОПР, так как ХТ в адъювантном или неоадъювантном режиме незначительно влияет на локорегионарный контроль, но при этом снижает риск отдаленного метастазирования [6].

Роль индукционной терапии пересматривается в связи с началом использования комбинаций на основе таксанов и производных платины. Однако в настоящее время неоадъювантная терапия не считается стандартом при лечении операбельного опухолевого процесса. Во многих исследованиях адъювантное применение ЛТ и ХТ противопоставляется неоадъювантному лечению как наиболее выгодное [7]. Однако на протяжении 20 лет неоадъювантная терапия считалась стандартом во многих центрах как в России, так и за рубежом. Подобная тактика лечения РСОПР демонстрировала достаточно позитивные результаты, которые были получены при лечении распространенных операбельных опухолей. По данным многих авторов, удовлетворительных результатов можно добиться при применении комбинированного лечения с проведением предоперационной ЛТ: 5-летняя безрецидивная выживаемость при этом достигает 53–60 % [3, 5, 8–11]. В последних публикациях по неоадъювантному лечению говорят о конкурентной предоперационной ХЛТ (суммарная очаговая доза (СОД) 40 Гр) с 2 введениями цисплатина в дозе 100 мг/м$^2$ с интервалом в 3 нед – эта схема лечения рекомендуется для II–IV стадий РСОПР [12, 13].

При применении ЛТ в дооперационном режиме СОД, как правило, составляет 40–46 Гр. Большинство протоколов по послеоперационному облучению апеллируют к более высоким дозам ЛТ. При этом авторы отмечают, что в адъювантном режиме можно провести ЛТ по радикальной программе (до СОД 70 Гр), а выполнение операции на первом этапе позволяет детально изучить морфологический материал с оценкой краев резекции первичной опухоли, инвазии по лимфатическим щелям и кровеносным сосудам, выявлением экстракапсулярного распространения опухоли в пораженных ЛУ. Данная информация, по их мнению, позволяет более четко оценить прогностические факторы в отношении течения заболевания, а наличие этих признаков расценивается как прогностически неблагоприятный фактор, повышающий риск рецидивирования или прогрессирования болезни [14]. При их наличии предлагается сочетание послеоперационной ЛТ и лекарственного лечения. Помимо этого, выполнение хирургического вмешательства на первом этапе лечения позволяет более четко определять уровень резекции опухоли с учетом ее первоначальных границ [15, 16]. Хирургическое вмешательство при распространенных опухолях слизистой оболочки полости рта (СОПР) сопровождается в большинстве случаев пластическим восстановлением косметического и функционального дефекта, зачастую с использованием свободных лоскутов, и многие авторы отмечают нежелательное проведение послеоперационной ЛТ при применении свободных трансплантатов, аргументируя это нарушением микроциркуляции в тканях лоскута, снижением возможностей последующего дентального протезирования [3]. По нашим многолетним наблюдениям, при успешно выполненной микрохирургической реконструкции последующая радикальная доза ЛТ не влияет на состояние трансплантата.

Общеизвестно, что применение радикальных доз ЛТ на дооперационном этапе значительно ухудшает заживление раны, увеличивает частоту послеоперационных осложнений, а применение дооперационных доз ЛТ (до 40–46 Гр) ограничивает возможности клинициста в лечении больного после выполнения хирургического вмешательства, особенно в тех случаях, когда операция носила условно радикальный характер. В то же время предоперационная ЛТ обладает рядом достаточно веских преимуществ: зачастую она значительно облегчает хирургическое вмешательство, сокращая зоны поражения опухолью, снижает риск диссеминации опухолевого процесса и, наконец, позволяет оценить эффективность неоадъювантного лечения в отношении опухоли [12].

В предоперационном режиме ЛТ применяется как изолированно, так и в сочетании с ХТ. По литературным данным, ХЛТ в предоперационном режиме статистически достоверно увеличивает выживаемость [17], с другой стороны, стандартизированное применение у всех больных неоадъювантной ХЛТ приводит к не-

обоснованному «перелечиванию» пациентов, так как выраженный лечебный патоморфоз и хорошие результаты выживаемости получают при применении только комбинации ЛТ и операции [18]. На современном этапе приоритетным считается хирургическое лечение на первом этапе с последующим проведением радикальной послеоперационной ЛТ или ХЛТ в конкурентном режиме. При этом основой для выбора тактики послеоперационного лечения является оценка индивидуальных прогностических факторов.

В клинической практике прогностически важной считается толщина первичной опухоли. При размерах опухоли менее 2 мм частота поражения регионарных ЛУ составляет 13 %; при толщине опухоли 2–9 мм – 46 %. Если же толщина опухоли более 9 мм, этот показатель возрастает до 65 %. Размер первичной опухоли менее 2 см в диаметре коррелирует с более благоприятным прогнозом заболевания и меньшим риском развития регионарных метастазов в ЛУ шеи. Опухоли более 2 см прогностически менее благоприятны в отношении местного рецидива и регионарного метастазирования [19, 20].

Поражение задних отделов полости рта, твердого неба имеет более неблагоприятный прогноз, чем поражение передних или периферических отделов. При поражении подвижной части языка и передних отделов СОПР частота регионарного метастазирования составляет 46,9 %. Общая 2- и 5-летняя выживаемость при локализации опухоли в передних и периферических отделах языка – 74 и 69 % соответственно, а при поражении задней трети – 54,9 и 41 %, при локализации опухоли в корне языка эти показатели снижаются до 56,1 и 50,2 % [21].

Экзофитная форма роста опухоли считается более благоприятной: 3-летняя выживаемость составляет 83 %, тогда как при язвенной и язвенно-инфильтративной форме она снижается до 54,6 и 41,4 % соответственно [22].

При изначальном отсутствии поражения регионарного лимфоколлектора 5-летняя выживаемость составляет 54 %, а при наличии метастазов на момент начала лечения – в 2 раза меньше, 27,2 % [19, 21]. У молодых больных в возрасте 20–39 лет наличие регионарных метастазов встречается реже, чем у пациентов пожилого возраста (50–60 лет): 13,8 и 44,7 % соответственно. Считается, что течение опухолевого процесса у женщин более агрессивное: так, наличие регионарных метастазов на момент начала лечения у мужчин составляет 28,9 %, а у женщин – 42,7 %, а показатели 2- и 5-летней выживаемости составляют 67,5 и 63 % у мужчин и 61,4 и 59,1 % у женщин [21].

Менее благоприятны опухоли с низкой дифференцировкой: 2-летняя выживаемость при высокодифференцированных опухолях составляет 100% и снижается до 25% при низкодифференцированных опухолях [22].

Экстранодулярное распространение опухоли в пораженных ЛУ, особенно в сочетании с инфильтративной формой роста опухоли и толщиной первичной опухоли более 10 мм, увеличивает частоту возникновения новых метастазов до 75 % [18, 22]. Экстранодальное распространение в сочетании с наличием опухоли в крае резекции снижает общую 2-летнюю выживаемость с 82 % при R0 до 57 % при R+ [23]. Выявление 2 других неблагоприятных факторов и более (N2b–N3, поражение ЛУ на шее более чем на 1 уровне или опухоли T3–T4) означает, что пациенты относятся к группе высокого риска в отношении возникновения локорегионарного рецидива и общая 3-летняя выживаемость у данной категории пациентов достигается лишь в 50 % случаев, в то время как пациенты, имеющие только 1 неблагоприятный признак (периневральный рост, наличие раковых эмболов в лимфатических щелях, инвазия в кость и т. д.), относятся к группе с промежуточным риском и демонстрируют 74 % общей 3-летней выживаемости [14].

Достоверным прогностическим фактором, влияющим на продолжительность жизни, является и ответ опухоли на неоадъювантную ХТ: при полном клиническом эффекте общая 5-летняя выживаемость составляет 66,7 ± 12,8 %; при частичном – 25,1 ± 12,2 %. При полной и частичной регрессии опухоли местные рецидивы составляют 14,3 %, появление регионарных метастазов наблюдается в 13,3 %, а отдаленные метастазы реализуются у 2,4 % больных. В то же время при стабилизации / прогрессировании болезни частота местных рецидивов составляет 16,7 %; возникновение регионарных метастазов возрастает до 35,7 %, а отдаленное метастазирование увеличивается в 2 раза – 5,6 % [12, 17, 22, 24, 25].

Существуют данные и о том, что частота послеоперационных осложнений достоверно снижает медиану выживаемости с 55,4 ± 5,1 мес при легких осложнениях до 4,1 ± 2,9 мес при крайне тяжелых [6, 26].

Возвращаясь к международным стандартам лечения, которые на современном этапе основываются на анализе прогностических факторов, необходимо конкретизировать лечебные подходы в соответствии со стадиями заболевания.

По рекомендациям общенациональной онкологической сети США (версия 2.2010 от 2011 г. [27]), при опухолях T1–2 предпочтительным является удаление первичного очага ± односторонняя или двусторонняя шейная лимфодиссекция или дистанционная ЛТ ± брахитерапия (БТ). После выполнения операции и оценки данных морфологического исследования при отсутствии неблагоприятных характеристик пациент остается под динамическим наблюдением. Если же были выявлены неблагоприятные характеристики в виде экстранодулярного распространения и/или положительные края резекции, или наличие 2 других неблаго-

приятных факторов прогноза и более, необходимо проведение конкурентной ХЛТ с платиносодержащими препаратами по радикальной программе. В том случае, если при Т1–2 выполняется дистанционная ЛТ с/без БТ при полном эффекте пациент остается под динамическим наблюдением. При наличии остаточной опухоли рекомендуется выполнение хирургического вмешательства.

В целом тактика выполнения хирургического вмешательства на первом этапе лечения с оценкой факторов прогноза применима ко всем стадиям операбельного РСОПР. При N2c или распространении первичной опухоли за среднюю линию рекомендуется удаление первичного очага с двусторонней лимфодиссекцией. При отсутствии неблагоприятных признаков в послеоперационном периоде проводится ЛТ по радикальной программе с последующим динамическим наблюдением. При наличии неблагоприятных характеристик, таких как прорастание капсулы ЛУ опухолью и/или положительный край резекции, послеоперационно проводится конкурентная ХЛТ или повторная (при возможности) операция с последующей ЛТ по радикальной программе. При наличии других факторов риска – послеоперационная ХЛТ.

Послеоперационное облучение до СОД 66–70 Гр показано при стадиях pT3, pT4, N2–3, у отдельных пациентов со стадией pT1–2, N0–1, периневральной инвазией, наличием эмболов в лимфатических сосудах [28]. Предпочтительный интервал между началом ЛТ и предшествующей операцией должен быть не более 6 нед. Проведение ЛТ необходимо без перерывов в лечении, либо с минимальными (до 5 дней) перерывами. Существуют данные о корреляции общей 3-летней выживаемости и сроков проведения ЛТ до СОД 60 Гр. Так, при проведении ЛТ в течение 6 нед общая 3-летняя выживаемость составляет до 87 %, при удлинении сроков ЛТ до 7 нед – 75 %, если перерывы в ЛТ увеличивают общее время облучения до 7–8 нед, то общая 3-летняя выживаемость снижается до 69 %, а при облучении свыше 8 нед – до 51 % [13].

Конкурентная ХЛТ в послеоперационном режиме проводится на основе платиновых производных: предпочтительно цисплатин 100 мг/м$^2$ каждые 3 нед. У соматически отягощенных больных возможно замена цисплатина на карбоплатин в дозе AUC 1,5 еженедельно [7, 8, 28–30].

Говоря об адъювантной ХЛТ РСОПР, нельзя не остановиться на тенденциях лекарственного лечения, которые активно изучаются и уже рекомендуются в ряде стран к применению в комплексной терапии. Лапатиниб – таргетный препарат, действие которого направлено на подавление активности EGFR (эпидермального фактора роста) и EGFR-2 (HER2) тирозинкиназы, гиперэкспрессия которых в опухолевой ткани коррелирует с плохим прогнозом, коротким периодом общей выживаемости и высоким риском локорегионарного рецидива [23, 30–34], демонстрирует достаточно позитивные результаты. Противоопухолевая цитостатическая и цитотоксическая активность лапатиниба зависит от степени экспрессии вышеуказанных факторов в опухоли. Отмечено, что наиболее эффективно сочетание лапатиниба с ХЛТ, которая основывается на применении платиносодержащих препаратов – объективный эффект от лечения возрастает с 63 % при плацебо до 86 % при применении лапатиниба, а показатель прогрессирования заболевания снижается с 25 до 6 % соответственно. Отмечено, что наибольшую эффективность препарат демонстрирует в отношении опухолей полости рта и орофарингеальной области [10].

Помимо лечения первичного опухолевого процесса, необходимо остановиться на тенденциях противоопухолевой терапии при рецидивах заболевания. Безусловно, рецидивные опухоли, по возможности, должны подвергаться хирургическому лечению. Однако это выполнимо лишь в 15–13 % случаев. При неоперабельных рецидивах или отдаленном метастатическом прогрессировании после предшествующей радикальной ХЛТ обычно предлагается ХТ как лечение 1-й линии. На современном этапе используется множество препаратов, продемонстрировавших активность в режимах моноХТ с уровнем объективного ответа около 15 % (цисплатин, карбоплатин, метотрексат, 5-фторурацил, блеомицин и таксаны). Цисплатин является наиболее важным препаратом этой линии и основой для многих комбинаций химиопрепаратов, применяющихся при лечении пациентов с этой патологией [35, 36]. До настоящего времени наиболее часто применялась комбинация цисплатина с 5-фторурацилом или таксанами, которая обеспечивала уровень объективных ответов от 30 до 40 %, но медиана выживаемости не улучшалась и оставалась на уровне от 6 до 9 мес. Добавление цетуксимаба к стандартной схеме ПХТ на основе цисплатина/карбоплатина и 5-фторурацила позволило увеличить медиану безрецидивной выживаемости почти в 2 раза: с 3,3 мес до 5,6 мес; а медиану общей выживаемости с 7,4 мес до 10,1 мес. При этом анализ безопасности показал, что добавление цетуксимаба не увеличило количества характерных для стандартной ПХТ побочных эффектов [35–37].

На протяжении многих лет мы придерживались тактики проведения предоперационной ХЛТ. Хирургическое вмешательство на первом этапе проводилось пациентам только с минимальной распространенностью опухолевого процесса (T1N0M0), либо при наличии инфильтративных опухолей, соответствующих символу Т3–Т4, с локализацией в области подвижной части языка и переходом за среднюю линию; либо в области передне-боковых отделов дна полости рта и ретромолярной области, а также с наличием кровоточивости, тризма, выраженного болевого синдрома

и, как следствие, с тяжелыми алиментарными нарушениями. В послеоперационном периоде данной категории пациентов проводилась ЛТ в СОД 50 Гр [14]. Рандомизированных исследований в России по сравнению адъювантного и неоадъювантного лучевого и химиолучевого лечения не проводилось. По данным нашей клиники, применение адъювантной ХЛТ обеспечивает увеличение 2-летней безрецидивной выживаемости с 66,2 до 71,4 %. При применении комбинированного лечения с предоперационной ЛТ 2-летняя безрецидивная выживаемость составляет 36,3 %, тогда как послеоперационная ЛТ позволяет достигнуть 57 %.

В последнее 10-летие в нашей стране возросло число больных РСОПР на I–III стадии заболевания, получавших комбинированное (с 20,8 % в 1997 г. до 36,9 % в 2007 г.) и комплексное (с 11,2 % до 18,9 % соответственно) лечение [1], что говорит о более активном применении современных возможностей радиологии и ХТ.

В заключение хотелось бы отметить, что несмотря на все попытки стандартизировать тактические подходы к лечению РСОПР, сохраняется множество нерешенных и неоднозначных вопросов в комплексной и комбинированной терапии этого заболевания. Не облегчая работу клинициста, это вынуждает нас в каждом случае индивидуализировать тактику терапии с учетом клинической ситуации и знания мировых тенденций в лечении больных данной патологией.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Подвязников С.О., Пачес А.И., Пустынский И.Н., Таболиновская Т.Д. Эпидемиология рака слизистой оболочки полости рта и состояние онкологической помощи населению с данной патологией в Российской Федерации. Мат. научн. конф. «Современные методы диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта», Самара, 16–17 апреля 2010 г. М., 2011. С. 42.
2. Pivot X., Felip E. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при плоскоклеточном раке головы и шеи. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчиковой. М., 2008. С. 175.
3. Klug C., Wutzl A., Kermer C. et al. Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages II–IV oral and oropharyngeal cancer outcome of 222 patients. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34(2):143–8.
4. Ichmiya Y., Fuwa N., Kamata M. Treatment results of stage I oral tongue cancer with definitive radiotherapy. Oral Oncol 2005;41(5):520–5.
5. Klug C., Berzaczy D., Voracek M. et al. Preoperative radiochemotherapy in the treatment of advanced oral cancer: outcome of 276 patients. J Craniomaxillofac Surg 2009;37(6):344–7.
6. Chen P.Y., Chen H.H., Hsiao J.R. et al. Intensity-modulated radiotherapy improves outcomes in postoperative patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Oral Oncol 2012;48(8):747–52.
7. Moergel M., Meurer P., Ingel K. et al. Effectiveness of postoperative radiotherapy in patients with small oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and concomitant ipsilateral singular lymph node metastasis (pN1): a meta-analysis. Strahlenther Onkol 2011;187(6):337–43.
8. Bernier J., Domenge C., Ozsahin M. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350(19):1945–52.
9. Reuter T., Posselt N.K., Rabbels J., Kubler A.C. Oral squamous cell carcinoma. Retrospective analysis of therapy results and prognosis by neoadjuvant, preoperative radio-chemotherapy. Mund Kiefer Gesichtschir 2006;10(1):18–29.
10. Sinicovich B., Hofele C., Karstens J.H., Eckardt A. Preoperative radiochemotherapy in stage III and IV squamous cell carcinoma of the oral cavity: completed phase II study with a 6 year follow-up. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34(Suppl):27.
11. Slotman G.J., Doolitle C.H., Glicksman A.S. Preoperative combined chemotherapy and radiation therapy plus radical surgery in advanced head and neck cancer. Five-year results with impressive complete response rates and high survival. Cancer 1992;69(11):2736–43.
12. Kirita T., Yamanaka Y., Imai Y. et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stages II-IV oral squamous cell carcinoma: a retrospective analysis and future possibility of this treatment strategy. Int J Oral Maxillofac Surg 2012;41(4): 241–8.
13. Kirita T., Ohgi K., Shimooka H. et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: an analysis of long-term results. Oral Oncol 1999;35(6):597–606.
14. Langendijk J.A., de Jong M.A., Leemans C.R. et al. Postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity: the importance of the overall treatment time. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57(3):693–700.
15. Уваров А.А. Органосохраняющие методы лечения местно-распространенного рака орофарингеальной области. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. С. 37–38.
16. De Matos F.R., Lima Ed., Querios L.M., da Selviera E.J. Analysis of infiltrate, perineural invasion, and risk score can indicate concurrent metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue. J Oral Maxillofacial Surg 2011Jul;70(7):1703–10.
17. Мудунов А.М. Сравнительная оценка эффективности неоадъювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. С. 13–15.
18. Kessler P., Grabenbauer G., Leher A. et al. Patients with oral squamous cell carcinoma. Long-term survival and evaluation of quality of life-initial results obtained with two treatment protocols in postoperative study. Mund Kiefer Gesichtschir 2004;8(5):302–10.
19. Shah J. Рак слизистой полости рта. Глобальная программа повышения квалификации специалистов Международной федерации обществ по изучению опухолей головы и шеи (IFHNOS) совместно с Европейской школой онкологии. Москва, 6–18 октября 2008 г. С. 11–27.
20. Ord R.A. Surgical management of the N0 neck in early stage T1-2 oral cancer; a personal perspective of early and impalpable disease. Oral Maxillofac Surg 2012;16(2):181–8.
21. Матякин Е.Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака

языка и гортани. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. С. 174.
22. Зимина Н.А. Клинико-морфологические особенности первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов в прогнозе лечения рака органов полости рта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. С. 20.
23. Eriksen J.G., Steiniche T., Askaa J. et al. The prognostic value of epidermal growth factor receptor is related to tumor differentiation and the overall treatment time of radiotherapy in squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58(2):561–6.
24. Ljumanovic R., Langendijk J.A., Hoekstra O. et al. Distant metastases in head and neck carcinoma: identification of prognostic groups with MR imaging. Eur J Radiol 2006;60(1):58–66.
25. Kies M.S., Boatright D.H., Li G. et al. Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults. Head Neck 2012;34(9):1255–62.
26. Доброхотова В.З. Анализ осложнений реконструктивных операций при злокачественных опухолях полости рта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. С. 28.
27. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США). Злокачественные опухоли головы и шеи. Под ред. М.А. Кропотова, Подвязникова С.О., Алиева С.Б., Мудунова А.М. М., 2011.
28. Fan K.H., Wang H.M., Kang C.J. et al. Treatment results of postoperative radiotherapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity: coexistence of multiple minor risk factors results in higher rates. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77(4):1024–9.
29. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350(19):1937–44.
30. Ang K.K., Berkey B.A., Tu X. et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. Cancer Res 2002;62(24):7350–6.
31. Del Campo J.M., Hitt R., Sebastian P. et al. Effects of lapatinib monotherapy: result of a randomized phase II study in therapy-naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Cancer 2011;105(5):618–27.
32. Kondo N., Tsukuda M., Ishiguro Y. et al. Antitumor effects of lapatinib (GW572016), a dual inhibitor EGFR and HER-2, in combination with cisplatin or paclitaxel on head and neck squamous cell carcinoma. Oncol Rep 2010;23(4):957–63.
33. Chung C.H., Ely K., McGavran L. et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. J Clin Oncol 2006;24(25):4170–6.
34. Hitt R., Ciruelos E., Amador M.L. et al. Prognostic value of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and p53 in advanced head and neck squamous cell carcinoma patients treated with induction chemotherapy. Eur J Cancer 2005;41(3):453–60.
35. Forastiere A. Chemotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer. J Surg Oncol 2008;97(8):701–7.
36. Forastiere A.A., Trotti A., Pfister D.G., Grandis J.R. Head and neck cancer: recent advances and new standards of care. J Clin Oncol 2006;24(17):2603–5.
37. Bourhis J., Lefebvre J.L., Vermorken J.B. Cetuximab in the management of locoregionally advanced head and neck cancer: expanding the treatment options. Eur J Cancer 2010;46(11):1979–89.

**Федеральное государственное унитарное предприятие**
**«Государственный научный центр «НИОПИК»**

Россия, 123995, Москва, ул. Большая Садовая, д. 1, корп. 4.
Отдел маркетинга и продаж: тел. (499) 254-9856; факс (499)254-7040;
e-mail: marketing@niopik.ru; info@niopik.ru
**www.niopik.ru**

НИОПИК

# АЛАСЕНС®
## ALASENS®

Российский просенсибилизатор для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики, включен в стандарты специализированной медицинской помощи при онкологических заболеваниях

- ***Области применения:*** урология, пульмонология, гинекология, гастроэнтерология, лор-онкология, нейрохирургия.
- ***Разрешено применение*** для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии опухолей мочевого пузыря, гортани, трахеи, бронхов, пищеварительного тракта, эндометрия, шейки матки.
- ***Разрешено применение*** для интраоперационной флуоресцентной диагностики, в том числе при нейрохирургических операциях.

Обеспечивает высокую точность при определении границ поражения, высокую чувствительность и специфичность диагностики.

Препарат имеет низкую кожную фототоксичность.

# ФОТОСЕНС®
## PHOTOSENS®

Российский фотосенсибилизатор второго поколения для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики, препарат включен в стандарты специализированной медицинской помощи при онкологических заболеваниях

- ***Области применения:*** дерматология, лор-онкология, пульмонология, гинекология, гастроэнтерология.
- ***Разрешено применение*** для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики опухолей головы и шеи, желудка и пищевода, вульвы, плевры, кожи, метастазов рака молочной железы и меланомы.

Обладает высокой фотодинамической активностью и возможностью терапии с относительно глубоким проникновением лазерного излучения в пораженные ткани.

Обеспечивает возможность одновременного проведения диагностики и терапии, возможность уточнения границ поражения и выявления скрытых очагов.

Применяется для радикальной и паллиативной терапии.

# Современные методы лучевого лечения опухолей головы и шеи (обзорная статья)

**Р.И. Абсалямов**
*ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;*
*кафедра онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва*

***Контакты:*** *Руслан Ильдарович Абсалямов ruslandsa@mail.ru*

*Статья посвящена анализу современных тенденций в лучевой терапии (ЛТ) первичных и рецидивных, локализованных и местнораспространенных опухолей головы и шеи. Освещены вопросы использования ЛТ как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с хирургическим лечением. Дана характеристика и оценка использования наиболее современных методов.*

***Ключевые слова:*** *лучевая терапия, брахитерапия, опухоли головы и шеи*

**Modern methods of radiation treatment of tumors of the head and neck (review)**

***R.I. Absalyamov***
*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;*
*Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow*

*This article analyzes the current trends in radiation therapy of primary and recurrent, localized and locally advanced head and neck tumors. Address the use of radiation therapy as a stand-alone options, or in combination with surgery. Describe the characteristics and evaluate the use of the most modern methods.*

***Key words:*** *radiation therapy, brachytherapy, tumors of the head and neck*

Лечение злокачественных новообразований, в том числе при локализации их в области головы и шеи, в современной онкологии подразумевает использование комбинированных и комплексных методов. Лучевая терапия (ЛТ), являясь одним из 3 основных методов лечения, не уступает своей роли и по сей день как по темпам развития, так и по широте применения. Прогресс в развитии технологий, в особенности в последние 20 лет, диктует необходимость продолжения всестороннего изучения влияния проникающей радиации на пораженные и здоровые ткани организма человека. Появление новых методов ЛТ уже сегодня позволяет подвести максимум дозы к опухоли, оставив окружающие нормальные ткани практически интактными. Это особенно важно при облучении органов головы и шеи, так как в условиях компактной анатомии опухоль зачастую граничит с жизненно важными структурами, такими как спинной мозг, сосудисто-нервный пучок шеи и т. д. Рассмотрим некоторые из современных видов ЛТ на примере их применения при лечении злокачественных образований головы и шеи.

Дистанционная ЛТ (ДЛТ) претерпевает множество изменений. На смену терапевтическим гамма-установкам в современно оснащенных модулях приходят линейные ускорители элементарных частиц. Классическое фракционирование дозы по 2 Гр/день 5 дней в неделю постоянно пересматривается. Предлагаются методы дробления дозы, мульти-, гиперфракционирования, которые позволяют при меньшей суммарной очаговой дозе (СОД) подводить бóльшую дозу по изоэффекту. В современную ЛТ прочно вошло понятие конформности облучения, при котором достигается максимальная концентрация дозы в опухоли, при минимальном воздействии на окружающие ткани. В сущности, это стало основным требованием к ЛТ.

### IMRT (intensity modulated radiotherapy)

Поиск технологий, позволяющих повысить дозу радиации в опухоли, нанося большее повреждение опухолевой ткани и сохраняя высокий градиент падения дозы на границе опухоли и здоровой ткани, привел к открытию метода модуляции интенсивности пучка (IMRT). В настоящее время выделяют несколько методик:

– методика **Step and Shoot** («шаг и выстрел») заключается в способе пары лепестковых коллиматоров занимать серию различных статических положений, в каждом из которых происходит облучение отдельным полем. Комбинация таких полей дает модулированный профиль пучка.

– **Sliding Window IMRT** («двигающееся окно»). Во время облучения ускоритель программируют на секторное качание, а многолепестковый коллиматор осуществляет динамическое изменение конфигурации

поля в зависимости от угла наклона гантри. Гантри поворачивается на заданный угол сектора качания, и каждые 5 градусов положения лепестков изменяются. При этом пучок включен все время.

– **Rapid Arc** (дословно «скоростная дуга») – методика с использованием дополнительных степеней свободы источника излучения (поворот головки ускорителя, поворот коллиматора) в сочетании с движением самих лепестков коллиматора, поворотом стола, увеличением мощности дозы (и сокращением в связи с этим времени сеанса облучения) – для улучшения дозового распределения.

– **Helical TomoHDTM (HT)** (томотерапия) – принцип данного метода заимствован у мультиспиральной компьютерной томографии (КТ). В определенный момент времени облучается 1 слой планируемого объема. Для создания профиля с различной интенсивностью используют специально созданный коллиматор (многолепестковый коллиматор). В то же время гантри ускорителя вращается вокруг продольной оси [1].

Пока нет единого мнения, какой из методов IMRT превосходит в лечении больных опухолями головы и шеи с точки зрения охвата планированных целевых объемов (planning target volumes – PTVs), защиты органов риска от излишней дозы. В некоторых исследованиях говорится, что при лечении рака ротоглотки TomoHD дает наиболее однородный целевой охват, в то же время является более щадящим для спинного мозга, ствола мозга, околоушных желез, чем остальные методы.

В исследовании RTOG 96-10 сообщалось об использовании ДЛТ с конкурентной полихимиотерапией 5-фторурацилом и гидроксимочевиной. Общая 1- и 2-летняя выживаемость составила 41,7 и 16,2 % соответственно. В исследовании RTOG 96-11, фаза II, использовалась гиперфракционированная ДЛТ с конкурентным введением цисплатина и паклитаксела. Общая 1- и 2-летняя выживаемость составила 50,2 и 25,9 % соответственно. Использование ДЛТ у ранее облученных пациентов сопровождалось высоким уровнем токсичности в обоих исследованиях (в исследовании RTOG 96-10 в 7 % случаев встречалась токсичность V степени, в 23 % – IV степени и в исследовании RTOG 96-11 – 8 и 15 % соответственно). Облучение с IMRT у данной группы больных позволяет снизить токсичность. Некоторые авторы сообщают о 2-летней общей выживаемости от 35 до 58 % и уровне локального контроля 64–65 % [1].

Основной проблемой, ограничивающей использование ДЛТ у ранее облученных пациентов, является большая радиорезистентность тканей опухоли, по сравнению с необлученными пациентами. IMRT широко используется для лечения неоперабельных рецидивов опухолей головы и шеи после ранее проведенной ДЛТ по радикальной программе [1].

**Брахитерапия**

Одним из наиболее перспективных методов органосохраняющего лечения опухолей головы и шеи является брахитерапия (БТ), сочетающая в себе преимущества ЛТ при минимизации осложнений (лучевые реакции, токсичность). Метод позволяет подводить большие дозы облучения, точечно воздействуя на опухоль, и минимизировать воздействие на окружающие нормальные ткани. В течение длительного времени БТ использовалась в режиме LDR (low dose rate). С развитием технологий, в частности с появлением технологии afterlouding (автоматизированный перенос радиоактивного элемента в расчетную точку по подводящим каналам), стало возможным использование источников высокой мощности в режиме HDR (high dose rate), позволяющем подводить 3–5 Гр и более за 1 фракцию. Многочисленные исследования подтвердили отсутствие разницы в локальном контроле. Использование HDR значительно увеличивает пропускную способность аппаратов и существенно укорачивает время лечения, имеет практически такой же профиль переносимости, что и LDR. В обзоре литературы при использовании LDR-БТ сообщается о 2-летней общей выживаемости на уровне 13–57 %, локальный контроль 31–69 %. При использовании HDR-БТ сообщается о 2-летней выживаемости 47 % при локальном контроле 67 %, что соответствует использованию в режиме LDR-БТ [2]. Пятилетняя выживаемость, по некоторым данным, составляет 31–51,2 % [2, 3].

Это во многом предопределило использование БТ в режиме HDR в большинстве центров.

БТ может быть использована в комплексе органосохраняющего лечения, а также при отказе больных от операции при уменьшении опухоли более чем на 50 % после ДЛТ. Также возможна комбинация с хирургическим методом. В данном случае речь идет об интраоперационной аппликационной БТ – IORT-HDR-БТ. Но наиболее часто БТ используется при рецидивах рака головы и шеи.

Большое число пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи имеют на момент постановки диагноза местно-распространенные стадии. Лечебная тактика для этой группы пациентов заключается в использовании комбинированных методов лечения (ЛТ + хирургическое лечение, химиолучевая терапия). Несмотря на радикальность проведенного лечения, частота местных рецидивов составляет более 30–50 %.

Лечение рецидивов опухолей головы и шеи, в особенности орофарингеальной зоны, по сей день является серьезной проблемой, требующей поиска новых решений. В среднем только 20 % пациентам удается выполнить salvage-операции. В неоперабельных случаях химиотерапия (ХТ), как метод самостоятельного лечения, является малоэффективной. Частота объективного ответа составляет 50–60 % с медианой выжи-

ваемости 5–6 мес. Возможности проведения ДЛТ ограничены радиорезистентностью опухоли лучевыми повреждениями окружающих нормальных тканей [2].

### Имплантация зерен I-125

При рецидивном и местно-распространенном раке слизистой оболочки полости рта, корня языка, кожи жевательной и околоушной области, околоносовых синусов и основания черепа применяется метод имплантации зерен йода-125. При использовании КТ и системы планирования brachytherapy treatment planning system (BTPS) проводится анализ анатомических взаимоотношений опухоли и создается план имплантации, в котором учитывается количество, направление и глубина внедрения игл. Планирование осуществляется с соблюдением правил Парижской системы. Далее изготавливаются индивидуальные шаблоны с направляющими для внедрения проводящих игл (рис. 1, 2).

Под общей анестезией согласно плану имплантации производится установка игл и непосредственно имплантация радиоактивных семян. После имплантации производится контрольная КТ для оценки объективности установки [4].

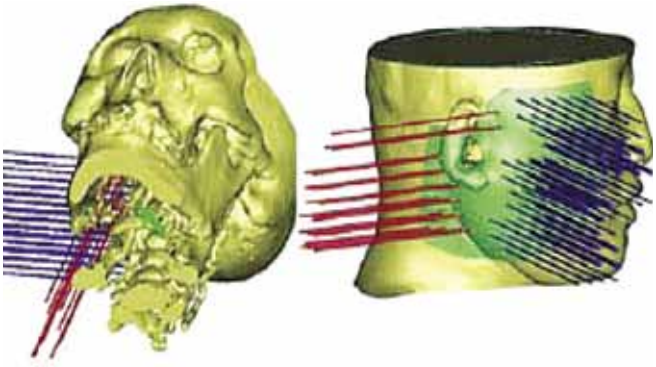
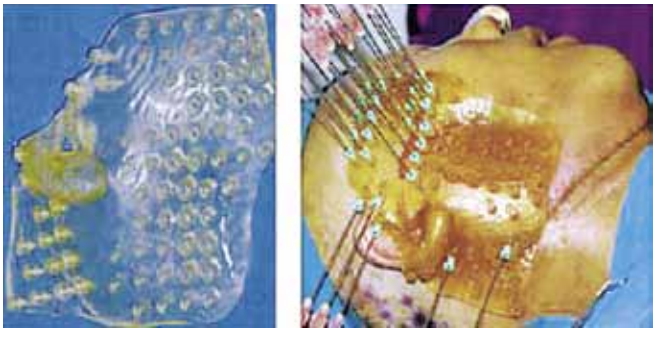


**Рис. 1.** *КТ-визуализация (трехмерная реконструкция). Планирование стояния интрастатов*



*а* *б*

**Рис. 2.** *Индивидуальный шаблон с направляющими (а) и интраоперационная установка (б)*

Метод имплантации радиоактивных игл в предстательную железу во многих специализированных учреждениях становится рутинной процедурой. Ультразвукового позиционирования достаточно для трансректальной имплантации. Также анатомическая близость доступа и целевого объема имплантации обуславливает сравнительную простоту метода.

При заболеваниях головы и шеи, в условиях анатомической компактности, сложности взаимоотношения различных тканей и наличия критических структур, данная методика становится возможной только при КТ-планировании, создании индивидуальных шаблонов с направляющими, и должна выполняться опытным специалистом, что осложняет широкое применение данного метода. Тем не менее данное направление считается перспективным и нуждается в дальнейших исследованиях.

### Внутриполостная брахитерапия

При поражении носо- и ротоглотки может быть использована внутриполостная БТ (рис. 3, 4). Сложность анатомических взаимоотношений в этой области исключает возможность проведения хирургического лечения. Традиционно для лечения рака данных локализаций используется ДЛТ в режиме классического фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр в день, 5 дней в неделю с перерывом в 2 дня до СОД 70 Гр) в сочетании с системной ХТ. Применение внутриполостных эндостатов позволяет подводить дополнительно буст в СОД 12 Гр, что статистически значимо улучшает локальный контроль, общую и безрецидивную выживаемость [5].

### КиберНож (CyberKnife)

КиберНож – роботизированная радиохирургическая система. В отличие от конвенциального облучения,

**Рис. 3.** *Эндоназальные аппликаторы для внутриполостной БТ*

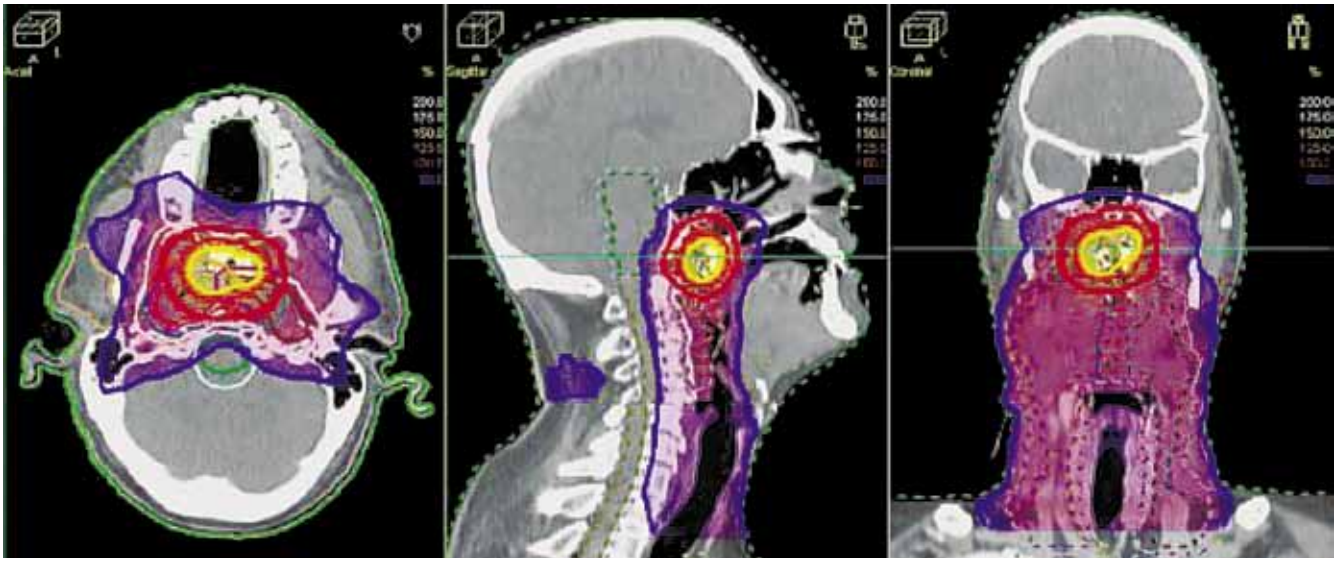


**Рис. 4.** *Картина дозного распределения при использовании ДЛТ в комбинации с эндоназальной БТ у больного раком носоглотки*

в принципе радиохирургии лежит фокусирование ионизированного излучения высокой мощности в одной точке, в которой происходит «выжигание» ткани. За счет фокусировки лучей происходит целевое облучение с минимальным повреждением окружающих тканей за счет резкого падения дозы на границе заданного объема. Согласно некоторым данным, градиент падения дозы уже в 0,1 см от границ заданного объема при использовании системы КиберНож составляет 1:100.

Система состоит из линейного ускорителя, установленного на роботизированный манипулятор. Гибкость «руки» робота позволяет системе направлять излучение к опухоли в любой части организма, включая мозг, голову, шею, позвоночник, легкие, простату, печень, поджелудочную железу, молочные железы и другие мягкие ткани.

Несмотря на кажущуюся широту возможного применения данного метода, его использование при опухолях головы и шеи ограничено. При опухолях трубчатых структур, таких как трахея, гортань, глотка, лечение сопряжено с рядом осложнений, главным из которых является нарушение целостности трубки, вследствие чего возникают свищи и вторичные поражения окружающих тканей. Однако при дальнейшей отработке методики эти осложнения могут быть нивелированы. Наибольшее распространение метод получил при лечении первичных и метастатических опухолей головного мозга.

Примером прецизионности воздействия может быть случай лечения меланомы хориоидеи правого глаза T3N0M0 (ширина основания 14,9 мм). Больному была проведена радиохирургия со средней дозой облучения 22,8 Гр с экспозицией 50 мин с покрытием поверхности опухоли на 99,9 %. Процедуру пациент перенес удовлетворительно [6].

### Клинический случай

*Пациент с рецидивным раком языка с метастазами в правые подчелюстные лимфатические узлы (рис. 5а). На первом этапе была проведена глоссэктомия с послеоперационной ДЛТ в СОД 60 Гр. В дальнейшем произошел рецидив. Регионарная ХТ не дала эффекта. Пациенту было проведена радиохирургия в СОД 30 Гр за 5 фракций (рис. 5г) с частичным эффектом (рис. 5б). Поздние лучевые повреждения возникли через 18 мес в виде некроза тканей с образованием фарингостомы (рис. 5в). Пациент умер через 28 мес от начала лечения вследствие аррозивного кровотечения [7].*

### Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия

Метод фотодинамической терапии (ФДТ) заключается в избирательном накоплении опухолевыми клеткам особых соединений – фотосенсибилизаторов (ФС). После введения ФС (системно или местно) он избирательно накапливается в опухолевых клетках. После экспозиции ФС в организме (2–3 ч) к подозрительному участку (ткани, органу) подводится лазерное излучение. В зависимости от длины волны лазера ФС начинает либо испускать кванты видимого света (флюоресцентная диагностика), либо включается каскад фотохимических реакций, приводя к необратимым деструктивным процессам в клетке-мишени.

Флюоресцентная диагностика – регистрация излучения (флюоресценции) путем локальной флюоресцентной спектроскопии или визуализация флюоресценции с использованием эндоскопической техники (рис. 6). Данный метод позволяет выявлять скрытые опухолевые очаги, что особенно актуально при диагностических эндоскопических исследованиях при визуализации подозрительных участков. Метод также

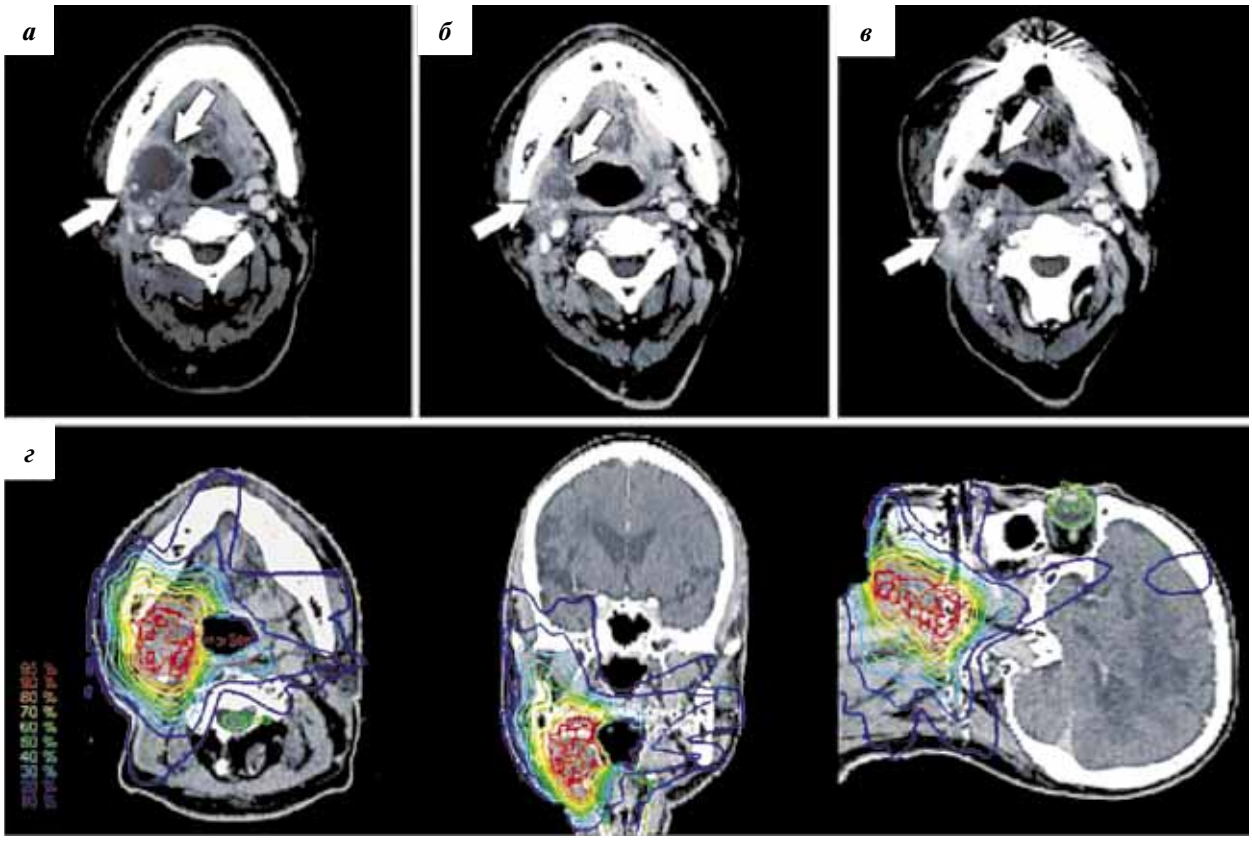



**Рис. 5.** *Лечение рецидивного рака языка*

**Рис. 6.** *Лазерный излучатель, оборудование для проведения терапии и диагностики*

используется интраоперационно для уточнения истинных границ опухоли и контроля операционного ложа на предмет остаточной опухоли [8].

ФДТ – малоинвазивный метод лечения поверхностных локализованных эпителиальных опухолей, в том числе головы и шеи. Основан на возможности селективного некроза злокачественных новообразований в результате возникновения ряда фотохимических реакций при взаимодействии опухолетропного ФС, предварительно введенного в организм пациента, и лазерного излучения определенной длины волны.

К преимуществам ФДТ относится селективность воздействия (ФС избирательно накапливается преимущественно в опухолевой ткани), стимуляция неспеци-

фического иммунного ответа, возможность многократного применения метода без отрицательного влияния на здоровые органы и ткани, отсутствие резистентности опухоли при многократном воздействии. Метод прост и удобен для освоения, не требует дорогостоящего оборудования. Он особенно актуален при заболеваниях кожи головы и шеи: хороший косметический эффект, возможность выполнять лечение в анатомически сложных зонах.

Онкологические результаты после проведения ФДТ не уступают таковым после выполнения хирургического лечения или ЛТ.

Среди осложнений метода выделяется фотосенсибилизация организма.

В России метод существует с 1984 г. Отечественные препараты – Фотогем, Фотосенс, Аласенс, Радахлорин.

Большие перспективы метода связаны с открытием веществ (например, 5-аминолевулиновая кислота), с помощью которых начинается синтез эндогенных ФС непосредственно в опухолевой ткани. Одним из примеров служит отечественный препарат Аласенс (5-аминолевулиновая кислота), который после введения метаболизируется, превращаясь в нормальных тканях в гем, а в опухолевых клетках, из-за дефектов в ферментных системах, в промежуточный метаболит – Протопорфирин 9 – эндогенный ФС.

При данном виде существенно снижается частота возникновения фотосенсибилизации организма.

### Интраоперационная лучевая терапия

Большой интерес представляет метод интраоперационного облучения. Спектр применения достаточно широк, но в большинстве случаев интраоперационная ЛТ используется при рецидивном орофарингеальном раке в комбинации с хирургическим методом (облучение ложа опухоли / остаточной опухоли). Технически метод достаточно прост и применение его возможно в большинстве специализированных учреждений. Во время операции к ложу опухоли подводится высокая доза в 1 фракцию, что эквивалентно двойной и даже тройной дозе по изоэффекту. В практике использовались дозы от 10–40 Гр, но согласно последним рекомендациям доза не должна превышать 20 Гр.

Возможно подведение различных источников, но в большинстве центров используется электронно-лучевая терапия, при которой применяются линейные ускорители со специальными, конусовидными аппликаторами.

Одним из новых направлений является использование IORT-HD-БТ (интраоперационная высокодозная БТ). Метод наиболее удобен с точки зрения доставки излучения, что особенно актуально в труднодоступных локализациях, при которых невозможно подведение конуса линейного ускорителя.

При данном методе используется многоканальный аппликатор (рис. 7, 8). Новая технология планирования DP (dose painting) позволяет использовать заранее изготовленные шаблоны для моделирования стояния интрастатов в опухоли для достижения максимального эффекта и снижения воздействия на окружающие ткани. Изготовление шаблонов происходит при использовании компьютерных планирующих систем на основании данных КТ-исследования [9, 10].

### Трансротовая лазерная микрохирургия (transoral laser microsurgery)

Трансротовая лазерная микрохирургия является одним из самых современных и перспективных методов лечения злокачественных опухолей головы и шеи. Впервые метод был использован при удалении преинвазивной карциномы складочного отдела гортани в 1973 г. и с тех пор претерпел множество изменений. Изменились также и показания к применению.

Наибольшие успехи при использовании данной методики получены при органосохраняющем лечении локализованного рака гортани. За последние 50 лет достигнуты большие результаты в контроле рака гортани. Применение ХТ в сочетании с ЛТ улучшает показатели локального контроля при локализованных формах, способствуя сохранению органа. Однако выраженные побочные действия системного применения химиопрепаратов и отдаленные лучевые реакции побуждают к изучению новых методов лечения. Развитие оптоволоконных систем позволило подводить лазерное излучение через гибкие проводящие системы в труднодоступные области. Соединения лазера на микроманипуляторе и использование микроскопической техники позволяют работать прецизионно, максимально сохраняя окружающие нормальные ткани. Управление лазера посредством джойстика нивелирует такие факторы, как тремор хирурга, что увеличивает точность, позволяя иссекать опухоли небольших размеров (рис. 9).

Несмотря на сообщения об успешном лечении местно-распространенного рака гортани посредством

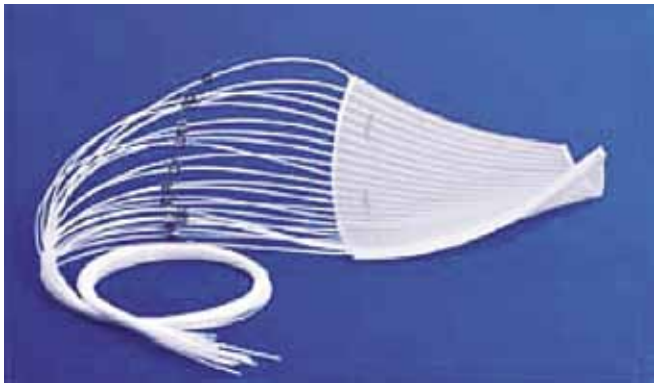


**Рис. 7.** *HAM (Harrisone-Andersone-Mick) аппликатор*

**Рис. 8.** *Индивидуальный шаблон и этапы установки интрастатов (HAM-аппликатор)*

**Рис. 9.** *Фиксация оборудования для проведения трансротовой лазерной микрохирургии*

трансротовой лазерной микрохирургии, большинство авторов склоняется к тому, что критериями для выбора данного метода являются размер опухоли T1–T2, отсутствие лимфогенного и отдаленного метастазирования. При локализованном раке гортани метод показал равную эффективность по сравнению с остальными методами лечения в плане общей и безрецидивной выживаемости при существенно меньших осложнениях. Он особенно актуален у пожилых, ослабленных пациентов, у которых применение ЛТ и ХТ сопряжено с грозными осложнениями (рис. 10).

Рассматриваются различные виды лазеров, но наиболее универсальным считается $CO_2$-лазер.

**Рис. 10.** *Плоскоклеточный рак левой голосовой складки T1N0M0 до лечения (а), непосредственно после лечения (б) и через 6 мес после окончания лечения (в)*

Использование данного метода сопряжено с большим количеством рисков возникновения ожогов тканей пациента, возгорания и повреждения глаз, что требует тщательного соблюдения техники безопасности (использование защитных очков, экранов, снижение кислорода в дыхательной смеси) и наличия опыта в плане проведения эндоскопических вмешательств, что ограничивает широкое применение метода [11, 12].

### Заключение

Современная ЛТ представлена в широком диапазоне методов воздействия. Постоянное развитие технологий обуславливает использование новых источников, методов их подведения. Все более широко в практику входит органосохранное лечение. В данной статье отражены наиболее современные и эффективные методы ЛТ и примеры ее использования в лечении опухолей головы и шеи. Однако, при всей своей перспективности и новизне, широкое применение данных методов ограничено высокой стоимостью, нехваткой технического обеспечения, а также необходимостью соответственной квалификации врачей-онкологов. Диктуется необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению опухолей данных локализаций с участием врачей-онкологов, хирургов и радиологов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Van Gestel D., van Vliet-Vroegindeweij C., Van den Heuvel F. et al. RapidArc, SmartArc and TomoHD compared with classical step and shoot and sliding window intensity modulated radiotherapy in an oropharyngeal cancer treatment plan comparison. Radiat Oncol 2013;8:37.
2. Ложков А.А., Важенин А.В., Шарабура Т.М. и др. Непосредственные результаты конформной HDR-брахитерапии опухолей слизистой оболочки полости рта на аппарате Multisource. Опухоли головы и шеи 2012;1:9–13.
3. Yamazaki H., Yoshida K., Yoshioka Y. et al. High dose rate brachytherapy for oral cancer. J Radiat Res 2013;54:1–17.
4. Huang M.W., Liu S.M., Zheng L.A. et al. A digital model individual template and CT-guided 125I seed implants for malignant tumors of the head and neck. J Radiat Res 2012;53(6):973–7. doi: 10.1093/jrr/rrs046.
5. Levendag P.C., Keskin-Cambay F., de Pan C. et al. Local control in advanced cancer of the nasopharynx: is a boost doseby endocavitary brachytherapy of prognostic significance. Brachytherapy 2013;12:84–9.
6. Важенин А.В., Панова И.Е., Семенова Л.Е. Первый опыт лечения меланомы хориоидеи на роботизированном линейном ускорителе «Cyber Knife». Сибирский онкологический журнал 2012;1(49).
7. Kodani N., Yamazaki H., Tsubokura T. et al. Stereotactic body radiation therapy for head and neck tumor: disease control and morbidity outcomes. J Radiat Res 2011;52:24–31.
8. Chung P.S., He P., Shin J.I. et al. Photodynamic therapy with 9-hydroxypheophorbide on AMC-HN-3 human head and neck cancer cells. Cancer Biol Ther 2009;8(14):1343–51.
9. Rudzianskas V., Inciura A., Juozaityte E. et al. Reirradiation of recurrent head and neck cancer using high-dose-rate brachytherapy. Acta Otorhinolaryngol Ital 2012;32(5): 297–303.
10. Morikawa L.K., Zelefsky M.J., Cohen G.N. et al. Intraoperative high-dose-rate brachytherapy using dose painting technique: evaluation of safety and preliminary clinical outcomes. Brachytherapy 2013;12(1):1–7.
11. Petruzzelli G.J. Transoral laser microsurgery: applications in head and neck oncology. Expert Rev Med Devices 2009;6(6):599–602.
12. Rubinstein M., Armstrong W.B. Transoral laser microsurgery for laryngeal cancer: a primer and review of laser dosimetry. Lasers Med Sci 2011;26(1): 113–24.

# Церебральное метастазирование рака гортани: два клинических наблюдения

**Н.В. Севян, В.Б. Карахан, Ю.А. Цыбульская, Д.М. Белов, Ю.В. Бондаренко, Д.Р. Насхлеташвили, С.В. Медведев, Б.И. Поляков**

*ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва*

***Контакты:*** *Надежда Вагаршаковна Севян hope-sev@yandex.ru*

*Церебральные метастазы рака гортани (РГ) являются редкой и малоизученной патологией, многие вопросы диагностики и лечения этой патологии остаются открытыми. В работе представлены клинические случаи церебральных метастазов РГ. Особое внимание уделено хирургическому лечению в комплексе с химиолучевой терапией.*

***Ключевые слова:*** *рак гортани, церебральные метастазы, редкие опухоли центральной нервной системы*

**Cerebral metastases cancer of the larynx: two case reports**

**N.V. Sevyan, V.B. Karakhan, Ju.A. Tsybulskaya, D.M. Belov, Ju.V. Bondarenko, D.R. Naskhletashvili, S.V. Medvedev, B.I. Polyakov**

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Cerebral metastases cancer of the larynx are rare and poorly understood pathology, many questions of diagnostics and treatment of this pathology remain open. In the work presents clinical cases cerebral metastases cancer of the larynx. Special attention is paid to surgical treatment in complex with chemotherapy.*

***Key words:*** *cancer of the larynx, brain metastases, rare central nervous system tumors*

Рак гортани (РГ) составляет около 3 % всех злокачественных опухолей человека [1]. Чаще он встречается у мужчин 40–60 лет. Регионарные метастазы при РГ обнаруживаются у 35–60 % больных [2, 3]. Риск отдаленного метастазирования повышается при наличии множественных регионарных метастазов (N2–3). Метастазирование же РГ в головной мозг происходит крайне редко: частота отдаленных метастазов РГ, в число которых включены церебральные метастазы, не превышает 1 % [4, 5]. По данным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, частота метастазирования РГ в головной мозг составляет 0,29 % (5 случаев из 1710 за период 1990–2012 гг.).

Ниже представлены клинические наблюдения пациентов с церебральными метастазами РГ, наблюдавшихся в нейрохирургическом отделении ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН и получивших комбинированное и комплексное лечение.

### Хирургическое лечение одиночного церебрального метастаза рака гортани (установка резервуара Оммайя в кистозный метастаз и удаление солидного рецидивного метастаза)

***Пациент С.,*** *59 лет, поступил в отделение нейрохирургии с диагнозом: РГ T2N2M0; метастаз в левую лобную долю головного мозга. Начало заболевания в 2007 г. Больному был проведен курс лучевой терапии (ЛТ), химиотерапия (ХТ) по схеме 5-фторурацил + платидиам (последний в ноябре 2008 г.) с полным клиническим эффектом. Периодически проводилось контрольное обследование — без признаков прогрессирования заболевания.*

*В конце октября 2009 г. появилась слабость в правой руке, ноге, нарушение речи. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена кистозная опухоль в левой лобной доле головного мозга (рис. 1).*

*01.12.2009 была выполнена имплантация резервуара Оммайя в кистозный компонент метастаза в левой лобной доле головного мозга (рис. 2). В послеоперационном периоде отмечался регресс неврологического дефицита: двигательных и афатических нарушений.*

*С 15.12.2009 по 29.12.2009 и с 18.01.2010 по 01.02.2010 проведено 2 курса ХТ по схеме: цисплатин 80 мг/м²/сут в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м²/сут в 1–10-й дни. ЛТ на весь головной мозг в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр + локально СОД 15 Гр. При контрольном обследовании в феврале 2010 г. отмечен полный регресс кистозного компонента в левой лобной доле, однако увеличилась солидная часть метастаза (рис. 3). Других проявлений болезни и рецидива первичной опухоли не выявлено.*

*26.02.2010 было выполнено удаление метастаза РГ из левой лобной доли головного мозга.*

*После лечения пациент прожил 6 мес. Причина смерти – экстракраниальные проявления заболевания.*

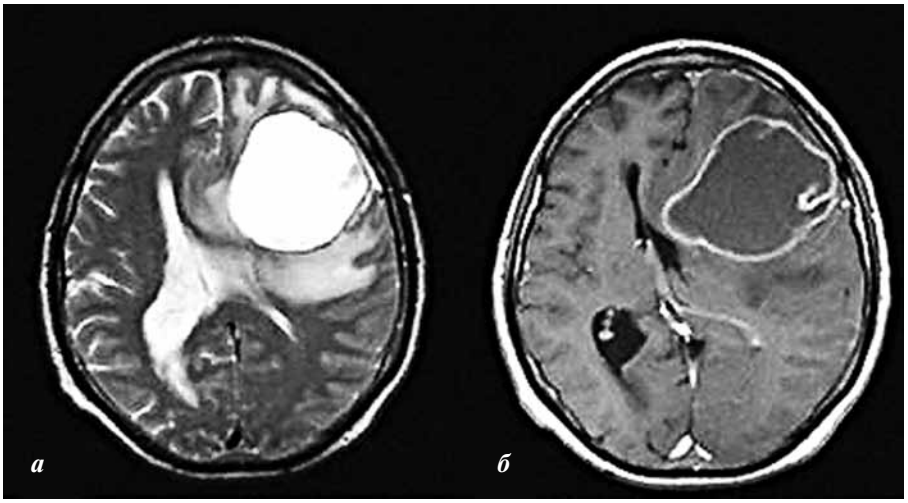
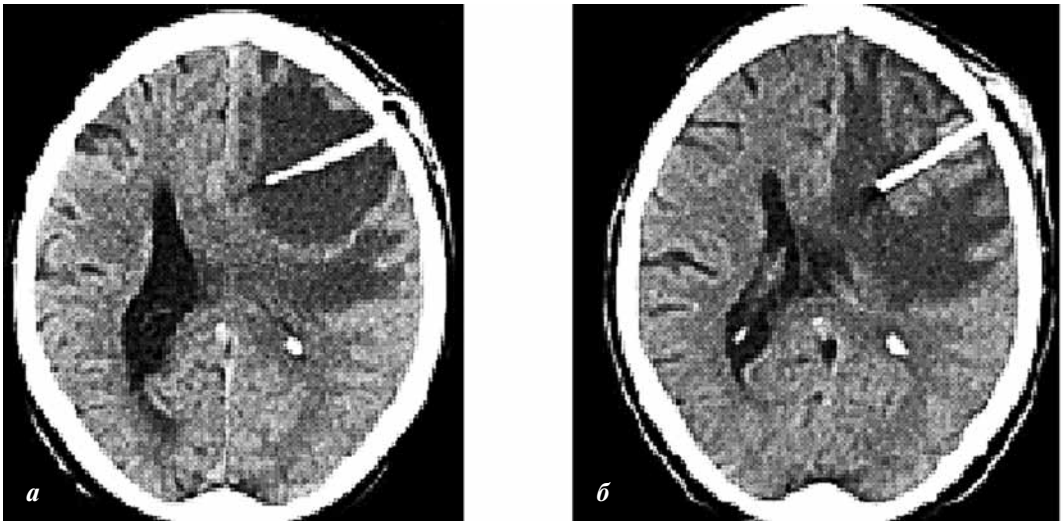



**Рис. 1.** *Метастаз РГ в левой лобной доле головного мозга. МРТ головного мозга с в/в контрастированием (аксиальная проекция в режиме Т2 (а), Т1 (б): в левой лобной доле выявляется крупный кистозный метастаз, накапливающий контрастный препарат по контуру, с умеренным перифокальным отеком. Срединные структуры смещены влево*




Первые сутки после операции Вторые сутки после операции

**Рис. 2.** *Состояние после установки резервуара Оммайя в кистозный компонент метастаза. Компьютерная томография (КТ) головного мозга: а – первые сутки после установки дренажной системы Оммайя, б – через 14 сут после фракционного дренирования, кистозный очаг не определяется. Появление контуров левого бокового желудочка*

### Химиолучевая терапия множественных церебральных метастазов рака гортани

***Пациент Б.,*** *64 лет***,** *поступил в отделение нейрохирургии с диагнозом: РГ T2N0M0, метастазы в головной мозг.*

*Начало заболевания в 2007 г. 10.04.2007 была выполнена резекция гортани слева. Согласно гистологическому заключению – плоскоклеточный рак с ороговением. В послеоперационном периоде был проведен курс ЛТ. В марте 2012 г. появились слабость, головная боль, головокружение, нарушение зрения, шаткость при ходьбе, эпизод потери сознания. При МРТ-исследовании выявлены множественные метастазы в головном мозге (рис. 4).*

*По другим органам при дополнительном обследовании метастазы не были выявлены.*

*Пациенту проводилась химиолучевая терапия по схеме: ЛТ на весь головной мозг, разовая очаговая доза 2,5 Гр, СОД 32,5 Гр + ХТ: капецитабин – 2000 мг/м²/сутки внутрь 1–14-й дни + оксалиплатин – 130 мг/м² (200 мг) в/в в 1-й день.*

*Однако пациент на этапе проводимого лечения умер от острой сердечно-сосудистой патологии. При исследовании аутопсийного материала был подтвержден гистологический диагноз (плоскоклеточный рак) (рис. 4).*

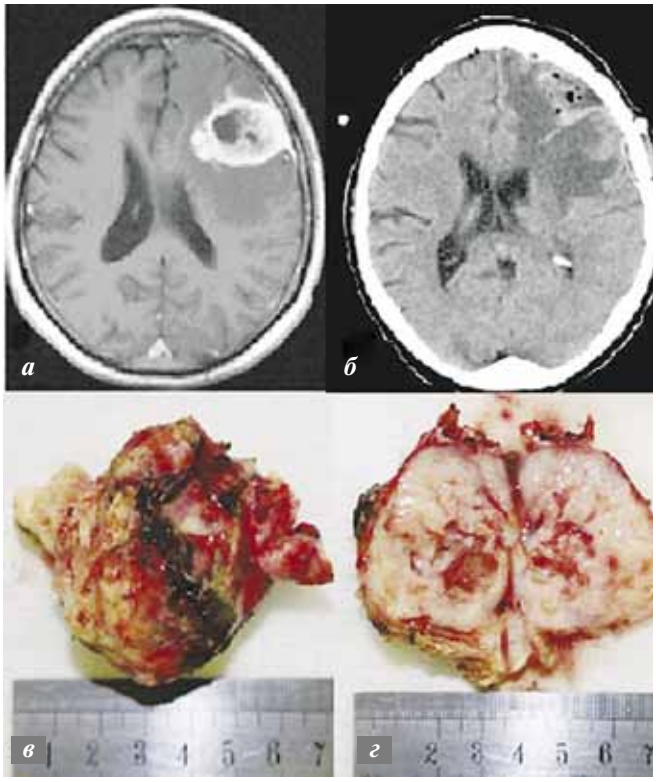



**Рис. 3.** *МРТ-исследование головного мозга с контрастным усилением в режиме Т1 в аксиальной проекции (а) больного С. через 6 мес после установки дренажной системы Оммайя, трансформация солидного очага в кистозный. Макропрепарат: блок-препарат (в), опухолевый узел на разрезе (г) – определяется кистозный компонент минимальных размеров, (б) КТ головного мозга: в левой лобной доле отмечаются ранние послеоперационные изменения, без явных признаков наличия остаточной опухолевой ткани. Состояние после блокового удаления метастаза РГ на первые сутки после операции*

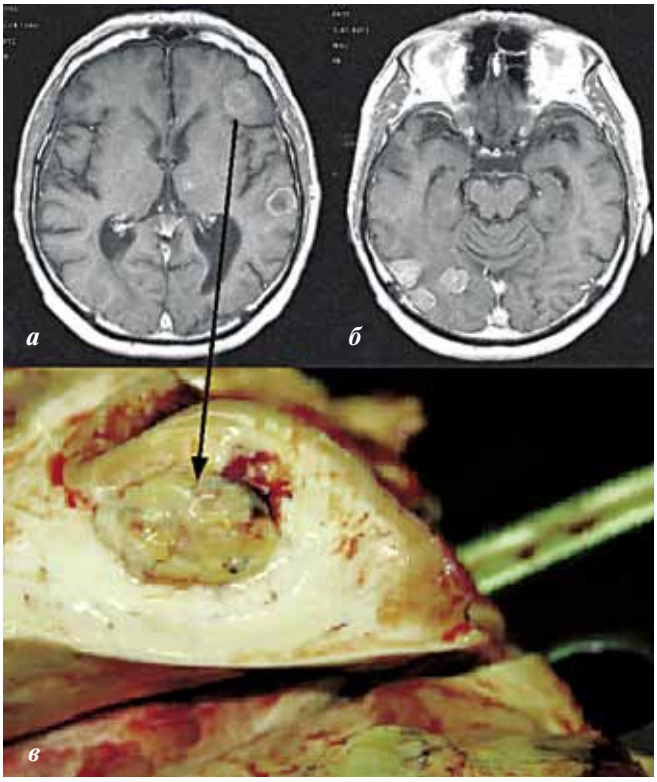



**Рис. 4.** *Метастазы РГ в обоих полушариях головного мозга. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием в аксиальной проекции в режиме Т1: а, б – объемные образования, равномерно неинтенсивно накапливают контрастный препарат, перифокальный отек не выражен; в – макропрепарат участка головного мозга с метастатическим очагом*

Таким образом, небольшое количество наблюдений затрудняет выработку единой тактики лечения церебральных метастазов РГ, однако концепция комплексного лечения церебральных метастазов, разработанная в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН [6] для данного вида патологии, показывает необходимость избирательного подхода к лечению в зависимости от структуры, количества и топографии метастатических очагов. Используется активная хирургическая тактика при одиночных, в том числе кистозных, очагах. Сама хирургическая тактика должна быть избирательной. При солидных очагах – стремление к блоковому удалению метастатических очагов, при кистозных – дренажных технологий. Такой подход обеспечивает как увеличение продолжительности жизни с поддержанием высокого ее качества, так и профилактику локальных рецидивов метастатических очагов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Онкология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М., 2008. С. 25.
2. Ушаков В.С., Иванов С.В. Рак гортани: современные возможности и перспективы. Практ онкол 2003;4(1):56–60.
3. Vokes E.E., Weichselbaum R.R., Lippman S.M., Hong W.K. Head and neck cancer. N Engl J Med 1993;328(3):184–95.
4. Ghosh S., Prabhash K. Brain metastases in head and neck cancers. Otorhinolaryngology clinics. Int J 2011;3(2):3–6.
5. de Bree R., Mehta D.M., Snow G.B., Quak J.J. Intracranial metastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg 2001 Feb;124(2):217–21.
6. Карахан В.Б. Современная онконейрохирургия на этапе практической интеграции в клиническую онкологию. В кн.: к 55-летию ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, к 95-летию Николая Николаевича Блохина. М., 2007.

# Успешное хирургическое лечение распространенной рецидивной опухоли языка (клиническое наблюдение)

**Т.В. Остринская[1], Н.Б. Нураев[1], А.М. Жуманкулов[2]**
*[1]Онкоотоларингологическое отделение № 8, Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург;*
*[2]ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России*

***Контакты:*** *Татьяна Валентиновна Остринская tatyanaostrinskaya@yandex.ru*

*В статье представлены возможности хирургического лечения опухоли языка, распространяющейся на соседние органы: глотку, гортань, альвеолярный край нижней челюсти. Применение перемещенного кожно-мышечного лоскута большой грудной мышцы позволяет выполнить одномоментную реконструкцию послеоперационного дефекта с приемлемым функциональным и косметическим результатом.*

***Ключевые слова:*** *местно-распространенный рак языка, хирургическое лечение, кожно-мышечный лоскут*

**Successful surgical treatment for disseminated recurrent tumor of the tongue (a clinical case)**

***T.V. Ostrinskaya[1], N.B. Nurayev[1], A.M. Zhumankulov[2]***
*[1]ENT Oncology Unit Eight, City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg;*
*[2]Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia*

*The paper presents the possibilities of surgical treatment of tongue tumours spreading to neighbouring organs: the throat, larynx, alveolar edge of lower jaw. Application of pectoralis mayor musculocutaneous flap allows you to perform a single reconstruction of post-operative defect with acceptable functional and cosmetic result.*

***Key words:*** *locally advanced cancer of the tongue, surgical treatment, musculocutaneous flap*

Проблема лечения больных раком органов полости рта остается актуальной в современной онкологии. Опухоли данной локализации занимают 2-е место среди опухолей головы и шеи после рака гортани [1]. Заболеваемость населения Российской Федерации раком органов полости рта в 2009 г. составила 5,08 на 100 тыс. населения [2]. Несмотря на доступность клиническому осмотру и хорошую визуализацию этой области, до 70 % больных с данным заболеванием впервые обращаются к специалистам лишь при III–IV стадиях заболевания.

В нашей стране для лечения пациентов с орофарингеальным раком наиболее широко применяется химиолучевой метод, который не всегда оказывается достаточно эффективным, что определяет актуальность выполнения спасительных хирургических вмешательств, носящих расширенно-комбинированный характер.

## Клиническое наблюдение

***Пациент П.,*** *61 год, обратился в отделение онкоототориноларингологии СПбГУЗ ГКОД 13.11.2012 с жалобами на дискомфорт и боли в полости рта слева, затруднение глотания, невозможность адекватного питания через рот, похудание, ограничение открывания рта, нарушение артикуляции. Из анамнеза известно, что пациент в феврале 2012 г. прошел курс телегаммамтерапии по радикальной программе по поводу рака ротоглотки II стадии T2N0M0 (гистологически подтвержденный плоскоклеточный ороговевающий рак) по месту жительства в Новгороде, однако с августа 2012 г. почувствовал ухудшение, в октябре 2012 г. диагностировано прогрессирование опухолевого процесса в виде локорегионарного рецидива. Больной направлен на лечение в ГКОД г. Санкт-Петербурга.*

*При осмотре: пациент пониженного питания (похудание на 15 кг за последние 6 мес); при открывании рта отмечается тризм I степени, девиация языка влево; в ротовой полости выявлен плотный опухолевый инфильтрат, занимающий 2/3 тела языка слева с переходом за среднюю линию, переходящий на корень языка, распространяющийся на дно полости рта и боковую стенку глотки слева, вплотную подрастающий к нижней челюсти (рис. 1, 2). При непрямой ларингоскопии определяется опухолевая инфильтрация корня языка с переходом на валлекулы, надгортанник отечен и нависает над входом в гортань. При пальпации шеи в подчелюстной области слева определяется единичный плотный лимфатический узел (ЛУ) диаметром 2 см.*

*При* ***фиброфарингоскопии*** *выявлено следующее: надгортанник отечен, деформирован за счет наличия подслизистой бугристой инфильтрации под фибринозным налетом, исходящей из корня языка и переходящей через*

**Рис.1.** *Опухолевая инфильтрация языка у пациента П.*

**Рис. 2.** *Девиация языка у пациента П. вследствие поражения подъязычного нерва*

*валлекулы на основание надгортанника. Слизистая оболочка черпаловидных хрящей отечна, инфильтрирована. Отмечается асимметрия черпаловидных хрящей. Заключение: рак корня языка с распространением на надгортанник, глотку слева.*

*На **компьютерной томографии** шеи определяется объемное патологическое образование в левой половине языка, распространяющееся на правую половину, дно полости рта, верхние отделы левой поднижнечелюстной слюнной железы, левую боковую стенку глотки, вплотную прилежащее к телу нижней челюсти слева. Медиальная крыловидная мышца слева четко не дифференцируется. Просвет глотки асимметричный, неровный в верхних отделах, левая боковая стенка утолщена до 21 мм от уровня мягкого неба до основания надгортанника (протяженность около 77 мм), отмечается инфильтрация парафарингеальной клетчатки. Слева определяются увеличенные ЛУ: поднижнечелюстной — 14 × 9 мм, в верхней трети сосудистого пучка — 18 × 15 мм, отмечается также лимфостаз клетчатки передней поверхности шеи. Заключение: новообразование языка с распространением на дно полости рта и левую боковую стенку глотки. Вторичные изменения ЛУ (рис. 3).*

*При **ультразвуковом исследовании** органов брюшной полости и шеи выявлено следующее: органы брюшной полости без патологии; на шее слева в подбородочной области определяется группа из 4 ЛУ диаметром до 0,4 см, в подчелюстной области слева ЛУ 1,2 × 0,6 см с неравномерно утолщенной корой. Кпереди от наружной сонной артерии возле угла нижней челюсти слева ЛУ 1,5 см.*

*На **рентгенограмме** органов грудной клетки патологии не выявлено.*

*Учитывая распространенность рецидивного опухолевого процесса, форму роста опухоли, неэффективность консервативного лечения, отсутствие общесоматических противопоказаний, было принято решение о спасительном оперативном вмешательстве. После проведения предоперационной подготовки 29.11.2012 выполнена операция в объеме резекции 2/3 языка с корнем, резекции дна полости рта, резекции нижней челюсти от 33-го зуба с экзартикуляцией, резекции боковой стенки глотки слева и экстирпации гортани с замещением образовавшегося послеоперационного дефекта кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке с использованием большой грудной мышцы. Одновременно выполнено радикальное фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи слева. Этапы операции представлены ниже (рис. 4–11).*

*Для питания во время операции был установлен назогастральный зонд, дыхание осуществлялось через трахеостому. После оперативного вмешательства пациент сутки находился в отделении реанимации и интенсивной терапии, где проводилась антибактериальная, дезинтоксикационная, поддерживающая, кардиотропная терапия, которая была продолжена и после перевода в профильное отделение. Послеоперационные местные гнойно-септические осложнения мы наблюдали на 5–14-е сутки, соответствующие I–II степени тяжести. Данные осложнения заключались в незначительном некрозе передней части культи языка и нагноении раны на шее. Возможно, имела место некоторая негерметичность вновь созданной посредством кожно-мышечного лоскута неоглотки, вследствие чего содержимое глотки могло попасть под кожу и вызвать затек и нагноение раны. Выполнялись дренирования шейной раны с обеспечением адекватной системной антибактериальной терапии. Указанные осложнения были купированы в течение 10–14 сут.*

***Гистологическое заключение:** плоскоклеточный ороговевающий рак языка с изъязвлением и очагами некроза, прорастающий в переходную складку и мягкие ткани внутренней поверхности нижней челюсти в области угла, в крылонебную складку и в мягкие ткани, прилежащие к подъязычной кости. Метастаз рака в одном из 5 ЛУ.*

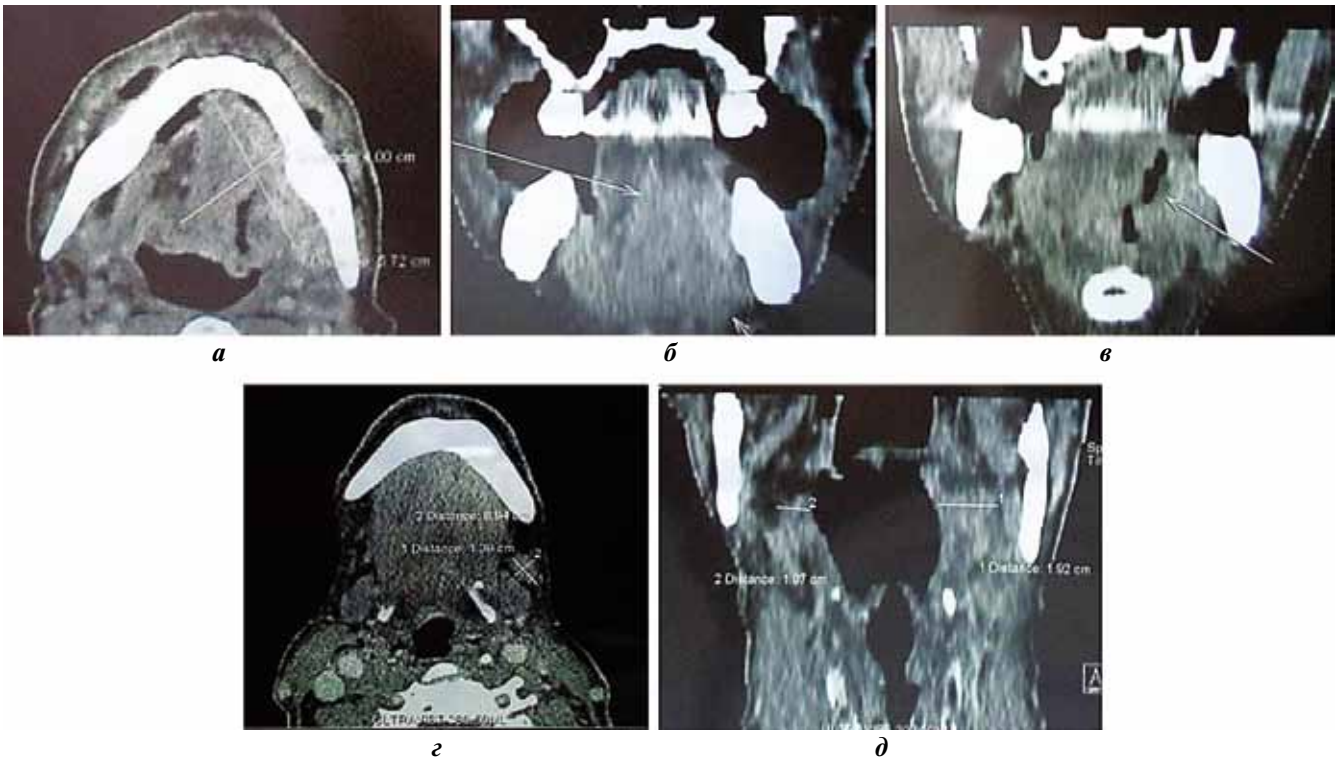



**Рис. 3.** *Спиральная КТ больного П. перед операцией: а – новообразование левой половины языка, дна полости рта с распространением на медиальную крыловидную мышцу, подрастание к телу нижней челюсти слева. Отмечается распространение опухоли на боковую стенку ротоглотки (аксиальная реформация); б и в – новообразование языка с распространением в подъязычно-язычную мышцу, подрастание к нижней челюсти (фронтальная реформация); г – метастатический ЛУ в левой подчелюстной области (аксиальная реформация); д – опухолевая инфильтрация левой боковой стенки ротоглотки от уровня мягкого неба до основания надгортанника (фронтальная реформация)*

**Рис. 4.** *Операционная рана. После выполнения фасциально-футлярного иссечения шейной клетчатки слева и остеотомии нижней челюсти производится выделение препарата единым блоком (клетчатка шеи, 2/3 языка с мышцами дна полости рта, боковая стенка глотки слева, тело и ветвь нижней челюсти, гортань)*

**Рис. 5.** *Вид операционной раны после удаления препарата*

**Рис. 6.** *Макропрепарат: клетчатка шеи, 2/3 языка с корнем, гортань, боковая стенка глотки, часть тела и ветвь нижней челюсти слева*

**Рис. 7.** *Дизайн кожно-мышечного лоскута для пластики дефекта*

**Рис. 8.** *Выкроен кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы*

**Рис. 9.** *Этап подшивания лоскута к остаткам глотки, языка и полости рта*

**Рис. 10.** *Операционная рана ушита*

**Рис. 11.** *Вид лоскута в полости рта на первые сутки после операции*

**Рис. 12.** *Внешний вид пациента через 1,5 мес после операции*

**Рис. 13.** *Адаптация лоскута в полости рта пациента через 1,5 мес после операции*

*Во всех контрольных срезах по границам резекции опухолевого роста не обнаружено.*

*Пациент выписан на 25-е сутки после оперативного вмешательства. Самостоятельное питание восстановлено через 1,5 мес после операции (рис. 12–13). Пациент в настоящее время жив, без признаков рецидива и метастазов. Срок наблюдения пациента составляет 6 мес.*

## Обсуждение

Оперативное лечение пациентов с распространенными опухолями языка представляет значительные трудности, что связано в основном с необходимостью применения расширенных и комбинированных оперативных вмешательств со сквозными резекциями нижней челюсти, удалением смежных органов с последующим наложением плановых оро- или фарингостом, приводящих к формированию стойких послеоперационных деформаций. При этом страдает качество жизни больных, которым в последующем производятся многоэтапные пластические замещения образовавшихся дефектов нижней зоны лица и шеи. В последнее время повышенное внимание уделяется ранней медицинской и социальной реабилитации этой категории пациентов. С целью ослабления глубины функциональных нарушений и повышения качества жизни наряду с комбинированными и расширенными операциями при злокачественных опухолях орофарингеальной области выполняются первично-реконструктивные оперативные вмешательства [3–6]. В данном случае нам удалось, выполнив хирургическое вмешательство большого объема, добиться удовлетворительной реабилитации пациента. Экстирпация гортани в данном случае явилась обязательным мероприятием ввиду распространения опухолевого процесса на глубокие мышцы языка с вовлечением в процесс подъязычной кости, поражения предгортанникового клетчаточного пространства, распространением на язычную поверхность надгортанника. Кроме того, при сохранении гортани неизбежным было бы ее опущение из-за невозможности фиксации (отсутствие подъязычной кости, тела нижней челюсти слева) с последующим нарушением разделительной функции и развитием аспирационной пневмонии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011. 260 с.
3. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи. Под ред. Е.Г. Матякина. М.: Вердана, 2009. 224 с.
4. Кропотов М.А. Органосохраняющие и реконструктивные операции на нижней челюсти в комбинированном лечении рака слизистой оболочки полости рта. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
5. Shah J. Head and Neck: Surgery and Oncology. Mosby, 2003.
6. Johan Fagan Total glossectomy for tounge cancer.The Open Access Atlas of Otolaryngology, Head & Neck Operative Surgery, www.entdev.uct.ac.za.

# Хирургическое лечение местно-распространенного рецидивного рака кожи наружного уха. Случай из практики

**А.Г. Бадалян, А.М. Мудунов**
*НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва*

***Контакты:*** *Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru*

*В статье представлен клинический случай лечения рецидивного базально-клеточного рака кожи наружного уха путем радикального хирургического вмешательства с закрытием дефекта основания черепа кровоснабжаемыми лоскутами.*

***Ключевые слова:*** *рак кожи наружного уха, рецидив, хирургическое лечение*

**Surgical treatment for locally advanced recurrent cancer of the external ear. A clinical note**

***A.G. Badalyan, A.M. Mudunov***
*Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The paper describes a case of treatment for recurrent basal-cell carcinoma of the external ear by radical surgical intervention closing a skull base defect with blood supplied flaps.*

***Key words:*** *external ear skin cancer, recurrence, surgical treatment*

## Введение

Рак кожи составляет более 10 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России. Прирост за последние 10 лет составил 44 %, среднегодовой темп прироста – 4,4 %. Рак кожи одинаково часто поражает людей обоего пола и встречается преимущественно в пожилом возрасте. Базально-клеточный рак (БКР) среди злокачественных образований кожи занимает 1-е место и составляет 70–75 %, 12–20 % приходится на плоскоклеточную форму рака [1]. Как известно, рак кожи может возникнуть на любом участке кожного покрова, но наиболее излюбленной локализацией является кожа головы и шеи (около 90 % случаев), кожа теменной области, лба, спинки крыльев носа, ушных раковин, губ, инфраорбитальной области. БКР характеризуется местно-деструирующим ростом и крайне редко метастазирует (в мировой практике зарегистрировано всего около 300 случаев метастазирования) [2, 3].

В настоящее время для лечения рака кожи применяют такие методы, как: криодеструкция, хирургическое удаление опухоли, лучевая терапия, электроэксцизия, лазерная деструкция, фотодинамическая терапия, химиотерапия, а также комбинированное лечение. При выборе методики необходимо учитывать следующие факторы: локализацию, распространенность и клиническую форму опухоли, гистологическое строение, состояние окружающих опухоль тканей, наличие, тяжесть сопутствующих заболеваний и предшествующее лечение [4, 5].

Рецидивные формы рака кожи могут поражать подлежащие мягкие ткани, повреждать нервы, магистральные сосуды и кости. Опухоль, расположенная в области свода или основания черепа, может поражать мозговые оболочки и мозговую ткань. Пути распространения агрессивной опухоли околоушно-жевательной области прогнозировать весьма сложно [6]. При таком распространении процесса, в тех случаях когда все остальные методы лечения уже исчерпаны, единственно возможным методом лечения является хирургический с широким иссечением пораженных анатомических структур и пластикой образованных дефектов основания черепа и мягких тканей [7, 8].

Campbell et al. в 1951 г., а позже и H. Parsons, J.S. Lewis впервые описали методику блок-резекции пирамиды височной кости. В настоящее время принято выделять латеральную резекцию и модифицированную (Medina), включающую частичную мастоидэктомию и иссечение хрящевого и костного отделов наружного слухового канала с включением барабанной полости [9–11]. Нижней границей латеральной резекции служит подвисочная ямка, верхней – эпитимпанум и скуловой отросток, передней – капсула височно-нижнечелюстного сустава, медиальной – структуры среднего уха. При полной или субтотальной блок-резекции пирамиды височной кости в классическом варианте производится широкая диссекция височной ямки и шеи с сохранением или без сохранения ушной раковины. В зависимости от распространенности опу-

холи в блок могут быть включены околоушная железа, мыщелок и ветвь нижней челюсти [8, 12].

За последние 3 года в нашей клинике наблюдались 5 случаев с местно-распространенным раком кожи наружного уха. Всем больным было проведено хирургическое лечение. Вашему вниманию представляется один из них.

### Клинический случай

***Больной А.,*** *54 года, обратился в клинку ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в декабре 2011 г. с жалобами на боли в правом ухе, выделения из наружного слухового прохода. При осмотре в правой околоушно-жевательной области определяется опухолевая язва диаметром 3 см с подлежащим инфильтратом. Вокруг раны – послеоперационные рубцы. Имеются выделения светло-желтого цвета из правого слухового прохода, открывание рта не ограничено. Регионарные лимфатические узлы пальпаторно не увеличены.*

*Из анамнеза установлено, что впервые диагноз «базально-клеточный рак кожи» был установлен в 2005 г., при обращении к врачу по месту жительства (ООД, Орловская обл.) по поводу образования на правом ухе. Там же проведена лучевая терапия (суммарная очаговая доза 60 Гр) на область правого наружного уха. В апреле 2006 г. при контрольном обследовании в ООД выявлен рецидив заболевания. Выполнена операция – иссечение опухоли правой околоушно-жевательной области с пластикой перемещенным лоскутом. Январь 2007 г. – повторный рецидив. Выполнена операция – удаление правой ушной раковины с резекцией наружного слухового прохода. Декабрь 2009 г. – повторный рецидив, операция – электроэксцизия наружного слухового прохода. В ноябре 2011 г. повторный рецидив. Для решения вопроса о дальнейшем лечении пациент направлен в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.*

*При комплексном обследовании по данным магнитно-резонансной томографии, ангиографии и спиральной компьютерной томографии лицевого скелета определяется массивный язвенно-инфильтративный рост в околоушно-жевательной области, деструкция сосцевидного отростка, отростка правой височной кости, стенок костной части слухового прохода с мягкотканным компонентом. Деструкции внутренней пластины кости и признаков распространения процесса в среднюю черепную ямку не выявлено. В других клетках сосцевидного отростка правой височной кости реактивные изменения. Других опухолевых поражений обнаружено не было. Установлен диагноз: БКР кожи правого наружного уха. Состояние после комбинированного лечения в 2005–2009 гг. Повторный рецидив.*

*03.02.2012 выполнена операция в объеме: резекция кожи и мягких тканей околоушно-жевательной области справа, пирамиды височной кости. Пластика дефекта кожно-мышечным лоскутом с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы (рис. 1, 2).*

*Операция выполнена в один этап одной бригадой хирургов. Произведен разрез кожи в области правого слухового прохода с окаймлением зоны послеоперационных рубцов. Начато выделение основного ствола лицевого нерва, далее под контролем зрения тупым и острым путем произведено выделение ветвей лицевого нерва. При ревизии опухолевый инфильтрат не достигает лицевого нерва. Тупым и острым путем опухоль отсепарована до височной кости. В блок удаляемых тканей вошли кожа и мягкие ткани околоушно-височной области. При ревизии отмечается деструкция кортикального слоя сосце-*

**Рис. 1.** *Интраоперационный вид – отмечается отсутствие правой ушной раковины (последствие предыдущей операции), инфильтрация тканей наружного слухового прохода, намечены границы удаляемых тканей*

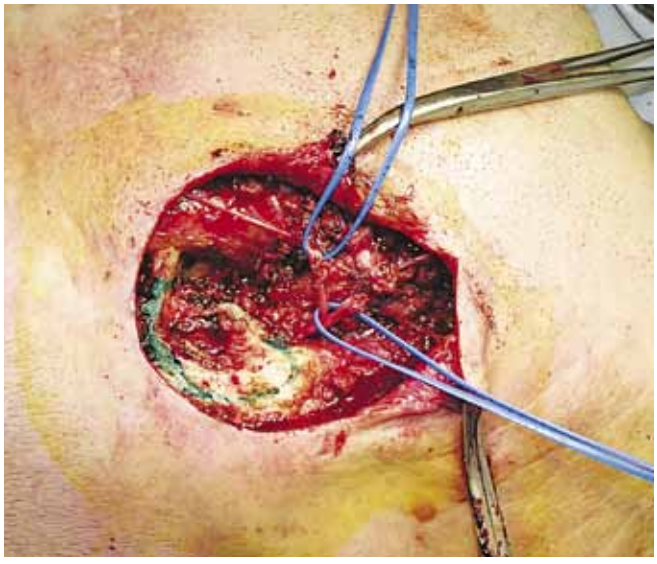


**Рис. 2.** *Вид операционной раны после резекции мягких тканей околоушной области, на держалках ствол лицевого нерва, намечены границы резекции основания пирамиды височной кости*

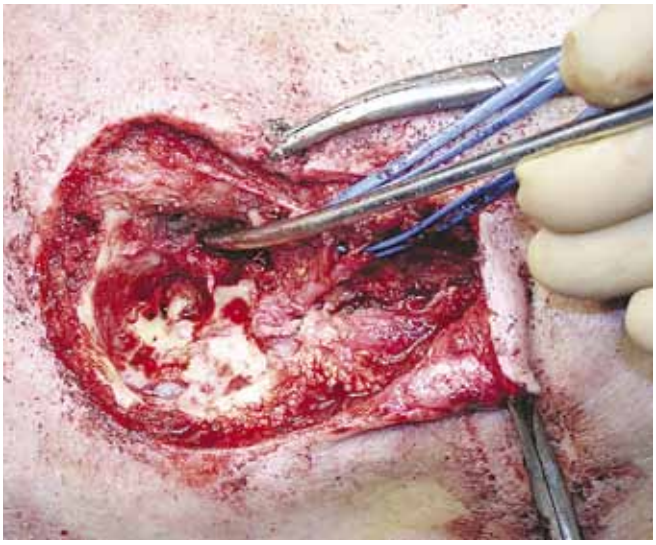


**Рис. 3.** *Вид раны после удаления пораженных тканей пирамиды височной кости и сосцевидного отростка в пределах здоровых тканей, дно костной раны – медиальная стенка среднего уха*

**Рис. 4.** *В область костной раны установлена гемостатическая губка, намечены границы кожно-мышечного лоскута с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы*

**Рис. 5.** *Вид раны после замещения дефекта мягких тканей в околоушной области*

**Рис. 6.** *Внешний вид пациента через полгода после операции, перед коррекцией кожного лоскута и протезированием ушной раковины*

*видного отростка височной кости и наружного слухового прохода, в просвете которого определяется опухоль. С помощью бора произведена резекция основания пирамиды височной кости вплоть до среднего уха в пределах здоровых костных тканей. При ревизии костные стенки внутреннего уха интактны. Гемостаз. В операционную полость установлена гемостатическая губка (рис. 3, 4).*

*Смена операционного поля. На боковой поверхности шеи справа выкроена кожная площадка размером 3 × 10 см. Выделена и пересечена медиальная ножка грудино-ключично-сосцевидной мышцы слева. Края лоскута подшиты к мышце, пересечена латеральная ножка. Кожно-мышечный лоскут мобилизован до уровня верхней трети шеи справа. Гемостаз. Лоскут подведен и подшит к краям дефекта височной области. Рана послойно ушита, дренирована. Кровопотеря в ходе вмешательства составила 800 мл и восполнялась донорской кровью и плазмозаменителями. Длительность операции составила 6 ч.*

*Осложнений хирургического лечения не было. Рана зажила первичным натяжением. Швы удалены на 10-е сутки (рис. 5, 6).*

## Результаты

При проведении гистологического исследования послеоперационного материала в краях резекции опухолевого роста не обнаружено, что свидетельствует

о радикальном характере хирургического вмешательства. В послеоперационном периоде наблюдалась дисфункция ветвей лицевого нерва, функция которого медленно востанавливалась. Пациент жив без рецидива 14 мес.

**Заключение**

Рецидивные формы рака кожи имеют тяжелое течение, распространясь на прилежащие ткани, вызывая их деструкцию и угрожающие жизни осложнения. Особенно трагически это проявляется при поражении основания черепа, в частности пирамиды височной кости. Для данной группы пациентов радикальное хирургическое вмешательство является единственным методом выбора. Современные анестезиологические пособия позволяют с минимальными периоперационными рисками проводить радикальное удаление данных новообразований при удовлетворительном функциональном и косметическом результате.

Применение кровоснабжаемых лоскутов на основе большой грудной и грудино-ключично-сосцевидной мышцы позволяет не только герметично закрывать значительные по размеру дефекты основания черепа, но и корригировать грубый дефицит тканей околоушно-жевательной области.

Таким образом, ближайшие (отсутствие послеоперационной летальности) и отдаленные (длительный безрецидивный период) результаты проведенной работы свидетельствуют об эффективности такого рода хирургических вмешательств, а операция является единственным способом радикальной помощи пациентам с распространенными рецидивными опухолями основания черепа.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1992. М.: Медиа Сфера, 1994.
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000.
3. Даниель-Бек К.В., Колобяков А.А. Злокачественные опухоли кожи и мягких тканей. М.: Медицина, 1979.
4. Руководство по онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: Медицина, 2008.
5. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H. Basal Cell Carcinoma. Dermatology, Winkelmann. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1991.
6. Dixon A.Y., Lee S.H., McGregor P.H. Factors predictive of recurrence of basal cell carcinoma. Am J Dermatopathol 1989;11(3):222–32.
7. Koplin L., Zarem H.A. Recurrent basal cell carcinoma. A review concerning the incidence, behavior and management of recurrent basal cell carcinoma with emphasis on the incompletely excised lesion. Plast Reconstr Surg 1980;65(5): 656–64.
8. Hirsch B.E., Chang C.Y.J. Carcinoma of the temporal bone. In: Myers E.N., ed. Operative Otolaryngology Head and Neck Surgery. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1997. Pp. 1434–1458.
9. Campbell E., Volk B.M., Burklund C.W. Total resection of temporal bone for malignancy of the middle ear. Ann Surg 1951;134(3):397–403.
10. Parsons H., Lewis J.S. Subtotal resection of the temporal bone for cancer of the ear. Cancer 1954;7(5):995–1001.
11.Medina J.E., Park A.O., Neely J.G., Britton B.H. Lateral temporal bone resections. Am J Surg 1990;160(4):427–33.
12. Donald P.J. Craniofacial surgical resection: new frontier in advanced head and neck cancer. Aust N Z J Surg 1989;59(7):523–8.

АВН трейд

# ОБУВЬ И ОДЕЖДА ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ СВОЕГО ДЕЛА

Анатомические сабо изготовлены из натуральных материалов (деревянная колодка, натуральная кожа) с использованием новейших технологий.

Разнообразная цветовая гамма не только поднимет Вам настроение, но и придаст Вашему внешнему виду особую привлекательность как на работе, так и вне работы. Удачно подобранный цвет обуви из натуральных материалов придаст Вам солидности и индивидуальности.

Компания АВН-трейд

**✆ 8 (985) 975-10-10**

www.avntrade.ru

www.klomps.ru
info@avntrade.ru

# Информация для авторов

## Уважаемые коллеги!

**При оформлении статей, направляемых в журнал «Опухоли головы и шеи», следует руководствоваться следующими правилами:**

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

**Структура оригинальной статьи:** введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал:

• Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.

• Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

• Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.

• Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).

• При ссылке на ***статьи из журналов*** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на ***монографии*** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на ***авторефераты*** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на ***данные, полученные из Интернета***, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

**Все поступающие статьи рецензируются.**

**Присланные материалы обратно не возвращаются.**

**Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.**

**Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 23-й этаж, каб. 2313, Сергею Олеговичу Подвязникову либо по электронной почте: info@hnonco.ru с обязательным указанием названия журнала.**

Bayer HealthCare

# Нексавар – продлевая жизнь!

- Увеличение выживаемости без прогрессии при мПКР в **2** раза[1]
- **44%** увеличение общей выживаемости при ГЦК[2]
- Предсказуемый и управляемый профиль безопасности[3]
- Мировой опыт применения более **200 000** пациентов

ЗАО «Байер»
107113 Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7 495 231-1200 • Факс: +7 495 231 1202
www.bayer.ru

**Нексавар (Nexavar) • Международное непатентованное название:** сорафениб (sorafenib). **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания). **Показания:** метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях). Часто (от ≥1/100 до <1/10): лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, застойная сердечная недостаточность, «приливы» крови к лицу, охриплость, эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, глоссодиния, диспепсия, дисфагия, анорексия, запор; периферическая сенсорная нейропатия, обратимый энцефалопатический синдром, депрессия, звон в ушах, артралгия, миалгия, почечная недостаточность, эректильная дисфункция; транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела. **Регистрационный номер:** № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 08.10.2010. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. ***Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.***

1. Escudier B. et al N Engl J Med 2007;356:125-134 • 2. Llovet J.M. et al N Engl J Med 2008; 359:378-390 • 3. Lacouture ME et al Oncologist 2008; 13: 1001-11

L.RU.SPM.11.2011.0064

Представительство ATMOS MedizinTechnik GmbH в России
ООО "АТМОС Медикаль"
105066, Москва, Старая Басманная,
дом 21/4, офис 112
Телефон: (495) 258-08-94
atmosmed@atmosmed.ru

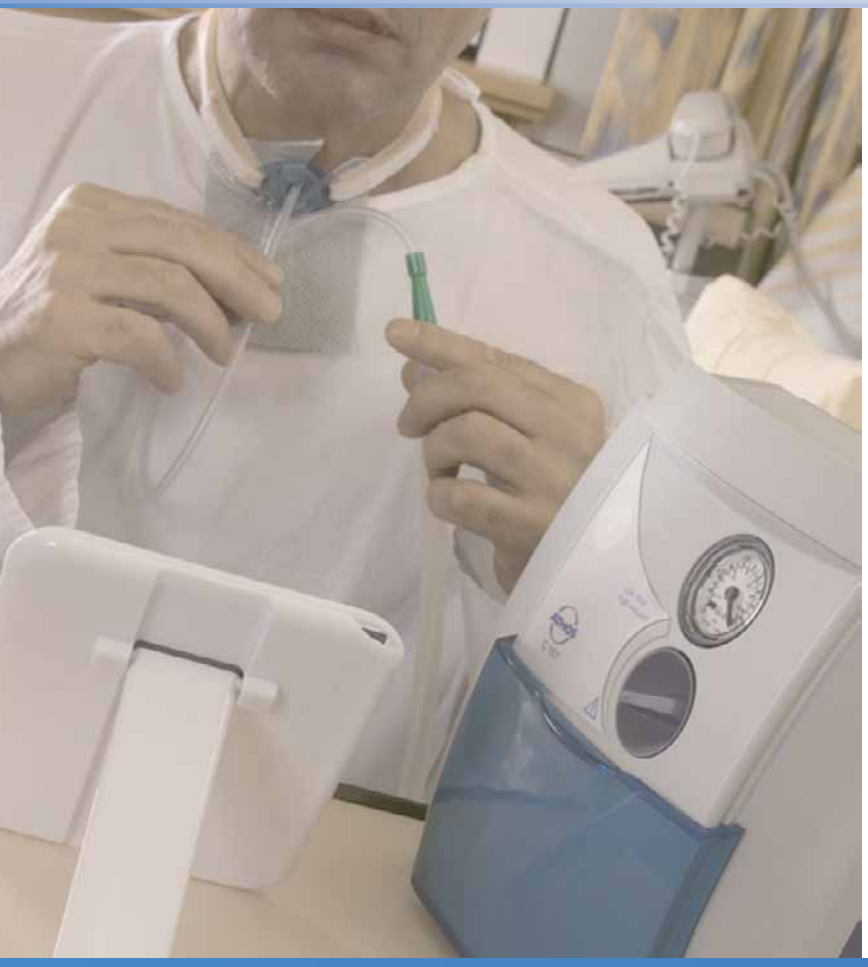
ATMOS
MedizinTechnik

## Информационная брошюра

для пациентов и медицинского персонала.
Выпущена совместно с Российским обществом специалистов по опухолям головы и шеи.

Бесплатно получить брошюру можно, обратившись к нам по электронной почте: atmosmed@atmosmed.ru

# Аспирационная санация верхних дыхательных путей



Аспираторы ATMOS® для верхних дыхательных путей:

С-серия предназначена для использования в ЛПУ

**ATMOS® C 161 Aspirator DDS**
Мощность 16 литров в минуту. Работа от электросети.

**ATMOS® C 261 Aspirator DDS**
Мощность 26 литров в минуту. Работа от электросети.

**ATMOS® C 161 Battery DDS**
Мощность 16 литров в минуту. Работа от аккумуляторов.

**ATMOS® C 261 Battery DDS**
Мощность 26 литров в минуту. Работа от аккумуляторов.

А-серия - для домашнего применения

**ATMOS® A 161 Aspirator DDS**
Мощность 16 литров в минуту. Работа от электросети.

**ATMOS® A 261 Aspirator DDS**
Мощность 26 литров в минуту. Работа от электросети.

**ATMOS® A 161 Battery DDS**
Мощность 16 литров в минуту.
Работа от аккумуляторов.

**ATMOS® A 261 Battery DDS**
Мощность 26 литров в минуту.
Работа от аккумуляторов.

Made in Germany
ATMOS

Врачи и пациенты во всём мире полагаются на АТМОС!