

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

HEAD AND NECK TUMORS

В НОМЕРЕ:

50-ЛЕТИЕ ОТДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ
И ШЕИ ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

90-ЛЕТИЕ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ПРОФ. А.И. ПАЧЕСА, ОСНОВАТЕЛЯ
ОТДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

*Возможности лекарственного лечения
базально-клеточного рака кожи*

*Сочетание эндокринных показателей
и результатов ультразвуковой
томографии в диагностике
рака щитовидной железы*

*Хирургический доступ
к новообразованиям
параназальных синусов
и основания черепа*

3

2015

ТОМ 5

НЕ П  ЗВОЛЯЙТЕ СОЛНЦУ
ОСТАВИТЬ ОТПЕЧАТОК В ВАШЕЙ
ЖИЗНИ



Глицифон®

Мазь для наружного применения 30%

**ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАЗАЛИОМ
И КЕРАТОЗОВ**

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЛИЦИФОН®

Номер регистрационного удостоверения:

ЛП-000957

Торговое наименование лекарственного препарата:

Глицифон®.

Международное непатентованное наименование или химическое (группировочное) наименование:

диглицидил метилфосфонат.

Лекарственная форма: мазь для наружного применения.

Состав на 100 г

Активное вещество: диглицидил метилфосфонат

(глицифон) — 30 г.

Вспомогательные вещества: вазелин — 10 г, ланолин безводный — 60 г.

Описание

Мазь от желтого до желто-коричневого или зеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство.

Код АТХ: [L01].

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Оказывает цитостатическое, противоопухолевое и антисептическое действие. Проявляет контактное действие при опухолях и предопухолевых заболеваниях кожи, избирательно угнетает метаболизм в бластоматозно измененных клетках, что объясняется антимитотическим действием, особенно выраженным в кислой среде опухолевой ткани.

Фармакокинетика

Отсутствует побочное кожно-резорбтивное действие.

Показания к применению

Плоскоклеточный рак кожи 1 стадии; базалиомы (в т.ч. рецидивы после хирургического или лучевого лечения); болезнь Бовена; сенильный кератоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Наружно. Кожу в зоне роста опухоли или кератоза протирают тампоном, смоченным в спирте, затем накладывают 0,8-2 г мази (в зависимости от размера очага) под марлевую салфетку и фиксируют пластырем. При каждой перевязке очаг и окружающую кожу протирают спиртом и удаляют некротизированную ткань. Мазь накладывают один раз в сутки (до 24 ч) до полного разрушения опухолевой ткани. Продолжительность лечения определяется локализацией и размером очага. При лечении рецидивирующих опухолей, мелкоузловых форм базалиом в области лба и носа делают 15-20 аппликаций; при язвенных формах, при базалиомах поверхностного типа и болезни Бовена 10-15, при сенильных кератозах 5-10 аппликаций. После завершения лечения на образовавшийся дефект ежедневно накладывают асептические повязки с регенерирующими средствами до полного рубцевания.

Побочное действие

Отек периорбитальной области, гиперемия, отек и боль в месте нанесения.

Передозировка

Данные по передозировке препарата отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Не описано.

Особые указания

В случае развития побочного действия необходимо сделать перерыв на 2-3 дня и назначить примочки с раствором фурацилина или мазь с глюкокортикостероидами, после перерыва лечение продолжают.

Возможно сократить продолжительность ежедневной экспозиции до 6 часов вместо 24 часов. Для уменьшения боли в месте нанесения можно одновременно накладывать на очаг 5 - 10 % мазь с анестезином. Во избежание гиперемии и отека предварительно на кожу вокруг опухоли накладывают цинковую пасту.

Мазь не влияет на вождение автотранспорта и управление механизмами.

Форма выпуска

Мазь для наружного применения 30 %. По 10 г во флаконы коричневого стекла. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света и недоступном для детей месте, при температуре не выше 20 °С.

Срок годности

2 года.

Не использовать позже срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.



ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ

Производитель/Организация, принимающая претензии: ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия

420091, г. Казань, ул. Беломорская, 260. Тел.: (843) 571-85-58; факс: (843) 571-85-38

E-mail: marketing@tatpharm.ru

Применение специализированного питания у пациентов с опухолями головы и шеи способствует улучшению результатов противоопухолевого лечения



* Нутридринк Компакт Протеин со вкусом клубники

** Фортикер

Специализированное питание **Нутридринк Компакт Протеин** Для предотвращения потери веса и сил

- ✓ **Самое¹ высокое содержание белка** в малом объёме
- ✓ **Высокое¹ содержание энергии** в малом объёме
- ✓ **Содержит в 125 мл:**
 - 18 г белка
 - 300 кКал
 - 15 минералов и 14 витаминов
 - ПНЖК и антиоксиданты

1. В рамках ассортимента продукции Нутридринк

Специализированное питание **Фортикер** Для снижения частоты побочных осложнений в период химио- и лучевой терапии

- ✓ **Обогащён 1,3г Омега-3 ПНЖК**, обеспечивающими противовоспалительный эффект
- ✓ **Содержит в 125 мл:**
 - 1,3 г Омега-3 ПНЖК
 - 2,6 г растворимых и нерастворимых ПВ
 - 0,4 мг натуральных каротиноидов
 - 11 г белка
 - 204 кКал
 - 15 минералов и 14 витаминов

Рекомендации по применению:

- **за 1 неделю до операции и в течение 2-х недель после:**
замена* одного приёма пищи 2-3 бутылочки; дополнение* к рациону 2-3 бутылочки в день
- **минимальный** рекомендованный период приёма **2-4** недели
- **длительность** приёма **не ограничена**
- рекомендуется **пить медленно** через трубочку в течение **20** минут
- **открытую** бутылочку хранить в **холодильнике** не более **24** часов
- возрастные ограничения: предназначен **только для взрослых**
- специализированное питание можно добавлять в каши, пюре, использовать для приготовления молочных коктейлей
- можно употреблять как охлажденным так и тёплым (не выше 40°C). НЕЛЬЗЯ кипятить
- содержание хлебных единиц: Нутридринк Компакт Протеин – 3 ХЕ, Фортикер – 2 ХЕ (в одной бутылочке)

* Дозировка рассчитывается в зависимости от суточной потребности в белке и энергии на кг массы тела человека и фактического потребления белка и энергии с пищей (Суточная потребность**: белок 1 г на кг массы тела, энергия 25 ккал на кг веса)

** Рекомендации ESPEN (Европейского Общества клинического питания и метаболизма) для онкологических пациентов

Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста. Материал предназначен только для медицинских работников. Материал не предназначен для передачи и использования лицами, не являющимися медицинскими работниками.

Реклама

ВОЗРАСТНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ: Нутридринк Компакт Протеин: предназначен для взрослых. Не предназначен для питания детей в возрасте от 0 до 18 лет, а также при аллергии к белкам коровьего молока, и индивидуальной непереносимости компонентов смеси. Фортикер: предназначен для взрослых.

Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858)

Адрес: 143421, Россия, Московская обл., Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», строение В.

Телефон горячей линии: +7 (495) 228 33 88.

Подробная информация содержится на сайте: www.nutricia-medical.ru, www.nutridrink-oncology.ru

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition



Нексавар – первый удар в эффективной последовательной терапии метастатического почечно-клеточного рака!*



 **Нексавар**

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). Побочное действие: Очень часто ($\geq 1/10$): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела и другие. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 19.03.2014. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Нексавар.

*C. Eichelberg et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European Urology 2015 available at www.sciencedirect.com

ЗАО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.bayer.ru

С 2011 года журнал «Опухоли головы и шеи» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, научные статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Подвязников Сергей Олегович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, вице-президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., заведующий отделением опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Насхлеташвили Давид Романович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейроонкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

Адрес редакции:

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

Статьи направлять по адресу:

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

Редактор **В.А. Наумкина**
Корректор **Е.А. Иванова**
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 **А.И. Беликова**,
+7 (499) 929-96-19,
belikova@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.

3 **ТОМ 5**
'15

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)

Опухоли головы и шеи.
2015. Том 5. № 3. 1—66

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 82408
Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Фабрика
Печати»

Тираж 2000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Азизян Рубен Ильич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Алешин Владимир Александрович, научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ахундов Азер Альрамиз оглы, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бровкина Алевтина Федоровна, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии и курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии ГБОУ ВПО РМАПО Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии СССР и премии Правительства России (Москва, Россия)

Важенин Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкодиспансер», заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ДПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедрой онкологии и радиологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования, член-корреспондент РАН (Челябинск, Россия)

Вихлянов Игорь Владиславович, д.м.н., заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер» (Кемерово, Россия)

Дайхес Николай Аркадьевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, главный внештатный оториноларинголог Минздрава России, заслуженный работник здравоохранения РФ, член совета Общероссийской общественной организации «Лига здоровья нации», член президиума правления Российского научного общества оториноларингологов, член-корреспондент Международной академии оториноларингологии — хирургии головы и шеи, член экспертной комиссии премии «Лучший врач года», председатель попечительского совета Врачебной палаты Южного федерального округа (Москва, Россия)

Дворниченко Виктория Владимировна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лучший онколог России (2004), главный врач ГУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», заведующая кафедрой онкологии ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей», главный онколог Сибирского федерального округа (Иркутск, Россия)

Зайцев Антон Михайлович, к.м.н., руководитель отделения нейроонкологии Московского научно-исследовательского онкологического института — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Кожанов Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор, член Европейской ассоциации черепно-лицевых хирургов, член Проблемной комиссии по изучению опухолей головы и шеи Научного совета по злокачественным новообразованиям РАН и Минздрава России, врач-онколог высшей квалификационной категории, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ г. Москвы «Онкологический клинический диспансер № 1 ДЗ г. Москвы» (Москва, Россия)

Матякин Евгений Григорьевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Медведев Виктор Степанович, д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения закрытыми радионуклеидами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ НМИРЦ Минздрава России (Обнинск, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заместитель директора ЭНЦ по научной работе (Москва, Россия)

Минкин Александр Узбекович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, член областного отделения Стоматологической ассоциации России (СтАР), член Совета СтАР РФ, член Комитета по опухолям головы и шеи РФ, член ученого совета СГМУ и ученого совета стоматологического факультета, член Проблемных комиссий по онкологии, хирургии, стоматологии (Архангельск, Россия)

Никитин Александр Александрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», лауреат Государственной премии СССР (Москва, Россия)

Новожилова Елена Николаевна, д.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая отделением опухолей головы и шеи Московской городской онкологической больницы № 62, член Российского общества хирургов опухолей головы и шеи, член Проблемной комиссии и Экспертного совета по опухолям головы и шеи, член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Международной федерации специалистов по опухолям головы и шеи (IFHNOS) и Общества онкологов-химиотерапевтов (Ruscco), лауреат национальной премии «Призвание» 2011 г. (Москва, Россия)

Поляков Андрей Павлович, к.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, доцент кафедры онкологии и радиологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедры онкологии с курсом реконструктивно-пластической хирургии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Пустынский Илья Николаевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей черепно-лицевой области ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, к.м.н., доцент, заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор научно-клинического и образовательного центра пластической хирургии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, научный консультант МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и реконструктивной пластической хирургии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА (Москва, Россия)

Романчишен Анатолий Филиппович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач России, член Европейской, Азиатской, Американской и Итальянской ассоциаций эндокринных хирургов (Санкт-Петербург, Россия)

Светицкий Павел Викторович, д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Ткачёв Сергей Иванович, д.м.н., профессор, руководитель отдела радиационной онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (Москва, Россия)

Чойзонов Евгений Лхамцыренович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБГНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии», член президиума Ассоциации онкологов России, председатель Ассоциации онкологов Сибири (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиева Севил Багатуровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бржезовский Виталий Жаннович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Карахан Владислав Борисович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кропотов Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Поляков Владимир Георгиевич, д.м.н., профессор, академик РАН, главный детский онколог, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ВПО РМАПО Минздрава России на базе НИИ детской онкологии и гематологии, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцев Павел Олегович, д.м.н., заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Унгуадзе Гурам Вахтангович, д.м.н., профессор, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Адилбаев Галым Базенович, д.м.н., профессор, заведующий отделением опухолей головы и шеи Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (Алматы, Республика Казахстан)

Белоцерковский Игорь Валерьевич, к.м.н., руководитель группы онкопатологии головы и шеи ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)

Брауншвейг Тиль, к.м.н., заведующий отделением, Институт патологии клиники Университета RWTH (Аахен, Германия)

Демидчик Юрий Евгеньевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, заведующий кафедрой онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (Минск, Республика Беларусь)

Заболотный Дмитрий Ильич, профессор, академик Национальной академии медицинских наук Украины, директор ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко» НАМН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины (Киев, Украина)

Марголин Грегори, профессор, хирург отделения опухолей головы и шеи клиники Каролинского института (Стокгольм, Швеция)

Мардалейшвили Константин Михайлович, профессор, отделение онкологии Тбилисского государственного медицинского университета (Тбилиси, Грузия)

Пендхаркар Динеш, профессор Азиатского института онкологии (Мумбаи, Индия)

Рагимов Чингиз Рагим оглы, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии полости рта и челюстно-лицевой области Азербайджанского медицинского университета (Баку, Азербайджанская Республика)

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Алымов Юрий Владимирович (Москва, Россия)

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ РЕАЛ-ТАЙМ ПЦР

Преимущества наборов серии «РеалБест»



- **Лиофилизированные готовые реакционные смеси (ГРС):** снижение затрат труда и времени, высокая стабильность качества исследований
- **Фермент урацил-ДНК-гликозилаза в составе ГРС:** предупреждение внутрилабораторной контаминации
- **Мультиплексный анализ:** увеличение производительности лаборатории
- **Удобство хранения и транспортировки:** хранение всех компонентов набора при одной температуре

Спектр диагностируемых заболеваний



- Гемотрансфузионные инфекции (ВИЧ-инфекция, вирусы гепатитов А, В, С, D)
- Инфекции, передаваемые половым путём (ИППП)
- TORCH- и герпесвирусные инфекции
- Папилломавирусная инфекция
- Природно-очаговые инфекции

«РеалБест» - организация технологического процесса в крупнейших клинично-диагностических лабораториях России

- Проведение до 10 000 ПЦР-анализов в день
- Валидация качества забора биоматериалов
- Внутрилабораторный контроль качества
- Возможность автоматизации выделения нуклеиновых кислот
- Оригинальные информационные решения

Технология «РеалБест» – минимум усилий для максимального результата!

In 2011, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with Cross-Ref; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.



HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Podvyaznikov Sergey O., MD, PhD, Professor of the Oncology Department of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian National Public Organization "Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Mudunov Ali M., MD, PhD, Head of the Department of Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, President of the Russian National Public Organization "Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists" (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Naskhletashvili David R., MD, PhD, Senior Researcher at the Neurooncology Department of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2009

3 VOL. 5
'15

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse,
Build. 15, Moscow, 115478.
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent

to Sergei Olegovich Podvyaznikov
(e-mail: info@hnonco.ru)
or the N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Floor 23, Office 2313,
23/2, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478
e-mail: info@hnonco.ru

Editor: **V.A. Naumkina**
Proofreader: **E.A. Ivanova**
Designer: **E.V. Stepanova**
Maker-up: **O.V. Goncharuk**

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Advertising Service:
A.I. Belikova, +7 (499) 929-96-19,
belikova@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information

Technologies, and Mass Media
(ПН No. ФС 77–36990 dated
21 July 2009).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Golovy i Shei".

The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.

ISSN 2222-1468 (Print)
ISSN 2411-4634 (Online)

Opukholi Golovy i Shei.
2015. Vol. 5. No 3. 1–66

© PH "ABV-Press", 2015
Pressa Rossii catalogue index:
82408

Printed at the Tver Printing
Factory

2000 copies.

EDITORIAL BOARD

Azizyan Ruben I., MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow at the Department of Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Aleshin Vladimir A., Research Fellow at the Neurosurgical (Cancer) Department of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Akhundov Azer A., MD, PhD, Professor, Senior Leading Research Fellow at the Department of Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Brovkina Alevtina F., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Ophthalmology Department with a Course of Pediatric Ophthalmology and Ophthalmooncology and Orbital Pathology of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the State Prize of the USSR and Award of the Government of Russia (Moscow, Russia)

Vazhenin Andrey V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Physician of Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Head of the Oncology, Radiation Diagnosis and Radiotherapy Department of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Oncology and Radiology Department of the Ural State Academy of Advanced Medical Education, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk, Russia)

Vikhlyanov Igor V., MD, PhD, Deputy Chief Physician for Surgery, State Budget Healthcare Institution of Kemerovo region "Regional Clinical Oncologic Dispensary" (Kemerovo, Russia)

Dayhes Nikolay A., MD, PhD, Professor, Director of the State Organization "Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology" of FMBA of Russia, Chief Freelance Otolaryngologist of the Ministry of Health of Russia, Honored Worker of Health of the Russian Federation, Member of the Russian Public Organization "League of Nation's Health", Member of the Presidium of the Board of the Russian Scientific Community of Otolaryngologists, Corresponding Member of the International Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Member of the Expert Committee of the "Best Doctor of the Year" Award, Chairman of the Board of Trustees of the Medical Association of the Southern Federal District (Moscow, Russia)

Dvornichenko Viktoria V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Best Oncologist of Russia (2004), Chief Physician of Irkutsk Regional Oncology Center, Head of the Oncology Department of Irkutsk State Institute for Advanced Training of Physicians, Chief Oncologist of Siberian Federal District (Irkutsk, Russia)

Zaitsev Anton M., PhD, Head of Neurooncology Department of P.A. Herzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute (a branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia) (Moscow, Russia)

Kozhanov Leonid G., MD, PhD, Professor, Member of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, member of the Problem Committee for Head and Neck Tumors Study of the Scientific Council on the Malignancy of Medical Sciences and the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Highest Qualification Category, Deputy Chief Physician at the Medical Unit of Moscow City Clinical Oncology Dispensary № 1 (Moscow, Russia)

Matiakin Eugeny G., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Medvedev Viktor S., MD, PhD, Head of the Radiosurgical Treatment of Closed Radionuclides Department of A.F. Tsyb Scientific Center of Radiology of P.A. Herzen Federal Medical Research Center (a branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia) (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

Melnichenko Galina A., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Endocrinology under Endocrinology Research Center (ERS) of the Ministry of Health of Russia, Deputy Director of ERS for Research Studies (Moscow, Russia)

Minkin Alexander U., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry of Northern State Medical University (NSMU) of the Ministry of Health of Russia, Member of the Regional Branch of the Russian Dental Association (RDA), Member of the RDA of the Russian Federation, Member of the Committee on Head and Neck Tumors of the Russian Federation, Member of the Academic Council of NSMU and the Academic Council of the Dentistry Faculty of NSMU, Member of the Problem Committee on Oncology, Surgery, Dentistry (Arkhangelsk, Russia)

Nikitin Aleksander A., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Maxillofacial Surgery of M. Ph. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Laureate of the State Prize of the USSR (Moscow, Russia)

Novozhilova Elena N., MD, PhD, Doctor of Highest Qualification Category, Head of Head and Neck Tumors Department of the No. 62 Moscow Cancer Hospital, member of the Russian Society of Head and Neck Tumors Surgeons, member of the Russian Problem Commission and the Expert Council for Head and Neck Tumors, member of ESMO, Russco u IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)

Poliaikov Andrey P., PhD, Head of the Department of Microsurgery of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (a branch National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia), Associate Professor, Department of Oncology and Radiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Oncology with Course of Reconstructive and Plastic Surgery, Institute of Advanced Education, Federal Biomedical Agency (Moscow, Russia)

Pustynsky Ilya N., MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Cranio-Maxillo-Facial Tumors of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Radjabova Zamira A.-G., PhD, docent, Head of the Department of Head and Neck Tumors of N.N. Petrov Oncological Research Institute (Saint Petersburg, Russia)

Reshetov Igor V., MD, PhD, Corresponding Member of the Academy of Sciences, Director, Research Clinical and Education Center of Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Scientific Consultant, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (a branch National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia), Head of the Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery, Institute of Advanced Education, Federal Biomedical Agency (Moscow, Russia)

Romanchishen Anatoly F., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russian Federation, Head of the Department of Hospital Surgery with Courses of Traumatology and Military Surgery, Professor of Oncology of Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Member of the European, Asian, American and Italian Associations of Endocrine Surgeons (Saint Petersburg, Russia)

Svetitsky Pavel V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Head and Neck Tumors of Rostov Cancer Research Institute of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor, Head of Radiation Oncology of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Radiation Medical Oncology (Moscow, Russia)

Choinzonov Evgeny L., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Tomsk Cancer Research Institute, Member of the Presidium of the Russian Association of Oncologists, Chairman of the Association of Oncologists in Siberia (Tomsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Alieva Sevil B., MD, PhD, Leading Research Fellow at the Department of Radiology of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Brzhezovsky Vitaly Zh., MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Head and Neck Tumors of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Karakhan Vladislav B., MD, PhD, Professor, Leading Researcher at the Department of Neurosurgery of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kropotov Mikhail A., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department of Head and Neck Tumors Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Polyakov Vladimir G., MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Pediatric Oncologist, Head of the Pediatric Oncology Department of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Deputy Director of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rumyantsev Pavel O., MD, PhD, Deputy Director of Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ungiadze Guram V., MD, PhD, Professor, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Adilbaev Galim B., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Head and Neck Tumors of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Republic of Kazakhstan)

Belotserkovsky Igor V., PhD, Head of Head and Neck Cancer Pathology Group of N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)

Braunschweig Till, PhD, Head of Department, Institute of Pathology of University Hospital RWTH (Aachen, Germany)

Demidchik Yuriy E., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Oncology Department of State Oncology University "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education" (Minsk, Republic of Belarus)

Zabolotniy Dmitry I., Professor, Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of A.I. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine, Honored Scientist of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Margolin Gregory, Professor, Surgery Department of Head and Neck Tumors of Karolinska Institute Hospital (Stockholm, Sweden)

Mardaleishvili Konstantin M., Professor, Tbilisi State Medical University, Department of Oncology (Tbilisi, Georgia)

Pendharkar Dinesh, Professor, Asian Institute of Oncology (Mumbai, India)

Ragimov Chingiz R., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of Azerbaijan Clinical University (Baku, Republic of Azerbaijan)

EDITORIAL COORDINATOR

Alymov Yuriy V. (Moscow, Russia)

Содержание

От редактора	12
--------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕЙ

А.М. Мудунов, Д.Б. Удинцов

Коррекция нутритивной недостаточности у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны	13
--	----

*А.П. Поляков, И.В. Решетов, А.М. Зайцев, М.В. Ратушный, О.В. Маторин, М.М. Филюшин,
Ф.Е. Севрюков, Н.В. Бабаскина, Ю.А. Панасейкин, А.Л. Сугаинов, А.А. Мухомедьярова, А.Д. Каприн*

Хирургический доступ по типу дисмаскинга у больных со злокачественными опухолями параназальных синусов и основания черепа	16
--	----

И.Н. Пустынский, С.И. Ткачёв, Т.Д. Таболинская, С.Б. Алиева

Криохирургическое и криолучевое лечение больных раком кожи свода черепа	24
---	----

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Л.Н. Залялютдинова, Р.С. Гараев

Клинико-экспериментальные исследования отечественного лекарственного средства глицифон — представителя фосфорорганических эпоксидов для лечения базально-клеточного рака кожи	31
--	----

*Д.А. Васильев, Е.В. Костромина, З.А. Раджабова, Л.А. Красильникова,
Д.А. Ракитина, А.В. Гурин, Р.А. Нажмудинов, И.В. Дунаевский, Л.М. Берштейн*

Роль эндокринных показателей при диагностике рака щитовидной железы путем ультразвуковой компрессионной эластографии	39
---	----

*Р.Б. Самсонов, В.С. Бурдаков, Д.А. Ракитина, Р.А. Нажмудинов,
Д.А. Васильев, З.А. Раджабова, М.В. Филатов, А.В. Малек*

Оценка диагностической роли микроРНК в составе экзосом циркулирующей крови при раке щитовидной железы	45
--	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ч.Р. Рагимов, И.М. Фарзалиев, А.А. Ахундов, Ш.Ш. Османов, Т.Ю. Наджафова, Е.А. Гасанов

Примитивная нейроэктодермальная опухоль скулоорбитального комплекса: редкая локализация и пути хирургической реконструкции области	50
---	----

З.А. Раджабова, Е.В. Ткаченко, И.А. Морозов, Д.А. Ракитина, Р.А. Нажмудинов

Успешное лечение распространенного рака носоглотки с метастатическим поражением костного мозга (клиническое наблюдение).	55
---	----

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Современные подходы к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом: резолюция по итогам Экспертного совета	59
--	----

Стоматологическая помощь больным с общесоматической патологией (онкологические заболевания полости рта, головы и шеи, заболевания системы крови, сахарный диабет). Проблемы. Пути решения	64
---	----

ЮБИЛЕЙ	65
--------------	----

Contents

Editorial	12
-----------------	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

A.M. Mudunov, D.B. Udintsov

Correction of malnutrition in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma	13
---	----

A.P. Polyakov, I.V. Reshetov, A.M. Zaytsev, M.V. Ratushnyi, O.V. Matorin, M.M. Filyushin, F.E. Sevryukov, N.V. Babaskina, Yu.A. Panaseikin, A.L. Sugaipov, A.A. Mukhomed'yarova, A.D. Kaprin

A surgical approach as dysmasking in patients with malignant tumors of the paranasal sinuses and skull base	16
---	----

I.N. Pustynskiy, S.I. Tkachev, T.D. Tabolinovskaya, S.B. Alieva

Cryosurgical and cryoradiation treatments in patients with calvarial skin cancer	24
--	----

ORIGINAL REPORTS

L.N. Zalyalyutdinova, R.S. Garaev

The Russian drug glycifon, a representative of organophosphorus epoxides, for the treatment of basal cell carcinoma — clinical and experimental studies	31
---	----

D.A. Vasilyev, E.V. Kostromina, Z.A. Radzhabova, L.A. Krasilnikova, D.A. Rakitina, A.V. Gurin, R.A. Nazhmudinov, I.V. Dunaevskiy, L.M. Berstein

The role of endocrine factors in diagnostics of thyroid cancer by sonoelastography	39
--	----

R.B. Samsonov, V.S. Burdakov, D.A. Rakitina, R.A. Nazhmudinov, Z.A. Radzhabova, D.A. Vasilyev, M.V. Filatov, A.V. Malek

Assessment of diagnostic potency of exosomal microRNA in circulating blood of patient with thyroid cancer	45
---	----

CASE REPORT

Ch.R. Ragimov, I.M. Farzaliev, A.A. Akhundov, Sh.Sh. Osmanov, T.Yu. Nadzhafova, E.A. Gasanov

Primitive neuroectodermal tumor of the zygomaticoorbital complex: a rare location and ways of surgical repair of the area	50
---	----

Z.A. Radzhabova, E.V. Tkachenko, I.A. Morozov, D.A. Rakitina, R.A. Nazhmudinov

Successful treatment for disseminated nasopharyngeal cancer with bone marrow metastases: a clinical case	55
--	----

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

Current approaches to therapy for radioactive iodine therapy-resistant differentiated thyroid cancer: Expert council resolution on overall results	59
--	----

Dental care to patients with general somatic pathology (cancer of the oral cavity, head and neck, diseases of the blood system, diabetes). Problems. Solutions	64
--	----

JUBILEE	65
---------------	----



От редактора

Уважаемые коллеги!

Прошло 5 лет с тех пор, как вышел в свет первый номер ежеквартального научно-практического рецензируемого журнала «Опухоли головы и шеи». Как и было задумано, наше издание стало хорошей и реально действующей площадкой для обмена опытом между ведущими специалистами различных стран и регионов России и молодыми учеными. За прошедший период было выпущено 19 номеров, среди которых 3 специальных выпуска: по офтальмоонкологии, нейроонкологии и онкологической тиреоидологии.

Уважаемые друзья, 2015 г. без сомнений можно назвать юбилейным! В этом году ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России отмечает 50 лет со дня формирования первого в нашей стране отделения опухолей головы и шеи. Основателем клиники был выдающийся отечественный онколог, д.м.н., проф. Александр Ильич Пачес. В сентябре 2015 г. ему исполнилось бы 90 лет.

Работа отделения велась по нескольким направлениям, одним из которых являлось научно-организационное. Так, на базе отделения был создан Комитет по изучению опухолей головы и шеи при Всесоюзном научном обществе онкологов. Комитет осуществлял организацию помощи больным с опухолями головы и шеи. В результате этой работы в Российской Федерации сейчас функционирует более 40 специализированных отделений опухолей головы и шеи. В настоящее время Комитет как структурное подразделение вошел в состав «Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи», объединяющего врачей данного профиля из 68 регионов страны. Трибуной общественной организации является журнал «Опухоли головы и шеи».

В настоящее время рассматривается наша заявка на включение журнала в новый перечень Высшей аттестационной комиссии, ведется подготовка к вступлению в базу данных Scopus. На сегодняшний день журнал «Опухоли головы и шеи» проиндексирован в каталогах Всероссийского института научной и технической информации, Российской государственной библиотеки, National Library of Medicine Catalog, а также в следующих реферативных базах данных: Российский индекс научного цитирования, Elibrary, Ulrich's Periodical Directory, AcademicKeys, iNeicon, National Library of Medicine LocatorPlus, CrossRef, OCLC (Worldcat).

На сайте ogsh.abvpress.ru организована электронно-редакционная система отправки и рецензирования статей, содержится полный индексированный архив публикаций с 2011 г.

Сердечно поздравляю всех коллег с юбилейной датой и желаю успешной, плодотворной научной и практической деятельности!

*С уважением, главный редактор журнала,
вице-президент «Российского общества
специалистов по опухолям головы и шеи»,
доктор медицинских наук, профессор*

С.О. Подвизников

Коррекция нутритивной недостаточности у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны

А.М. Мудунов, Д.Б. Удинцов

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Дмитрий Борисович Удинцов drudintsov@mail.ru

Лечение плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны является сложным и многокомпонентным процессом. При этом большинству больных начинают лечение с проявлениями нутритивной недостаточности, являющейся следствием прогрессирования основного заболевания. Степень нутритивной недостаточности определяется локализацией и размерами первичного очага и, как правило, остается постоянным спутником данной категории пациентов на всех этапах лечения. Адекватная нутритивная поддержка позволяет снизить частоту осложнений после хирургического лечения и развития лучевых реакций, повысить переносимость лечения и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак орофарингеальной зоны, нутритивная поддержка, энтеральное питание, парентеральное питание, сипинг, индекс массы тела

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-13-15

Correction of malnutrition in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma

A.M. Mudunov, D.B. Udintsov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

To treat oropharyngeal squamous cell carcinoma is a complex and multicomponent process. In so doing, most patients starting treatment have already manifestations of malnutrition resulting from underlying disease progression. The degree of malnutrition is determined by the site and sizes of a primary focus and generally remains permanent in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma at all treatment steps. Adequate nutritional support makes it possible to reduce the incidence of complications after surgical treatment and development of radiation responses, to enhance tolerability of treatment, and to improve quality of life in patients.

Key words: oropharyngeal squamous cell carcinoma, nutritional support, enteral nutrition, parenteral nutrition, sipping, body mass index

Лечение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и гортаноглотки является сложным и многокомпонентным процессом. Несмотря на визуальную локализацию данной группы опухолей, большинство пациентов обращаются в специализированные онкологические учреждения уже с местно-распространенными стадиями [1]. А это, в свою очередь, приводит к развитию нутритивной недостаточности, являющейся следствием прогрессирования основного заболевания. Степень нутритивной недостаточности определяется локализацией и размерами первичного очага и, как правило, остается постоянным спутником данной категории больных на всех этапах лечения. К последствиям нутритивной недостаточности можно отнести не только нарушение обменных процессов, приводящее к обострению хронических заболеваний, замедлению репаративных воз-

можностей организма, снижению иммунитета, но и ухудшение переносимости специализированного лечения. Отмечено, что следствием выраженной недостаточности питания являются:

- увеличение числа осложнений после хирургического лечения (замедление заживления ран, повышение частоты гнойно-воспалительных осложнений);
- увеличение частоты тяжелых лучевых реакций [2];
- увеличение сроков вынужденных перерывов в лечении из-за проявлений токсичности химиолучевой терапии (ХЛТ) и как следствие — более длительное пребывание пациентов в стационаре [3];
- снижение качества жизни пациентов [4];
- снижение эффективности химиотерапии [5];
- увеличение смертности [6].

Необходимо отметить, что основным методом лечения плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны

является лучевая терапия в конкурентном режиме с препаратами платины. Данный метод лечения является высокотоксичным вследствие неизбежности развития лучевых реакций и длительности проведения (не менее 6 нед). Так, по данным ряда иностранных авторов, до 52 % больных начинают ХЛТ, уже имея нутритивную недостаточность различной степени выраженности, вплоть до кахексии, а в ходе лечения доля таких пациентов возрастает до 88 % [7–9]. По данным С.Б. Алиевой, ксеростомия с потерей вкуса наблюдается у 88,5 % больных, дисфагия — у 73,1 %, стенозы пищевода — у 16,4 %, рубцово-склеротические изменения в зоне интенсивного облучения — у 43,6 % [10]. Таким образом, пациенты, поступающие на лечение уже со сниженным индексом массы тела, подвергаются интенсивному местному и системному воздействию. Следовательно, необходимость нутритивной поддержки больных как до начала лечения, так и на всех его этапах — необходимое условие [11].

Большое значение нутритивная поддержка имеет и в случае хирургического лечения больных. Так, по данным голландских ученых, частота послеоперационных осложнений возрастает с 22 % у нормально питающихся пациентов до 56 % у больных со сниженным индексом массы тела [12]. Похожие данные были сообщены D.A. de Luis и соавт. [13], в исследовании которых были выделены 2 группы: 1-я — пациенты, получающие нутритивную поддержку в до- и послеоперационном периоде, 2-я — контрольная. В 1-й группе не было зафиксировано местных осложнений, а в контрольной группе они были отмечены в 20,8 % случаев. К тому же необходимо отметить, что практически все пациенты, оперированные на 1-м этапе лечения, в дальнейшем получали лучевую терапию или ХЛТ.

Таким образом, проблема коррекции нутритивной недостаточности актуальна не только до начала противоопухолевого лечения, но и на всех этапах его проведения. В настоящее время имеется широкий выбор препаратов для нутритивной поддержки пациентов — это смеси для энтерального и парентерального питания.

При профилактике и лечении алиментарной недостаточности в настоящее время применяется 4 способа доставки питательных веществ: энтеральное зондовое питание, энтеральное питание через гастростому, сипинг и парентеральное питание.

Энтеральное питание через назогастральный или назоинтестинальный зонд — это методика, применяемая при нарушении глотания, носящего временный характер, вследствие операционной травмы или лучевой реакции III–IV степени.

Энтеральное питание через гастростому (чрескожную эндоскопическую, лапароскопическую или лапаротомную) осуществляется в случае, когда постановка зонда технически невозможна или при отсутствии надежды на восстановление акта глотания.

Сипинг подразумевает пероральный прием питательных смесей мелкими глотками, при этом предпочтительно использование специализированных смесей, содержащих максимальное количество питательных веществ в минимальном объеме. Этот метод предпочтителен, так как наиболее физиологичен, а в ряде случаев препятствует развитию стриктур пищевода и способствует ранней реабилитации пациентов.

Парентеральное питание — способ введения необходимых организму нутриентов непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт. Необходимо отметить, что парентеральное питание имеет гораздо меньшее значение в лечении пациентов, страдающих плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны, чем энтеральное. Это обусловлено тем, что у данной группы больных алиментарная недостаточность обусловлена анорексией и/или нарушением акта глотания, а не поражением органов и систем, участвующих в пищеварении и всасывании нутриентов. Заметим, что длительное парентеральное питание ведет к угнетению функции кишечника и, как следствие, пищеварения, что значительно ограничивает показания к его применению. А энтеральное питание позволяет не только восполнить энергетические затраты организма и дефицит нутриентов, но и сохранить адекватную работу желудочно-кишечного тракта, что, в свою очередь, снижает риск транслокации бактерий и токсинов из кишечника и сохраняет функцию иммунной системы. Таким образом, преимущество отдается энтеральному питанию ввиду его физиологичности и безопасности [14, 15].

Показанием к назначению нутритивной поддержки является снижение массы тела более чем на 10 % от исходного уровня и ожидаемая нутритивная недостаточность. Для больных, которым планируется хирургическое лечение, рекомендуется проведение 7–10-дневной предоперационной нутритивной поддержки, с продолжением в послеоперационном периоде до тех пор, пока пациент не начнет есть самостоятельно обычную пищу в соответствующем его потребностям объеме. При этом рекомендованная энергетическая ценность в 1,5 раза должна превышать расчетную относительную калорийность (по Harris–Benedict), соотношение калорий к азоту 150:1 [16].

Отдельно стоит остановиться на выборе смеси для проведения нутритивной поддержки, который определяется несколькими факторами, в частности:

- методом проведения нутритивной поддержки (смесь для перорального или зондового введения);
- потребностями пациента в белке и энергии (смеси со стандартным или повышенным содержанием белка и энергии);
- наличием осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (мукозиты, диарея, обстипация).

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (Russian Society of Clinical Oncology, RUSSCO) [15] по поддерживающей и сопроводительной терапии, в качестве сипинга предпочтительно использование высокобелкового питания. Пациентам, которым проводится ХЛТ в целях профилактики и купирования осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, могут быть рекомендованы смеси, обогащенные омега-3 жирными кислотами и пищевыми волокнами [17]. Положительное влияние омега-3 жирных кислот у пациентов с мукозитами об-

условлено их противовоспалительным и антиоксидантным действием и доказано многочисленными исследованиями [18].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что нутритивная поддержка является одним из основных компонентов лечения пациентов, страдающих плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны. Она необходима не только для улучшения качества их жизни, но и для адекватного проведения всего комплекса мероприятий, направленных на лечение больного.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Осипова Н.А., Решетов И.В., Соколов В.В. и др. Энтеральная нутритивная поддержка в хирургии опухолей головы и шеи. Онкохирургия 2010;2(4):22–5. [Osipova N.A., Reshetov I.V., Sokolov V.V. et al. Enteral nutrition support in the surgery of head and neck tumors. Onkokhirurgiya = Cancer Surgery 2010;2(4):22–5. (In Russ.)].
- Meyer F., Fortin A., Wang C.S. et al. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(4):1454–62.
- Capuano G., Grosso A., Gentile P.C. et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. Head Neck 2008;30(4):503–8.
- Langius J.A., van Dijk A.M., Doornaert P. et al. More than 10 % weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. Nutr Cancer 2013;65(1):76–83.
- Andreyev H.J., Norman A.R., Oates J., Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? Eur J Cancer 1998;34(4):503–9.
- Regueiro C.A., Aragon G., Millan I. et al. Prognostic factors for local control, regional control and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Eur J Cancer 1994;30A(14):2060–7.
- Langius J.A., Doornaert P., Spreeuwenberg M.D. et al. Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. Radiother Oncol 2010;97(1):80–5.
- Matthews T.W., Lampe H.B., Dragoz K. Nutritional status in head and neck cancer patients. J Otolaryngol 1995;24(2):87–91.
- Unsal D., Montes B., Akmansu M. et al. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. Am J Clin Oncol 2006;29(2):183–8.
- Алиева С.Б. Химиолучевая терапия больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи. Практическая онкология 2008;9(1):27–30. [Alieva S.B. Chemical radial therapy of patients with locally spread flat head and neck cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2008;9(1):27–30. (In Russ.)].
- Langius J.A., Zandbergen M.C., Eerenstein S.E. et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. Clin Nutr 2013;21(6):671–8.
- van Bokhorst-de van der Schueren M.A., van Leeuwen P.A., Sauerwein H.P. et al. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. Head Neck 1997;19(5):419–25.
- de Luis D.A., Aller R., Izaola O. et al. Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. Eur J Clin Nutr 2002;56(11):1126–9.
- Луфт В.М., Луфт А.В. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия. Вестник интенсивной терапии 2008;2:43–50. [Luft V.M., Luft A.V. Nutrition support of oncologic patients: possibilities and contradictions. Vestnik intensivnoy terapii = Intensive Therapy Herald 2008;2:43–50. (In Russ.)].
- Elia M., van Bokhorst-de van Schueren M.A., Garvey J. et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. Int J Oncol 2006;28(1):5–23.
- Практические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии. Доступно по ссылке: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2-09.pdf>. [Practical recommendations on the nutrition support at chemical and /or radial therapy. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2-09.pdf>. (In Russ.)].
- Решетов И.В., Егоров Г.Н. Предоперационная нутритивная терапия пациентов с опухолями головы и шеи. Голова и шея 2013;(2):27–34. [Reshetov I.V., Egorov G.N. Pre-operational nutrition therapy of patients with head and neck tumors. Golova i sheya = Head and Neck 2013;(2):27–34. (In Russ.)].
- Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В. и др. Оценка эффективности нутритивной поддержки энтеральной смесью «Фортикер» у пациентов с онкологическими заболеваниями в период лучевой и химиотерапии. Вестник интенсивной терапии 2009;(4):77–83. [Snegovoy A.V., Saltanov A.I., Manzyuk L.V. et al. Evaluation of the efficiency of the nutrition support with Forticare enteral mixture at patients with oncologic diseases during the radial and chemical therapy. Vestnik intensivnoy terapii = Intensive Therapy Herald 2009;(4):77–83. (In Russ.)].
- Elia M., van Bokhorst-de van Schueren M.A., Garvey J. et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. Int J Oncol 2006;28(1):5–23.

Хирургический доступ по типу дисмаскинга у больных со злокачественными опухолями параназальных синусов и основания черепа

А.П. Поляков, И.В. Решетов, А.М. Зайцев, М.В. Ратушный,
О.В. Маторин, М.М. Филюшин, Ф.Е. Севрюков, Н.В. Бабаскина, Ю.А. Панасейкин,
А.Л. Сугаипов, А.А. Мухомедьярова, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Наталья Владимировна Бабаскина nbabaskina@bk.ru

Хирургический доступ по типу дисмаскинга подразумевает выполнение битемпорального кожного разреза с последующим формированием единого лоскута из мягких тканей верхней части лица. К преимуществам этого метода можно отнести широкий операционный доступ к структурам передней части основания черепа, возможность расширения операционного поля за счет парапальпебральных и/или впередиушных разрезов, отсутствие разрезов в центральной зоне лица, сохранение целостности мимической мускулатуры и чувствительности мягких тканей центральной зоны лица.

В настоящей статье представлен опыт хирургического лечения 5 больных со злокачественными новообразованиями параназальных синусов и основания черепа. Во всех случаях требовался широкий подход к основанию черепа и передним отделам лицевого скелета. Это было достигнуто за счет применения доступа по типу дисмаскинга, при необходимости выполняли парапальпебральные разрезы или резекцию лицевого нерва с последующей одномоментной микрохирургической нейрорафией. Все операции проводили под эндотрахеальным наркозом. За счет применения дисмаскинга удалось добиться широкого операционного доступа к опухоли, позволяющего удалить ее в максимальном объеме без выполнения кожных разрезов в центральной зоне лица, при этом во всех случаях в послеоперационном периоде были достигнуты удовлетворительные косметические и функциональные результаты.

Ключевые слова: дисмаскинг, опухоли основания черепа, опухоль гайморовой пазухи, злокачественное новообразование параназальных синусов, парапальпебральный разрез, хирургический доступ, злокачественные новообразования основания черепа, битемпоральный разрез, меланома слизистой оболочки

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-16-23

A surgical approach as dysmasking in patients with malignant tumors of the paranasal sinuses and skull base

A.P. Polyakov, I.V. Reshetov, A.M. Zaytsev, M.V. Ratushnyi, O.V. Matorin, M.M. Filyushin,
F.E. Sevryukov, N.V. Babaskina, Yu.A. Panaseikin, A.L. Sugaipov, A.A. Mukhomed'yarova, A.D. Kaprin
P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center,
Ministry of Health of Russia;
32nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

A surgical approach as dysmasking implies a bitemporal skin incision followed by a single flap from upper facial soft tissues. The advantages of this technique may include a wide surgical approach to the structures of the anterior skull base, a possibility of intraoperative extension of the approach through parapalpebral and/or pre-auricular incisions, the lack of incisions in the central zone of the face, the preservation of the integrity of mimic muscles and the sensitivity of soft tissues in the central zone of the face.

This paper gives experience in surgically treating 5 patients with malignant tumors of the paranasal sinuses and skull base. All the cases required a wide approach to the skull base and anterior facial skeleton. This was achieved by the use of the dysmasking approach, if need be, parapalpebral incisions or facial nerve resection followed by single-stage microsurgical neurorrhaphy were made. All operations were performed under endotracheal anesthesia. The wide surgical approach to the tumor, which permitted its removal in the maximum volume without skin incisions in the central zone of the face, as vitally indicated, could be achieved by dysmasking that yielded satisfactory postoperative cosmetic and functional results in all the cases.

Key words: dysmasking, skull base tumors, maxillary sinus tumor, malignant paranasal sinus tumor, parapalpebral incision, surgical approach, malignant skull base tumors, bitemporal incision, mucosal melanoma

Введение

Рак слизистых оболочек параназальных синусов и полости носа встречается наиболее часто среди злокачественных новообразований передних отделов основания черепа: 60 % опухолей приходится на верхнечелюстную пазуху, 20 % — на полость носа, 16 % — на решетчатый лабиринт [1]. Плоскоклеточный рак является наиболее часто встречающимся (50 %) морфологическим вариантом злокачественных опухолей передних отделов основания черепа [2]. Лечение резектабельного плоскоклеточного рака придаточных пазух и полости носа III–IV стадии начинают с предоперационной лучевой терапии [3–5]. Однако ряд авторов считают целесообразным при распространенной опухоли гайморовых пазух стадии T1–4a на 1-м этапе выполнять хирургическое лечение [6, 7].

Злокачественные меланомы слизистой оболочки встречаются крайне редко и составляют 0,4–4,0 % от общего числа злокачественных меланом различных локализаций, при этом наиболее часто поражается слизистая оболочка полости носа или параназальных синусов [8, 9]. В лечении этой нозологии стандартом является широкое иссечение опухоли, однако прогноз остается неблагоприятным.

Гемангиоперицитомы также относятся к редким опухолям, составляя всего 1 % в структуре сосудистых новообразований. В области головы и шеи расположено 15–25 % всех гемангиоперицитом [10, 11], из них в 50 % случаев поражается слизистая оболочка параназальных синусов или полости носа [12]. Рекомендации по лечению гемангиоперицитомы параназальных синусов в основном сводятся к широкому иссечению опухоли, особенности терапии варьируют в зависимости от величины и локализации опухоли [13]. Наиболее часто в качестве хирургического доступа применяют латеральную ринотомию, также в ряде случаев возможно лечение эндоскопическими методами [14, 15].

Злокачественные новообразования передних отделов основания черепа в 80–90 годах прошлого сто-

летия оперировали из больших травматических доступов — предпочтение отдавалось краниоорбитозигматической трепанации, трансфациальному доступу или трансбазальному доступу по Derome [16, 17]. Для достижения адекватного хирургического доступа при больших и глубоко расположенных опухолях основания черепа требовались дополнительные разрезы, например по Weber–Ferguson, оставляющие послеоперационные рубцы в центральной зоне лица [18]. Для доступа к новообразованиям полости носа и околоносовых пазух с вовлечением супрабазального пространства также используется одноэтапный нейроринологический комбинированный подход, открывающий широкий доступ к передней части черепа и носовым структурам, при этом нет необходимости проводить разрезы через невовлеченные в процесс части лица и носа. К недостаткам этого метода можно отнести необходимость пересечения обонятельных волокон с пораженной стороны [19, 20].

Битемпоральный разрез, сочетая обширный операционный доступ и хороший косметический результат, широко применяется при локализации опухоли в области верхних отделов лицевого скелета (в том числе при множественных поражениях лобной, скуловой костей, орбитального комплекса и костей носа) [21, 22]. Многие авторы считают возможным использование битемпорального доступа и при хирургических вмешательствах в центральной зоне лица, в частности, в сочетании с двусторонними циркулярными паропальпебральными разрезами [23, 24]. Также для расширения операционного поля был предложен вариант продления битемпорального разреза по впредидушной области с одной из сторон с формированием лоскута мягких тканей лица по типу дисмаскинга, который делает возможным удаление опухоли передних отделов основания черепа, включая верхнечелюстные пазухи, единым блоком, при этом не оставляя шрамов в центральной зоне лица (рис. 1, 2) [25].



Рис. 1. На рисунке отмечены битемпоральный кожный разрез (красный), варианты продления его во впредидушную область (зеленый) и далее по дуге нижней челюсти (синий), а также паропальпебральные разрезы (оранжевый)

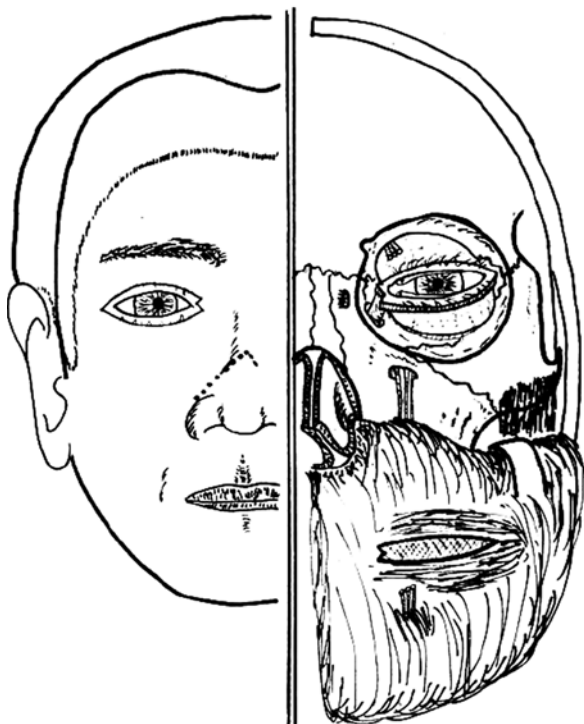


Рис. 2. Схема: внешний вид больного после мобилизации лоскута — выполнен битемпоральный разрез, парапальпебральные разрезы [по 25]

Впервые этот вид доступа был применен в 1993 г. при хирургическом лечении пациента со злокачественной опухолью передних отделов основания черепа [26]. Формирование лоскута технически достаточно легко осуществимо благодаря его хорошему кровоснабжению за счет поверхностных височных и лицевых сосудов контрлатеральной стороны, поэтому одним из условий при применении продленного попередишной области битемпорального разреза является их целостность [27]. К преимуществам этой методики относятся: наличие широкого операционного поля для доступа к структурам передней части основания черепа, возможность интраоперационного расширения доступа за счет парапальпебральных и/или впередишных разрезов, отсутствие разрезов в центральной зоне лица, сохранение целостности мимической мускулатуры и чувствительности мягких тканей центральной зоны лица.

Материалы и методы

В отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена проведено лечение 5 пациентов в объеме хирургического вмешательства с формированием лоскута по типу дисмаскинга. В 3 случаях опухоли исходили из слизистой оболочки гайморовой пазухи и имели значительное местное распространение (плоскоклеточный рак стадии T4a), в 1 диагностирована меланома слизистой оболочки с интракраниальным распространением, еще в 1 — гемангиоперицитома решетчатого

лабиринта. Во всех случаях требовался широкий доступ к основанию черепа и передним отделам лицевого скелета, что было достигнуто за счет применения дисмаскинга, при необходимости выполнялись парапальпебральные разрезы или резекция лицевого нерва с последующей одномоментной микрохирургической нейрорафией. Операции проводили под действием эндотрахеального наркоза. Хирургическое вмешательство выполнялось в рамках комбинированного или комплексного лечения. У всех наблюдаемых нами пациентов был достигнут удовлетворительный косметический результат, при этом удаление опухоли выполнялось в максимально доступном по витальным показаниям объеме. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Ниже приводим клинические наблюдения 2 случаев.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Ф., 52 года (рис. 3), был госпитализирован без морфологической верификации диагноза (выполнение неоднократных биопсий оказалось неинформативным). По данным компьютерной томографии: в левой половине лицевого отдела черепа определяется мягкотканное образование негетерогенной структуры, с неровными контурами, максимальными размерами $9 \times 6 \times 9$ см, в процесс вовлечены тело верхней челюсти слева, левая половина решетчатой кости, левая половина полости носа, левый крыловидный отросток клиновидной кости, нижние отделы левой глазницы, ретробульбарная клетчатка, отмечается распространение на крылонебную и подвисочную ямки (рис. 4).

В связи с отсутствием подтвержденного диагноза злокачественного новообразования на I-м этапе операции



Рис. 3. Пациент Ф.: внешний вид до лечения



Рис. 4. Пациент Ф.: компьютерная томограмма лицевого отдела черепа: в левой половине черепа определяется мягкотканное образование неомогенной структуры, с неровными контурами, максимальными размерами $9 \times 6 \times 9$ см, в процесс вовлечены тело верхней челюсти слева, левая половина решетчатой кости, левая половина полости носа, левый крыловидный отросток клиновидной кости, нижние отделы левой глазницы, ретробульбарная клетчатка, отмечается распространение на крылонебную и подвисочную ямки

была выполнена открытая биопсия гайморовой пазухи после проведения гайморотомии из щечно-десневого доступа. По данным интраоперационного цитологического исследования верифицирован диагноз: плоскоклеточный рак.

Больному было выполнено хирургическое лечение в объеме резекции верхней челюсти, экзентерация левой орбиты. Произведен разрез кожи слева по границе волосистой части лобной области к околоушной области и далее вниз к углу нижней челюсти и по нижнему краю горизонтальной ветви до уровня проекции премаляров нижней челюсти. Сформирован и отведен в сторону кожно-жировой лоскут левой половины лица, при ревизии выявлено вовлечение в процесс левой верхнечелюстной пазухи с деструкцией передней стенки, левой половины полости носа, крылонебной ямки, суставного отростка скуловой кости слева, вертикальной ветви нижней челюсти слева, левой орбиты, клеток решетчатого лабиринта слева (рис. 5). Произведено выделение острым и тупым путем и фрагментарное удаление опухолевых тканей: содержимое левой половины полости носа, содержимое левой верхнечелюстной пазухи, скулового отростка слева с височной мышцей и вертикальной ветви нижней челюсти слева, содержимое левой орбиты с глазным яблоком и слизистой оболочки клеток решетчатого лабиринта. Операционное поле и прицельно левая крыловидная область подвергнуты радиочастотной термоабляции. Дефект со стороны слизистой оболочки щечно-десневого кармана

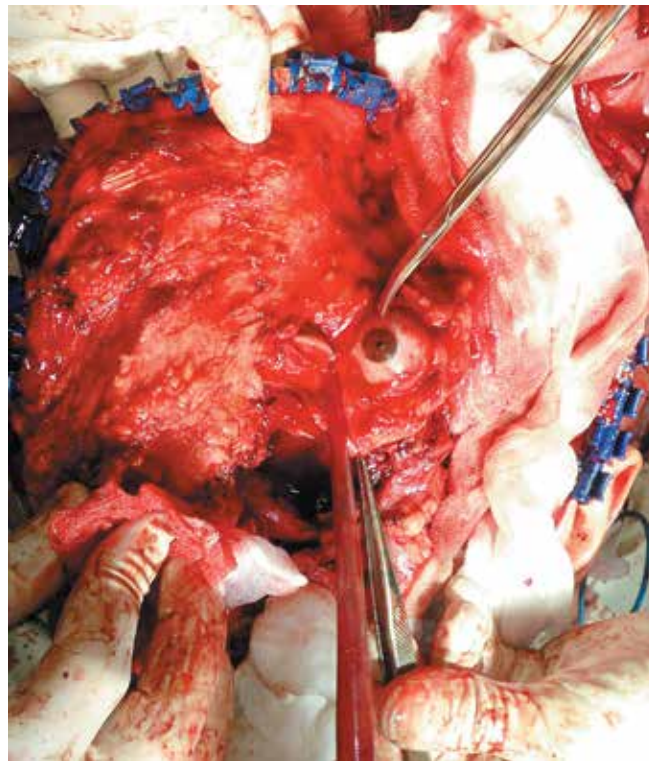


Рис. 5. Пациент Ф.: кожно-жировой лоскут сформирован и отведен в сторону, при ревизии выявлено вовлечение в процесс левой верхнечелюстной пазухи

слева ушит наглухо. Сформированный ранее кожно-жировой лоскут из тканей левой половины лица возвращен в исходное положение и фиксирован узловыми швами (рис. 6). Послеоперационный период протекал гладко, питание через рот в полном объеме. В качестве реабилитационных мероприятий выполнено эндопротезирование левого глазного яблока.

Клиническое наблюдение 2

У пациента Т., 28 лет (рис. 7), при выполнении компьютерной томографии лицевого отдела черепа было выявлено, что полость левой гайморовой пазухи тотально заполнена опухолью с признаками экспансивного роста (рис. 8). На 1-м этапе, с октября по декабрь 2012 г., было проведено химиотерапевтическое лечение препаратами 5-фторурацил, доцетаксел, цисплатин, после выявления отрицательной динамики — гемцитабином. При контрольном обследовании отмечен рост опухоли. Пациенту выполнили хирургическое лечение с предоперационной дистанционной лучевой терапией в разовой очаговой дозе 10 Гр. В ходе операции был произведен битемпоральный разрез кожи волосистой части головы, слева разрез продлен вниз в переднюю область. Поэтапно были мобилизованы ткани лобной области и лица слева книзу с отсечением конъюнктивы от левого глазного яблока, костей носа, стенки гайморовой пазухи (с оставлением прилежащих мягких тканей) справа до надбров-



Рис. 6. Пациент Ф.: внешний вид после проведенного хирургического лечения

ной дуги, рассечена слизистая оболочка левого щечно-десневого кармана (рис. 9), выделен и пересечен ствол левого лицевого нерва (рис. 10), околоушная слюнная железа мобилизована с мягкими тканями лица книзу, начата мобилизация верхней челюсти. Был сформирован и удален блок тканей, включающий левую половину верхней челюсти, носовые раковины слева, левое глазное яблоко с параорбитальной клетчаткой, левую половину костей носа, скуловую кость, крылонебные мышцы, левую ветвь нижней челюсти с суставным и венечным отростками (рис. 11). Распространения опухоли на носовую перегородку и клетки решетчатого лабиринта не выявлено (подтверждено интраоперационным цитологическим исследованием). Ткани по краям резекции подвергнуты радиочастотной термоабляции. Выполнена интраоперационная компьютерная томография лицевого отдела черепа — признаков остаточной опухоли не выявлено. Из левой височной мышцы сформирован лоскут, ротированный в раневой дефект и фиксированный по периметру в ложе орбиты и в проекции удаленной передней стенки



Рис. 7. Пациент Т.: внешний вид до лечения



Рис. 8. Пациент Т.: компьютерная томограмма лицевого отдела черепа: полость левой гайморовой пазухи totally заполнена опухолью с признаками экспансивного роста

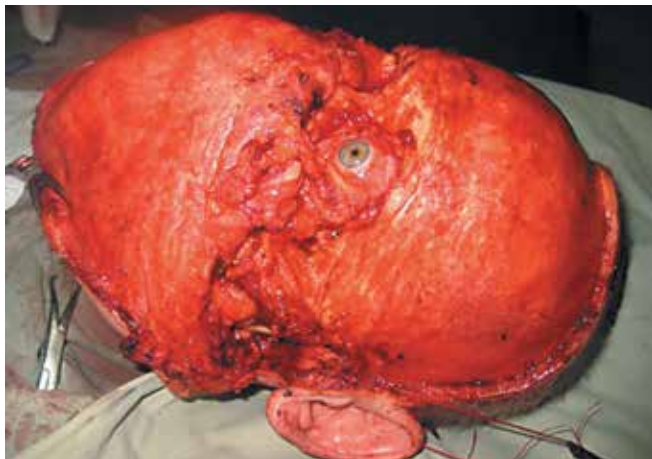


Рис. 9. Пациент Т.: произведен битемпоральный разрез кожи волосяной части головы, слева разрез продлен во вперединушную область, лоскут мобилизован

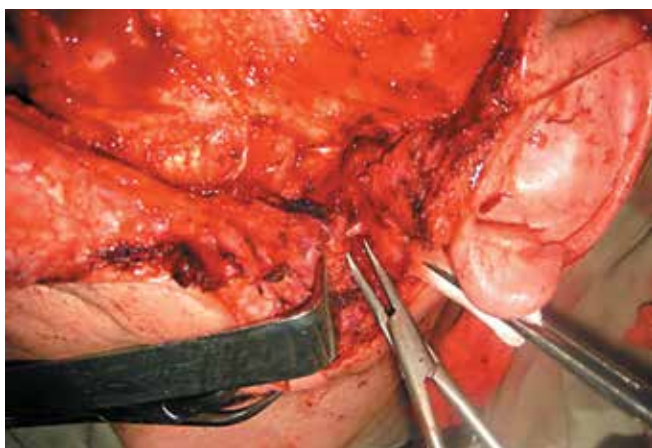


Рис. 10. Пациент Т.: выделен и пересечен ствол левого лицевого нерва

гайморовой пазухи. Под оптическим увеличением с применением микрохирургической техники сформирован анастомоз между пересеченными ранее отрезками ствола лицевого нерва. Затем ткани лица были возвращены в исходное положение и ушиты послойно наглухо, сформирован конъюнктивальный мешок, в который был установлен временный протез глазного яблока (рис. 12). Течение послеоперационного периода гладкое, раны зажили первичным натяжением. Питание в послеоперационном периоде осуществлялось через назогастральный зонд. После установки obturatorного протеза левой половины верхней челюсти (рис. 13) было восстановлено полноценное питание естественным путем.

Обсуждение

Лечение злокачественных опухолей слизистой оболочки полости носа или придаточных пазух подразумевает на одном из этапов проведение хирургического лечения [28]. Описано большое количество методик, включающих ринологические доступы с трансназальной абляцией и возможностью выполнения резекции доступных костных структур, широкие трансфациальные подходы к передним отделам основания черепа, битемпоральные неврологические и комбинированные доступы [29, 30]. Основание черепа является анатомически сложной областью, сочетающей костные, нервные и сосудистые структуры. При выборе метода хирургического подхода решающее значение имеет получение широкого доступа к опухоли, однако необходимо также минимизировать повреждение зон, не вовлеченных в процесс [31]. Дискмаскинг позволяет избежать разрезов в центральной зоне лица, открывая широкий доступ к решетчатому лабиринту, полости носа, вернечелюстным пазухам. Также есть возможность



Рис. 11. Пациент Т.: поэтапное формирование и удаление блока тканей, включающего левую половину верхней челюсти, носовые раковины слева, левое глазное яблоко с параорбитальной клетчаткой, левую половину костей носа, скуловую кость, крылонебные мышцы, левую ветвь нижней челюсти с суставным и венечным отростком



Рис. 12. Пациент Т.: внешний вид после завершения операции

расширения операционного поля (решение может быть принято и интраоперационно) за счет продления разреза в околоушную область с выделением и пересечением лицевого нерва и/или паралампальпальных разрезов, что дает возможность более полной отсепаровки мягких тканей лица с дальнейшим возвращением их в исходное положение. При этом не производится пересечение поверхностных ветвей нервов, что позволяет сохранить подвижность мимических и жевательных мышц практически в полном объеме (за исключением случаев вынужденного пересечения лицевого нерва с последующей микрохирургической нейрорафией, после которой необходима длительная послеоперационная реабилитация). Если доступ по типу дисмаскинга расширяется паралампальпальным разрезом,



Рис. 13. Пациент Т.: внешний вид после протезирования глазного яблока

то конъюнктура глаза сохраняется неповрежденной, а послеоперационные рубцы будут мало заметны за счет естественных складок век [32]. В 2 описанных нами случаях потребовалось выполнение экзентерации орбиты в связи с вовлечением в онкологический процесс стенок орбиты или интраорбитальным ростом опухоли, доступ по типу дисмаскинга дает возможность сохранения век и формирования из конъюнктивы ложа для выполнения последующего протезирования глазного яблока.

Выводы

Таким образом, выполнение битемпорального разреза с продлением во впредидушную область и паралампальпальных разрезов справа и слева дает возможность широкого хирургического доступа к центральной зоне лица, включая полость носа, решетчатый лабиринт и верхнечелюстные пазухи, что необходимо при проведении хирургического лечения местно-распространенных опухолей указанной локализации. Данный хирургический подход не требует разрезов кожи в центральной зоне лица (за исключением паралампальпальных, спрятанных в складках век), что способствует оптимальному эстетическому результату. Также сохраняется возможность интра- и послеоперационной реабилитации пациентов при резекции твердого неба (запирательный протез), экзентерации орбиты (эндопротез глаза), костных структур глазницы (пластика волокнами височной мышцы) или костей центральной зоны лица (костные импланты).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barnes E.L., Kapadia S.B., Nemzek W.R. et al. Biology of selected skull base tumors. In book: Skull base surgery. By eds.: I.P. Janecka, K. Tiedemann. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997. Pp. 263–92.

2. Vrionis F.D., Kienstra M.A., Rivera M., Padhya T.A. Malignant tumors of the anterior skull base. Cancer Control 2004;11(3):144–51.
3. Мудунов А.М. Проблемы диагностики и лечения опухолей основания черепа

и подвисочной ямки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006;17(1):20–8. [Mudunov A.M. Problems of diagnosis and treatment of skull base and the intratemporal fossa tumors. Vestnik RONC

- im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at RAMS, 2006;17(1):20–8. (In Russ.).
4. Grégoire V., Lefebvre J.-L., Licitra L. et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v184–6.
 5. Вдовина С.Н., Андреев В.Г., Буякова М.Е. и др. Лечение рака полости носа и околоносовых пазух. Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи: материалы конференции, посвященной памяти профессора Г.В. Фалилеева. 29–30 сентября 2011 г., Москва. С. 16. [Vdovina S.N., Andreev V.G., Buyakova M.E. etc. Treatment of the cancer of the nasal cavity and of paranasal sinuses. Multidisciplinary approach to the treatment of head and neck tumors: materials of the conference, dedicated to the memory of professor G.V. Falileev. Moscow, September 29–30, 2011. P. 16. (In Russ.).]
 6. Iyer N.G., Tan D.S.W., Tan V.K. et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer* 2015;121:3560.
 7. Jégoux F., Métreau A., Louvel G., Bedfert C. Paranasal sinus cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2013;130(6):327–35.
 8. McKinnon J.G., Kokal W.A., Neifeld J.P., Kay S. Natural history and treatment of mucosal melanoma. *J Surg Oncol* 1989;41(4):222–5.
 9. Stern S.J., Guillaumondegui O.M. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1991;13(1):22–7.
 10. Batsakis J.G., Rice D.H. The pathology of head and neck tumors: Vasoformative tumors, part 9B. *Head Neck Surg* 1981;3(4):326–39.
 11. Surgery of the paranasal sinuses. By eds.: A. Blitzer, W. Lawson, W.H. Freidman. Philadelphia: WB Saunders, 1985. Pp. 105–7.
 12. Enzinger F.H., Smith B.H. Hemangiopericytoma. An analysis of 106 cases. *Hum Pathol* 1976;7(1):61–82.
 13. Барышев В.В., Андреев В.Г., Акки Э.Д. Возможности реконструкции орбиты у онкологических больных (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал* 2012;53(5):80–4. [Baryshev V.V., Andreev V.G., Akki E.D. Possibilities of the orbital cavity reconstruction in oncologic patients (literature review). *Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal = Siberian Oncologic Journal* 2012;53(5):80–4. (In Russ.).]
 14. Gorenstein A., Facer G.W., Weiland L.H. Hemangiopericytoma of the nasal cavity. *Otolaryngology* 1978;86(3 Pt 1):ORL405–15.
 15. Abdel-Fattan H.M., Adams G.L., Wick M.R. Hemangiopericytoma of the maxillary sinus and skull base. *Head Neck* 1990;12(1):77–83.
 16. Cranial, craniofacial and skull base surgery. By eds.: P. Cappabianca, L. Califano, G. Iaconetta. Springer, 2010.
 17. Derome P. The transbasal approach to tumors invading the base of the skull. *Operative neurosurgical techniques*. By eds.: H. Schmidek, W. Sweet. Grune & Stratton, 1988. Pp. 619–33.
 18. Kawakami K., Kawamoto K., Tsuji H. Opening of the carotid canal in the skull base surgery: drilling of the carotid canal triangle. *No Shinkei Geka* 1993;21(11):1013–9.
 19. Wigand M.E., Iro H., Bozzato A. Transcranial combined neurocraniomaxillofacial approach to the paranasal sinuses for anterior skull base malignancies. *Skull Base* 2009;19(2):151–8.
 20. Har-El G., Todor R. Endoscopic Craniofacial Approach for Intracranial Polyposis: The “Blue-Sky Technique”. *Skull Base* 2003;13(4):235–9.
 21. Jones W.D. 3rd, Whitaker L.A., Mutagh F. Applications of reconstructive craniofacial techniques to acute craniofacial trauma. *J Trauma* 1977;17(5):339–43.
 22. Shumrick K.A. Recent advances and trends in management of maxillofacial and frontal trauma. *Facial Plast Surg* 1993;9(1):16–28.
 23. Stanley R.B. Jr. The zygomatic arch as a guide to reconstruction of comminuted malar fractures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115(12):1459–62.
 24. Gruss J.S. Complex nasoethmoid-orbital and midfacial fractures: role of craniofacial surgical techniques and immediate bone grafting. *Ann Plast Surg* 1986;17(5):377–90.
 25. Ueda K., Tajima S., Oba S. et al. Recovery of forehead sensation after extended coronal flap or “dismasking flap”. *Eur J Plast Surg* 2000;23:146–9.
 26. Kyutoku S., Kawakami K., Tsuji H. et al. Hemifacial dismasking flap for anterior skull base tumor – technical note. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1996;36(9):666–9.
 27. Salmon M. Arteries of the skin. By eds.: G.I. Taylor, M.N. Tempest. London: Churchill Livingstone, 1988. Pp. 72–84.
 28. Walch C., Stammberger H., Anderhuber W. et al. The minimally invasive approach to olfactory neuroblastoma: combined endoscopic and stereotactic treatment. *Laryngoscope* 2000;110(4):635–40.
 29. Har-El G. Anterior craniofacial resection without facial skin incisions – a review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(6):780–7.
 30. Krisehek B., Carvalho F.G., Godoy B.L. et al. From craniofacial resection to endonasal endoscopic removal of malignant tumors of the anterior skull base. *World Neurosurg* 2014;82(6 Suppl):S59–65.
 31. Scholz M., Parvin R., Thissen J. et al. Skull base approaches in neurosurgery. *Head Neck Oncol* 2010;2:16.
 32. Martins C., Costa E., Silva I.E., Campero A. et al. Microsurgical anatomy of the orbit: the rule of seven. *Anat Res Int* 2011;2011:468727.

Криохирургическое и криолучевое лечение больных раком кожи свода черепа

И.Н. Пустынский, С.И. Ткачев, Т.Д. Таболинская, С.Б. Алиева

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Илья Николаевич Пустынский inpustynskiy@yandex.ru

Нами разработан новый криолучевой метод лечения больных с местно-распространенными формами базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи головы, включающий сочетанное криогенное и лучевое воздействие на опухоль. Непосредственно перед каждым сеансом лучевой терапии производится локальное охлаждение опухоли до достижения температуры замораживания на границе опухоли и здоровой ткани. Облучение выполняется курсово: в течение 5 дней (с 2-дневным перерывом) в разовой очаговой дозе 2,0–2,5 Гр до достижения суммарной очаговой дозы 60–70 Гр.

Изучены результаты криохирургического и криолучевого лечения 112 больных, страдающих базально-клеточным ($n = 101$) и плоскоклеточным ($n = 11$) раком кожи области свода черепа. Среди пациентов было 48 (42,9 %) мужчин и 64 (57,1 %) женщины, средний возраст больных составил 67,1 (39–107) года. Локализация опухоли на коже теменной области наблюдалась у 30 (26,8 %) пациентов, в височной – у 55 (49,1 %), в лобной – у 26 (23,2 %) и в затылочной – у 1 (0,9 %). Размер новообразований у всех больных превышал 1 см, опухоли относились к группе высокого риска рецидива. Метод лечения выбирали по показаниям. Сроки наблюдения за пациентами после лечения составили от 2 до 14 лет (медиана 7 лет). Рецидивы рака кожи диагностированы у 5 (4,5 %) больных: после лечения первичных форм у 1 (0,9 %) из 94 и после лечения рецидивов у 4 (22,2 %) из 18. Применение по показаниям криохирургического и криолучевого методов позволило достичь хороших функциональных, эстетических и отдаленных результатов и обеспечить эффективную реабилитацию пациентов после проведенного лечения.

Ключевые слова: базально-клеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, свод черепа, криодеструкция, криолучевое лечение, криохирургическое лечение, лучевая терапия, рецидив, отдаленные результаты, реабилитация

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-24-30

Cryosurgical and cryoradiation treatments in patients with calvarial skin cancer

I.N. Pustynskiy, S.I. Tkachev, T.D. Tabolinovskaya, S.B. Alieva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The authors developed a novel cryoradiation treatment in patients with locally advanced basal cell and squamous cell carcinoma of the head skin, which included a combination of tumor cryogenic and radiation exposures of a tumor. Immediately before each radiotherapy session, local tumor cooling is carried out until the freezing temperature is achieved at the tumor-intact tissue border. Irradiation is performed in cycles: at a single daily focal dose of 2.0–2.5 Gy during 5 days at a 2-day interval until the cumulative focal dose of 60–70 Gy is achieved.

The results of cryosurgical and cryoradiation treatments were investigated in 112 patients with basal cell ($n = 101$) and squamous cell ($n = 11$) carcinoma of the calvarial skin. Among the patients, there were 48 (42.9 %) men and 64 (57.1 %) women; their mean age was 67.1 (39–107) years. The skin tumor was located in the parietal region in 30 (26.8 %) patients, in the temporal region in 55 (49.1 %), in the frontal region in 26 (23.2 %), and in occipital region in 1. The size of the neoplasms in all the patients was more than 1 cm; the tumors belonged to a high recurrence risk group. The method of treatment was chosen according to indicators. The postoperative follow-ups of the patients were 2 to 14 years (median follow-up, 7 years). Recurrences of skin cancer were diagnosed in 5 (4.5 %) of the 18 patients: 1 (1 %) after treatment for its primary forms and 4 (22.2 %) after that of recurrences. Cryosurgical and cryoradiation treatments performed as clinically indicated could yield good functional, aesthetic, and long-term results and ensure effective rehabilitation in patients after the treatment conducted.

Key words: basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, calvarium, cryodestruction, cryoradiation treatment, cryosurgical treatment, radiotherapy, recurrence, long-term results, rehabilitation

Введение

В России рак кожи (РК) занимает 1-е место среди всех впервые выявленных случаев злокачественных новообразований. Наиболее часто встречающимися

морфологическими формами этого заболевания являются базально-клеточный (75–80 %) и плоскоклеточный (15–20 %) РК. У 75–91 % больных опухоль локализуется на коже головы [1–3]. Злокачественные новооб-

разования кожи головы имеют особое клиническое значение. При наружной локализации нередко встречаются распространенные формы заболевания с высоким риском рецидива, лечение которых является крайне сложным [1, 4, 5].

Кожа, покрывающая теменную, лобную, височную и затылочную кости, составляет кожный покров свода черепа. Ведущим методом лечения больных со злокачественными опухолями кожи свода черепа является ее хирургическое удаление с одномоментной реконструкцией дефекта [6–10]. Кожа в области свода черепа имеет малую подвижность по отношению к подлежащим костным структурам, в связи с чем для замещения дефектов размером более 2,5–3,0 см необходимо перемещение местных тканей, применение различного вида кожных лоскутов на питающей ножке или свободной кожной пластики. Данные оперативные вмешательства, требующие общего обезболивания, нередко связаны с повышенным риском у ослабленных пациентов и лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями.

Одним из эффективных современных методов лечения больных РК является криохирургический. Также широко применяется тактика криодеструкции опухоли. Обязательными условиями при ее выполнении являются: проведение вмешательства строго по разработанным научно-обоснованным методикам, применение метода по показаниям, наличие у хирурга определенного опыта в области криогенных медицинских технологий. При соблюдении данных условий отдаленные результаты криогенного лечения по частоте возникновения рецидивов заболевания не уступают хирургическому удалению опухоли [1, 11–15].

Криогенный метод лечения характеризуется рядом преимуществ, к которым относятся полноценная регенерация тканей с формированием малозаметных рубцов, хорошие эстетические и функциональные результаты, отсутствие необходимости в общем обезболивании, физиологичность и хорошая переносимость криогенного воздействия, эффективное лечение без осложнения тяжелых сопутствующих заболеваний, возможность одномоментного удаления нескольких опухолевых очагов при первично-множественном РК и т. д. [1, 13, 14, 16].

Возможности криохирургической тактики при лечении РК с высоким риском рецидива изучаются. В современной отечественной и зарубежной литературе имеется небольшое число работ, описывающих опыт собственного криогенного лечения больных РК, также отсутствуют сведения о показаниях к криогенному лечению РК в зависимости от локализации опухоли и данные об относительно отдаленных результатах [1, 11, 14, 17, 18].

Целью нашего исследования явилось изучение результатов и оценка эффективности криохирургического и криолучевого методов лечения базально-клеточного и плоскоклеточного РК свода черепа.

Материалы и методы

В отделе опухолей головы и шеи ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1998 по 2013 г. было проведено криохирургическое и криолучевое лечение 112 больных: 48 (42,9 %) мужчинам и 64 (57,1 %) женщинам. Средний возраст пациентов составил 67,1 (39–107) года (табл. 1).

В клинику госпитализировали больных, амбулаторное лечение которых было невозможно в связи с распространенностью заболевания, преклонным возрастом или наличием тяжелой сопутствующей патологии. Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически. Базально-клеточный РК диагностирован у 101 (90,2 %) пациента, плоскоклеточный — у 11 (9,8 %). Локализация опухоли в теменной области наблюдалась у 30 (26,8 %) больных, в височной — у 55 (49,1 %), в лобной — у 26 (23,2 %), в затылочной — у 1 (0,9 %) (табл. 2). У 94 (84 %) пациентов имелись первичные, ранее не леченные новообразования, 18 (16 %) больных поступили в клинику с рецидивами РК после различных видов лечения. Распространенность опухолей представлена в табл. 3. Во всех наблюдениях размер новообразований превышал 1 см, и согласно Клиническим рекомендациям по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США) [6] все опухоли относились к группе высокого риска рецидива. Следует отметить, что при местно-распространенных формах заболевания новообразования поражали соседние анатомические области. Первично-множественный РК был диагностирован у 17 (15,2 %) больных, в 5 (4,5 %) случаях РК сочетался со злокачественными новообразованиями других локализаций: легкого, желудка, тела матки, предстательной железы, сигмовидной кишки.

Криохирургическое лечение выполнялось пациентам с новообразованиями с экзофитной, поверхностной и узелково-язвенной формами роста, с четкими границами, без поражения костей черепа. Криохирургическое удаление опухоли включало 3 цикла замораживания—оттаивания по разработанным нами методикам. Зона криогенного некроза, образующегося

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст, годы						Всего, n (%)
	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80 и более	
Мужской, n	—	7	8	11	11	11	48 (42,9)
Женский, n	2	3	13	12	21	13	64 (57,1)
Всего, n	2	10	21	23	32	24	112 (100)

в результате глубокого охлаждения, включала всю опухоль, распространяясь не менее чем на 1,0–1,5 см на окружающие здоровые ткани (как и при хирургическом удалении).

Таблица 2. Локализация и гистологический тип новообразований кожи свода черепа

Локализация опухоли	Базально-клеточный РК	Плоскоклеточный РК	Всего, n (%)
Затылочная, n	1	—	1 (0,9)
Теменная, n	26	4	30 (26,8)
Лобная, n	25	1	26 (23,2)
Височная, n	49	6	55 (49,1)
Всего, n (%)	101 (90,2)	11 (9,8)	112 (100)

Таблица 3. Выбор метода лечения в зависимости от распространенности опухоли

Метод лечения	Распространенность опухоли (стадия T)				Рецидив	Всего, n (%)
	T1	T2	T3	T4		
Криодеструкция, n	19	36	8	—	12	75 (67)
Криолучевой, n	—	3	16	12	6	37 (33)
Всего, n (%)	19 (17)	39 (34,8)	24 (21,4)	12 (10,7)	18 (16)	112 (100)

Криодеструкция выполнялась отечественными криогенными аппаратами («КРИО-02», «КРИО-05», «КРИО-01»), в которых в качестве хладагента использовался жидкий азот с температурой -196°C . В зависимости от размеров, формы и локализации опухоли применяли метод криоаппликации, криоорошения, пенетрационный, а также сочетание различных способов, используемых в лечении более распространенных поражений. Размер и форма наконечников криоинструмента подбирались индивидуально в зависимости от характеристик опухоли. Для достижения необходимой зоны замораживания при местно-распространенных формах РК выполнялось криовоздействие из нескольких взаимно перекрывающих друг друга полей по типу олимпийских колец. Следует отметить, что распространенные формы РК нередко имеют очертания неправильной формы, и для полного одномоментного разрушения всей опухолевой ткани необходимо выполнять одновременное или последовательное криовоздействие с нескольких полей.

В первые дни после криохирургического вмешательства производятся ежедневные перевязки с обработкой области воздействия антисептиками. Через 4–5 дней

формируются границы крионекроза, площадь и глубина которого контролируются. При сомнениях в достаточности объема некроза возможно выполнение повторного криогенного воздействия в необходимых границах. В течение недели экссудация, как правило, прекращается, отек тканей полностью проходит и формируется сухой некроз. Впоследствии некротические ткани отторгаются, и происходит регенерация кожи и эпителизация.

При инфильтративных формах РК с нечеткими границами, а также при распространенных рецидивах заболевания криодеструкция не показана. Для лечения больных с распространенным РК нами был разработан криолучевой метод, основанный на данных экспериментальных исследований и клинических наблюдений (патенты РФ № 2056876 от 18.12.1990 и № 2257873 от 27.02.2004).

Непосредственно перед каждым сеансом лучевой терапии проводилось локальное охлаждение опухоли до достижения температуры замораживания на границе опухоли и здоровой ткани. Для локального охлаждения использовали отечественные криогенные аппараты «КРИО-02», «КРИО-05», «КРИО-01». Охлаждение осуществляли, как правило, способом криоорошения при этом рабочий наконечник криооросителя отстоял на 2–3 см от поверхности ткани. Новообразования с большой площадью поверхности охлаждали с нескольких полей.

Лучевое воздействие проводили с использованием фотонного или электронного излучения, генерируемого линейными ускорителями. Энергия фотонов составила 6 МэВ, электронов — 8–12 МэВ. Облучение проводили курсово: в течение 5 дней (с перерывом 2 дня) в разовой очаговой дозе 2,0–2,5 Гр до суммарной очаговой дозы 60–70 Гр. Размеры полей облучения зависели от характеристик опухоли. При местно-распространенном плоскоклеточном РК в зону облучения включались области возможного регионарного метастазирования.

В процессе криолучевого лечения центральная часть опухоли, находящаяся в условиях гипоксии и вследствие этого обладающая наиболее выраженной радиорезистентностью, подвергается криодеструкции в результате глубокого охлаждения при контакте с хладагентом. Ткани, лежащие глубже и находящиеся в зоне обратимых криогенных изменений, подвергаются сочетанному криолучевому воздействию. В процессе лечения в опухоли происходит кумуляция повреждений, и создаются условия для последующей гибели опухолевых клеток, а в здоровых тканях, окружающих новообразование, нарастают процессы репарации.

Таким образом, в группу криолучевого лечения были включены пациенты с наиболее сложными местно-распространенными первичными ($n = 31$) и рецидивными ($n = 6$) новообразованиями (см. табл. 3).

Результаты

Срок наблюдения за больными после лечения составил от 2 до 14 лет (медиана 7 лет). После криохирургического удаления опухоли за время последующего наблюдения рецидивы диагностированы у 4 (5,3 %) больных. После криодеструкции первичных, ранее не леченных форм опухолей рецидив заболевания возник у 1 (1,6 %) пациента и был успешно купирован хирургическим путем.

После криодеструкции рецидивных форм РК свода черепа повторные рецидивы заболевания возникли у 3 (25 %) из 12 больных. Это, очевидно, было связано с наличием клинически не определяемой зоны роста на фоне рубцовых тканей, что в значительной степени маскировало истинные границы новообразования. По нашему мнению, при выполнении криодеструкции рецидивного РК воздействию следует подвергать не только клинически определяемую опухоль, но и всю область рубцовых изменений после предыдущего лечения. При невозможности соблюдения этого условия криохирургический метод лечения не показан. Также не показана криодеструкция при удалении распространенных рецидивов РК. В наших наблюдениях в случае возникновения повторных рецидивов заболевания больным было выполнено широкое хирургическое иссечение опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта.

Во всех наблюдениях после криодеструкции РК свода черепа отмечена полноценная регенерация тканей в зоне поражения с образованием мягких, малозаметных рубцов. Так, при локализации опухоли в лобной и височной областях формировались рубцы цвета окружающей кожи, мало отличавшиеся по структуре от здоровых тканей (рис. 1–3). При локализации опухоли на коже волосистой части головы отмечалось максимальное сохранение волосяного покрова. Потеря волос наблюдалась в ограниченной зоне, соответствующей удаленной опухоли, и успешно маскировалась. Эстетические и функциональные результаты во всех случаях устраивали пациентов, была достигнута эффективная социальная и трудовая реабилитация. Ни один из пациентов среднего возраста после криогенного лечения не изменил характер своей трудовой деятельности.

После криолучевого лечения 37 больных с местно-распространенными и рецидивными формами РК свода черепа рецидив возник у 1 пациентки 84 лет, страдавшей при поступлении в клинику распространенным рецидивом базально-клеточного РК лобной области размером до 5 см с инфильтративной формой роста и нечеткими границами. Данная пациентка была излечена методом криодеструкции рецидивной опухоли и впоследствии наблюдалась без признаков прогрессирования заболевания (рис. 4, 5).

Метастазы в регионарных шейных лимфатических узлах возникли у 2 больных. Результаты крио-

хирургического и криолучевого лечения представлены в табл. 4.

Криохирургический и криолучевой методы лечения преимущественно хорошо переносились пациентами, в том числе лицами пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, без осложнений общего состояния. Осложнение наблюдалось лишь у 1 больного с местно-распространенным РК височной области и выражалось в возникновении после выписки из стационара воспаления в тканях, окружающих область крионекроза. Возникшее воспаление было купировано местным и общим антибактериальным и противовоспалительным лечением, не отразившись на отдаленных результатах.

Обсуждение

Криохирургическое и криолучевое лечение проводилось в группе больных, страдавших базально-клеточным и плоскоклеточным РК высокого риска рецидива с локализацией опухоли в области свода черепа. Во всех наблюдениях размер опухоли превышал 1 см, у 67 % больных первичная опухоль по распространенности была выше I стадии, 16 % поступили в клинику с рецидивами РК после лечения в других учреждениях, а 50 % пациентов были в возрасте старше 70 лет и страдали сопутствующими заболеваниями.

Применение по показаниям криохирургического и криолучевого методов способствовало стойкому излечению 93 (98,9 %) из 94 больных с первичными формами РК и 14 (77,7 %) из 18 пациентов с рецидивным РК после терапии в других учреждениях. Рецидивные опухоли были впоследствии купированы путем



Рис. 1. Больной Ш., 80 лет: местно-распространенный базально-клеточный РК лобной области с распространением на височную область слева



Рис. 2. Больной Ш.: зона криогенного некроза после криодеструкции РК лобной области



Рис. 3. Больной Ш. через 3 года после криодеструкции опухоли: на коже лобной и височной областей имеется малозаметный рубец без признаков рецидива заболевания

широкого хирургического иссечения с одномоментной реконструкцией дефекта или криохирургическим методом.

Следует отметить, что в группе криохирургического лечения было только 2 пациента, страдавших плоскоклеточным РК свода черепа, в обоих случаях достигнута полная регрессия опухоли. Однако учитывая ограниченное число наблюдений, мы не имеем достаточно данных, чтобы судить об эффективности криодеструкции при этом заболевании. Девяти больным



Рис. 4. Больная Ш., 67 лет: первично-множественный РК: а — распространенный базально-клеточный РК правой височной области с разрушением ушной раковины; б — базально-клеточный РК левой височной области

Таблица 4. Результаты лечения больных базально-клеточным и плоскоклеточным РК свода черепа

Результат лечения	Распространенность первичной опухоли (стадия Т)				Рецидив	Всего, n (%)
	T1	T2	T3	T4		
Рецидив, n	—	—	1	—	4	5 (4,5)
Метастазы, n	—	1	—	1	—	2 (1,8)
Всего, n	19	39	24	12	18	112 (100)

с местно-распространенными формами плоскоклеточного РК проводилось криолучевое лечение — во всех случаях зарегистрирована полная и стойкая регрессия опухоли.



Рис. 5. Больная Ш. через 14 лет после криолучевого лечения: за все время наблюдения без рецидива опухоли

Криотерапия эффективна у пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями и при первично-множественном РК. После криогенного и криолучевого лечения отмечены хорошие эстетические и функциональные результаты, полноценная реабилитация, благодаря чему все пациенты трудоспособного возраста вернулись на прежнее место работы.

Выводы

Применение криохирургического и криолучевого методов в соответствии с показаниями и разработанными лечебными методиками показало высокую эффективность и открыло новые возможности для лечения больных РК свода черепа, достижения полной регрессии опухолей, относящихся к группе высокого риска рецидива, обеспечения полноценной реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Практическая медицина, 2013. [Paches A.I. Head and neck tumors. M.: Prakticheskaya Meditsina, 2013. (In Russ.).]
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality rate). By eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.).]
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. [Statistics of malignant abnormalities in Russia and CIS countries in 2012. By eds.: M.I. Davydova, E.M. Axel. Moscow, 2014. (In Russ.).]
4. Lawson V.G. Management of advanced and recurrent facial carcinoma. Arch Otolaryngol 1979;105(8):471–4.
5. Wollina U., Bayyoud Y., Krönert C., Nowak A. Giant epithelial malignancies (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma): a series of 20 tumors from a single center. J Cutan Aesthet Surg 2012;5(1):12–9.
6. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США). М.: АБВ-Пресс, 2011. [Clinical recommendations for the treatment of head and neck tumors from the National Oncologic Network (USA). Moscow: ABV-Press, 2011. (In Russ.).]
7. Edgerton M.T. Hayes Martin lecture. Advanced basal cell cancer. prognosis and treatment philosophy. Am J Surg 1982;144(4):392–400.
8. Ouyang Y.H. Skin cancer of the head and neck. Semin Plast Surg 2010;24(2):117–26.
9. Samarasinghe V., Madan V. Nonmelanoma skin cancer. J Cutan Aesthet Surg 2012;5(1):3–10.

10. Clarke P. Nonmelanoma skin cancers — treatment options. *Aust Fam Physician* 2012;41(7):476–80.
11. Kuflik E.G. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg* 2004;30(2 Pt 2):297–300.
12. Пачес А.И., Шенталь В.В., Птуха Т.П. и др. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи. М.: Медицина, 1978. [Paches A.I., Shental V.V., Ptukha T.P. et al. Cryogenic method of the head and neck treatment. M.: Meditsina, 1978. (In Russ.)].
13. Чурилова Л.А., Игитов В.И., Ходоренко С.А. Криохирургическое лечение базальноклеточного рака кожи. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1989;142(3):95–7. [Churilova L.A., Igitov V.I., Hodorenko S.A. Cryosurgical treatment of the basal skin cell carcinoma. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Herald* 1989;142(3):95–7. (In Russ.)].
14. Buschmann W. N2 cryotherapy and excision. Indications and limits in eyelid basalioma. *Ophthalmologe* 1992;89(3): 237–42.
15. Гладько В.В., Шафранов В.В., Таганов А.В. Исследование качества жизни пациентов с базально-клеточным раком кожи до, во время и после аппаратной криодеструкции. Клиническая дерматология и венерология 2005;1:50–53. [Glad'ko V.V., Shafranov V.V., Taganov A.V. Research of the life quality of patients with basal skin cell carcinoma before, during and after the instrumental cryodestruction. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venerology* 2005;1:50–3. (In Russ.)].
16. Писклакова Т.П. Опыт лечения базалиом кожи методом криодеструкции. В сб.: Проллиферативные заболевания кожи. М., 1988. С. 39–42. [Pisklakova T.P. Experience of treatment of skin basaliomas by cryodestruction method. In: *Proliferative skin diseases*. Moscow, 1988. P. 39–42. (In Russ.)].
17. Lindemalm-Lundstam B., Dalenbäck J. Prospective follow-up after curettage-cryosurgery for scalp and face skin cancers. *Br J Dermatol* 2009;161(3):568–76.
18. Lindgren G., Larkö O. Cryosurgery of eyelid basal cell carcinomas including 781 cases treated over 30 years. *Acta Ophthalmol* 2014;92(8):787–92.

Клинико-экспериментальные исследования отечественного лекарственного средства глицифон – представителя фосфорорганических эпоксидов для лечения базально-клеточного рака кожи

Л.Н. Залялютдинова, Р.С. Гараев

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Контакты: Рамил Суфияхметович Гараев garaevrs@mail.ru

Обзор посвящен результатам клинико-экспериментального изучения оригинального отечественного лекарственного средства глицифон, применяемого для лечения базально-клеточного рака (БКР) кожи. Глицифон – диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты, синтезированный в ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова» КазНЦ РАН, относится к классу фосфорорганических эпоксидов. Препарат был экспериментально изучен казанскими учеными, которые выявили избирательность его антибластомного действия, относительно низкую токсичность и высокую безопасность при длительном применении. Важную роль в механизме антибластомного действия глицифона играет антипролиферативное действие, выражающееся в ингибировании синтеза ДНК, замедлении всех фаз митоза и блокировании вступления клеток в фазы S и M. Глицифоновая мазь 30 % эффективна в отношении первичного БКР кожи (одиночных и первично-множественных опухолей), а также при рецидивах после лучевого и хирургического лечения при отсутствии побочного кожно-резорбтивного действия. Она может успешно применяться для лечения БКР, не подлежащего лучевой терапии и хирургическому иссечению, а также для выявления скрытых очагов множественного БКР кожи. Препарат зарегистрирован как средство для лечения плоскоклеточного рака кожи I стадии, базалиом (в том числе рецидивов после хирургического лечения и лучевой терапии), болезни Боуэна, сенильного кератоза. Глицифон производится ОАО «Татхимфармпрепараты» (г. Казань) в виде 30 % мази из субстанции, выпускаемой дочерним предприятием при ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Ключевые слова: глицифон, глицифоновая мазь 30 %, базально-клеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, первично-множественные опухоли, рецидивирующие опухоли, антибластомное действие, лучевая терапия, хирургическое лечение, фосфорорганические эпоксиды

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-31-38

The Russian drug glyciphon, a representative of organophosphorus epoxides, for the treatment of basal cell carcinoma – clinical and experimental studies

L. N. Zalyalyutdinova, R. S. Garaev

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

The review deals with the results of clinical and experimental studies of the original Russian drug glyciphon used to treat basal cell carcinoma (BCC). Glyciphon is diglycidyl ether of methylphosphonic acid, which has been synthesized at the A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Center, Russian Academy of Sciences, belongs to a class of organophosphorus epoxides. The drug has been experimentally tested by Kazan scientists who revealed the selectivity of its antitumor activity, relatively low toxicity, and high safety when it was used long. The antiproliferative activity of glyciphon in inhibiting DNA synthesis, retarding all mitotic phases, and blocking the entry of cells into S and M phases plays an important role in its mechanism of antitumor action. Glyciphon ointment 30 % is effective in the treatment of primary BCC (solitary tumors and polyneoplasms) and its recurrences after radiation and surgery in the absence of a skin resorption effect. It may be successfully used to treat BCC that are refractory to radiotherapy and surgical dissection and to detect latent foci of multiple BCC. The ointment is registered as an agent for the treatment of Stage I squamous cell carcinoma, as well as basalomas (including recurrences after surgery and radiotherapy), Bowen's disease, senile keratosis. Glyciphon is manufactured by OAO "Tatchempharm-preparaty" (Kazan) (as 30 % ointment from the substance made by the affiliate of the A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Center, Russian Academy of Sciences).

Key words: glyciphon, glyciphon ointment 30 %, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma polyneoplasms, recurrent tumors, antitumor action, radiotherapy, surgical treatment, organophosphorus epoxides

Интерес онкологов к эпоксидам как к противоопухолевым веществам возник давно и был обусловлен их способностью реагировать при низких значениях pH, что позволяет им проявлять избирательную активность в кислой среде опухолевой ткани. Особенностью эпоксидов как алкилирующих соединений является также низкая прочность комплекса, который они образуют в результате реакции с биополимерами [1], что может лежать в основе их малой токсичности и кумулятивных свойств.

Показано, что такие диэпоксиды, как диэпоксидбутан, диэпоксипропил пиперазин, диэпоксипропил диглицидилловый эфир фенолтригидрохинона, эподил (диглицидилловый эфир триэтиленгликоля) ингибируют рост перевивных опухолей у животных [2–9]. Была установлена эффективность этих соединений в лечении различных злокачественных новообразований крови, а эподил оказался эффективным при плоскоклеточных опухолях, расположенных в области головы и шеи, астроцитоме, метастазах плоскоклеточного рака кожи в лимфатические узлы, при раке вульвы и т. д. [10, 11].

Вещества, сочетающие в своей структуре остов фосфорной кислоты и эпоксидные группировки (фосфорорганические эпоксиды), впервые были синтезированы в г. Казани Б.А. Арбузовым и Б.П. Луговкиным в 1952 г. [12], а позже и другими химиками [1, 13]. Биологическая активность была описана лишь для нескольких препаратов этого типа. Так, триглицидилловый эфир фосфорной кислоты рассматривается как радиомиметик [14], 1,2-эпоксипропилфосфоновая кислота (фосфомидин) — как антибиотик широкого спектра действия [15–18]. В 1962 г. Н.И. Ризположенским, Л.В. Бойко-Степашкиной и М.А. Зверевой в Химическом институте им. А.Е. Арбузова АН СССР были синтезированы моно- и диглицидилловые эфиры моно- и диалкилфосфорных и алкилфосфиновых кислот [19]. И.А. Студенцова провела первичную оценку их токсичности и впервые выявила их антибластомную активность на кафедре фармакологии Казанского государственного медицинского института. Для моно- и диглицидилловых эфиров моно- и диалкилфосфорных и алкилфосфиновых кислот она проанализировала зависимость между биологическими эффектами и строением молекул [20–22]. В итоге оценки большого числа соединений этого типа было показано, что только диэпоксиды — диглицидилловые эфиры алкилфосфорных кислот — проявляют антибластомную активность, причем максимальна она у производных метил-, пропил- и изобутилфосфорных кислот [20–22]. Для более подробного изучения был выбран диглицидилловый эфир метилфосфорной кислоты, получивший название цидифос. Результаты экспериментального исследования цидифоса показали, что для этого препарата характерны низкая токсич-

ность, малая кумуляция, хорошая переносимость, отсутствие глубокого угнетения кроветворения, выраженная активность при перевивных и спонтанных опухолях у животных (торможение роста опухоли на 45–100 %), способность подавлять рост метастазов, избирательность действия на бластоматозную ткань [23–26].

Избирательность действия цидифоса на бластоматозную ткань была доказана Н.П. Зеленковой и Л.А. Ашаевой на основании цитологических исследований на тканевых культурах и опытов на мышах с асцитным лимфолейкозом NK/Ly. Наиболее чувствительными к воздействию цидифоса оказались культуры, полученные из бластоматозных тканей (детройт-6, Нер-2, HeLa), менее чувствительными — перевивные культуры, полученные из нормальных тканей. Наибольшую резистентность к цидифосу обнаружили клетки первичных культур нормальных тканей [23, 27, 28]. В опытах на мышах с асцитным лимфолейкозом NK/Ly было установлено, что в основе цитотоксического действия цидифоса лежит антимиотическая активность, нарушение прохождения опухолевыми клетками фаз клеточного цикла и подавление синтеза ДНК [28].

Результаты экспериментальных исследований позволили рекомендовать цидифос для клинического изучения. Фармакологическим комитетом (ФК) Минздрава СССР были разрешены клинические испытания препарата, по итогам которых выявилась эффективность его местного применения (20 % мазь на ланолиновой основе) при раке кожи и внутривенного введения (ампульная форма) при раке глотки, мочевого пузыря, пищевода в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) [29]. Цидифос был рекомендован для промышленного производства и широкого клинического применения, однако из-за технологических трудностей организовать его промышленное производство не удалось.

Высокая эффективность и отсутствие выраженного влияния на кроветворение у первого фосфорорганического эпоксида, возможность сочетания его с ЛТ заставили исследователей вернуться к результатам первичной оценки биологической активности диглицидилловых эфиров кислот фосфора. Близким к цидифосу по токсичности и антибластному, цитотоксическому эффекту являлся его структурный аналог — диглицидилловый эфир метилфосфоновой кислоты, отличающийся отсутствием лишь одного кислородного атома в молекуле [20]. Это соединение синтезируется из доступных продуктов в одну стадию в отличие от цидифоса, синтез которого многостадийен. Под руководством И.А. Студенцовой были проведены комплексные исследования токсичности и антибластной активности препарата в сопоставлении с цидифосом, позволившие представить его на клинические испыта-

ния. Номенклатурной комиссией ему было присвоено название «глицифон»*.

Глицифон представляет собой бесцветную или слегка желтоватую жидкость, легко растворимую в воде. В качестве фармакофоров глицифон содержит 2 трехчленных эпоксидных кольца, для которых характерно раскрытие цикла при взаимодействии с функциональными группами биосубстратов преимущественно в кислой среде.

Углубленное доклиническое экспериментальное изучение антибластомной активности и токсичности препарата проведено в КГМИ: сотрудниками кафедры фармакологии И.А. Студенцовой, Р.С. Гараевым, И.С. Мокринской, Р.Х. Хафизьяновой, Л.Н. Залялютиной и др. и Центральной научно-исследовательской лаборатории: Л.А. Ашаевой, Н.П. Зеленковой, С.Н. Дубинской и др. По результатам их исследований было выявлено, что препарат подавляет рост как асцитных, так и солидных перевивных опухолей. К нему чувствительны саркома 180, саркома 37, лимфома NK/Ly, опухоль Эрлиха, опухоль яичника и гепатома Зайделя. Рост этих асцитных опухолей тормозился на 80–100 %: выздоравливала значительная часть животных с различными нозологиями, а такие заболевания, как асцит яичника и гепатома Зайделя излечивались полностью. Глицифон эффективен и при солидных опухолях, в частности, он тормозит рост саркомы 37 на 46,3 %, лимфомы NK/Ly – на 58,6 %, опухоли Эрлиха – на 64,6 % и саркомы Иенсена – на 55,0 % [31, 32]. По данным И.С. Мокринской [31], глицифон проявляет высокую контактную противоопухолевую активность, сочетающуюся с отсутствием типичной лейкопенической реакции и с увеличением числа моноцитов и эозинофилов (при лечении крыс с асцитом яичника). Торможение роста опухоли Эрлиха на 56–65 % после введения глицифона в дозах 50 и 75 мг/кг не сопровождалось лейкопеническим эффектом. Увеличивалось число миелокариоцитов. Препарат вызывал гиперплазию лимфоидной ткани селезенки и тимуса, усиление пиронинофилии лимфоцитов и стимуляцию ретикуло-эндотелиальной системы печени без изменения функционального состояния надпочечников [31]. Эти эффекты отличают глицифон от многих противоопухолевых препаратов алкилирующего типа действия (циклофосфана, новоэмбихина, тиофосфамида, дипина и др.), которые, обладая иммунодепрессивными свойствами, вызывают усиление глюкокортикоидной функции надпочечников и инволюцию тимико-лимфоидного аппарата [33]. Его применение способствует также кор-

рекции функции печени, измененной ростом неоплазмы. Глицифон в дозах 50 и 75 мг/кг нормализовал структуру печени мышей с солидной опухолью Эрлиха, что характеризовалось исчезновением баллонной и уменьшением зернистой дистрофии, усилением окраски гепатоцитов на РНК. В печени леченых животных появлялись многочисленные очаговые скопления мелкоклеточных элементов ретикулоэндотелиальной системы, росло число гипертрофированных купферовских клеток. Содержание гликогена, локализованного в мелких гранулах, уменьшалось при одновременном увеличении активности ряда окислительно-восстановительных ферментов, что коррелировало с повышением содержания глюкозы в крови [31]. Установлено, что глицифон в дозе 40 мг/кг способствует нормализации поглотительной функции печени крыс, активности трансаминаз сыворотки, показателей углеводного обмена у крыс с солидной опухолью Иенсена [34]. Теоретический и практический интерес представляют исследования клеточных механизмов действия глицифона. Л.А. Ашаевой и соавт. [35] и С.Н. Дубинской и соавт. [36] автордиографически с использованием НЗ-тимидина показано, что глицифон при однократном внутрибрюшинном введении в дозе 120 мг/кг мышам с асцитной опухолью Эрлиха влияет на все периоды митотического цикла, вызывая блоки различной глубины и длительности (G_1-S , $S-G_2$, G_2 –митоз, метафаза–анафаза). В большей степени опухолевые клетки задерживаются в фазах G_1 и M , а также в периоде G_2 , митотическая скорость при этом снижается в 20 раз, в течение 48 ч наблюдается подавление синтеза ДНК. В популяции клеток асцитной опухоли Эрлиха препарат вызывает снижение пролиферативного пула и подавление митотической активности в основном за счет блока G_2-M и нарушения процессов митоза [35, 36]. По характеру влияния на клеточный цикл глицифон сходен с некоторыми антибиотиками [37] и фопурином, проявляющим одновременно свойства алкилирующих соединений и антиметаболитов [38]. Избирательность антибластомного действия глицифона на опухолевые клетки сочетается с антимикробной активностью [39], что ценно для противоопухолевого средства, так как у 50–75 % онкологических больных обнаруживаются инфекционные осложнения [40].

Препарат характеризуется сравнительно невысокой токсичностью. Его средние смертельные дозы для мышей при внутрибрюшинном введении составляют 168 ± 7 мг/кг, для крыс – 164 ± 7 мг/кг [20, 31].

* Основные материалы, касающиеся токсичности и биологической активности глицифона, не публиковались в открытой печати по патентным соображениям. Получено авторское свидетельство № 555574 А61К «Диглицидиловые эфиры кислот четырехкоординированного фосфора, проявляющие антибластомную активность» с грифом «Не подлежит опубликованию в открытой печати» [30].

После введения мышам и крысам токсико-летальных доз препарата отравление развивается медленно. К концу 2-х суток нарастают адинамия, общее угнетение, появляются диарея, нарушение дыхания. Большая часть животных погибает в первые 3 сут [31]. Хотя препарат относится к группе фосфорорганических соединений, на пике интоксикации он не угнетает активности холинэстеразы сыворотки и мозга [31]. При сравнении с другими алкилирующими агентами глицифон проявляет себя как вещество с небольшой кумуляцией [31]. Оценка влияния длительного введения крысам препарата показала, что курс 15 внутрибрюшинных инъекций глицифоном в дозе 30 мг/кг/сут с интервалом 48 ч не вызывает угнетения лимфопоэза. Лишь длительное 6-месячное введение в дозах 30 и 50 мг/кг в течение месяца вызывало незначительное уменьшение количества лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови животных. Несмотря на то, что в патогенезе острого отравления глицифоном одним из ведущих звеньев интоксикации является нарушение функции почек, при длительном введении препарата в терапевтических дозах не выявлено нарушений функции и структуры этого органа [38, 41].

Результаты морфологических исследований свидетельствуют о том, что глицифон во всех сериях токсикологических экспериментов вызывает стимуляцию ретикулоэндотелиальной системы, характеризующуюся лимфоидными гиперплазией и инфильтрацией тимуса, лимфатических узлов и селезенки. Отсутствие акцидентальной инволюции тимуса указывает на хорошую переносимость препарата.

Комплексные исследования, подтверждающие выраженную активность глицифона при перевивных опухолях, избирательность действия на бластоматозную ткань, отсутствие иммунодепрессивного действия, стимулировали работы по созданию лекарственных форм, а также позволили представить материалы по данному препарату в ФК Минздрава СССР для получения разрешения на клинические испытания при плоскоклеточных формах рака, в частности при локализациях, при которых был эффективен цидифос. Оценивалось как местное, так и резорбтивное действие глицифона.

Согласно решению ФК Минздрава СССР от 11.04.1990, предложенная глицифоновая мазь 30 % успешно прошла испытания в Ленинградском НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (М.Л. Гершанович), Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (Б.А. Беренбейн, Г.Ф. Романенко), Онкологическом научном центре АМН СССР (А.М. Гарин), Центральном кожно-венерологическом институте (Ю.К. Скрипкин, А.А. Кубанова), а также в Казанском городском онкологическом (Ф.Ш. Ахметзянов) и Республиканском кожно-венерологическом диспансерах (Г.Г. Нуриев, В.И. Романов). Проведено лечение глицифоновой мазью 490 больных с базалиомами [42, 43].

У большинства пациентов опухоли локализовались в области лица, реже — на туловище и конечностях. В основном очаги поражения были единичными и имели размеры от 0,5 до 3,0 см. Давность заболевания составила у 120 пациентов — до 1 года, у 240 — до 3, у 13 — до 5, у остальных — более 5 лет. Аппликации глицифоновой мазью проводились ежедневно после тщательного предварительного туалета раны и окружающей ткани. Продолжительность лечения зависела от размеров опухоли и составляла в среднем 15 аппликаций. После первых 3 процедур отмечалось некоторое разрыхление очага поражения. Вокруг него возникала незначительная гиперемия. После 6 аппликаций и более опухоль подвергалась значительному разрушению, появлялся дефект ткани в очаге. Нагноение на местах воздействия препарата не отмечалось. После прекращения аппликаций на образовавшийся дефект в течение 15–20 дней накладывались асептические повязки до достижения полного рубцевания. На месте опухоли оставался слегка втянутый, депигментированный, гладкий рубец. Полное излечение, подтвержденное цитологически, было достигнуто у 489 из 490 пациентов с базалиомами (срок наблюдения 5–7 лет) независимо от гистологического строения опухоли. Данные лабораторных исследований свидетельствовали о том, что при высоком местном антибластомном эффекте глицифон не вызывал нарушений функции печени, почек, гемопоэза. При лечении различных типов базалиом отмечено, что узелковые формы (опухолевый тип) требуют увеличения длительности терапии.

Для резорбтивного действия была предложена другая лекарственная форма: ампулы, содержащие по 2 г препарата, который разводят непосредственно перед инъекцией в 20 мл физиологического раствора и вводят внутривенно. Опытная партия этого лекарственного средства была изготовлена на производственно-экспериментальном заводе «Санитас» (г. Каунас). В результате I фазы клинических испытаний инъекционной формы глицифона, проведенных в Ленинградском НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, была установлена его эффективность при раке пищевода. Решением ФК МЗ СССР от 12.12.1980 были одобрены результаты I фазы клинического изучения препарата и глицифон был рекомендован для II фазы клинических испытаний при плоскоклеточных формах раковых опухолей различной локализации (пищевод, ротоглотка, язык, легкие, мочевой пузырь, кожа, вульва). Исследования прошли успешно, была показана эффективность глицифона при всех локализациях опухолей.

В Казанском городском онкологическом диспансере В.П. Борисовым и соавт. было установлено, что 15-кратное (через день) внутривенное введение глицифона больным плоскоклеточным ороговевающим раком пищевода вызывает уменьшение размера опухоли и числа и размеров метастазов. После 6-й инъекции

препарата стойко уменьшалась дисфагия, в конце курса лечения рентгенологически выявлено почти свободное прохождение контраста по пищеводу, исчезновение супрастеночного расширения над опухолью. После курса лечения глицифоном при гистологическом исследовании биопсийного материала из опухоли выявлены выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток. Побочные эффекты проявлялись легким подташниванием, непостоянной головной болью и чувством жжения за грудиной.

Параллельно с клиническим изучением глицифона продолжались исследования по экспериментальному обоснованию его применения в комбинированной химиотерапии опухолей [44, 45]. Доказана возможность сочетания глицифона с антиметаболическим препаратом метотрексатом, приводящего к усилению противоопухолевой активности без суммации побочных эффектов на кроветворение и функцию печени. При сочетании глицифона с винкристином происходит потенцирование антибластомного эффекта у животных с перевивными опухолями. Эффект комбинированной терапии глицифоном с противоопухолевыми препаратами, подвергающимися метаболической активации в организме (циклофосфаном и фторафуром), зависит от схемы применения. Одновременное введение препаратов не сопровождается повышением специфической активности, при последовательном введении глицифона и циклофосфана через день антибластомный эффект препаратов суммируется, но усиливаются и побочные действия на кроветворение [44, 45]. Несмотря на подробное клинко-экспериментальное обоснование применения глицифона для лечения плоскоклеточных форм рака различных локализаций, ампульная форма глицифона не была внедрена в клинику, так как после распада СССР завод-производитель оказался за рубежом.

Глицифоновую мазь 30 % с 1994 г. производит ОАО «Татхимфармпрепараты» (г. Казань). Она применяется в клинике базально-клеточного рака (БКР) кожи различных стадий и клинко-морфологических типов.

А.В. Гилевым и соавт. [46] проведено лечение глицифоновой мазью пациентов с рецидивами БКР кожи диаметром 0,5–1,5 см язвенного типа, возникшими после ЛТ. Полное излечение было достигнуто у 12 из 14 пациентов. У 2 больных эффект был неполным (объем опухоли уменьшился на 70 %) из-за глубокого прорастания опухоли в рубцовую ткань. Аналогичные результаты были получены Г.Ж. Иншаковой и соавт. [47] при лечении 19 пациентов с рецидивами БКР кожи после близкофокусной рентгенотерапии. У 2 пациентов отмечены рецидивы, причину которых авторы видят в недостаточном проникновении мази в рубец, возникший после рентгенотерапии. БКР кожи, вызванный радиационным излучением, составляет 2/3 случаев от всех радиогенных опухолей кожи. Для него характерны

множественность очагов и необычная локализация (склонность к быстрому росту в глубину и длительный латентный период).

Риск индукции БКР кожи после ЛТ повышается при дополнительном воздействии ультрафиолетового облучения. Показана эффективность комбинированного лечения 8 пациентов с распространенным БКР кожи головы III–IV стадии [48]. Аппликации глицифоновой мази в сочетании с ЛТ в традиционном режиме фракционирования были эффективны у всех пациентов. На месте опухоли формировались рубцы. В тех случаях, когда хирургическое лечение БКР кожи невозможно из-за большой распространенности процесса и прорастания опухоли в окружающие ткани, а ЛТ затруднена, особенно при локализации опухоли на лице, методом выбора может стать терапия, сочетающая аппликации глицифоновой мази и ЛТ.

А.В. Гилевым и соавт. [46] проведено лечение 18 пациентов с распространенными формами БКР, локализованными в области лица. Лечение проводилось 2 курсами: каждый курс сочетал аппликации глицифоновой мазью (3 г через день) с ежедневным фракционным облучением (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 26–32 Гр) в течение 2 нед. Между курсами делали 2-недельные перерывы. В результате такого метода лечения к концу 2-го курса образовался струп, окруженный перифокальным отеком. В течение 3–4 нед размер опухоли уменьшался, отпадал струп и исчезал отек. При такой схеме лечения первичный эффект был достигнут у 12 из 18 пациентов. Шести пациентам, у которых лечение привело к уменьшению размера опухоли, было проведено ее хирургическое иссечение. Авторы указывают, что сочетание облучения с терапией глицифоновой мазью позволяет получить радикальный эффект от меньшей суммарной дозы ЛТ.

На базе Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства Здравоохранения Республики Татарстан проведено обследование и лечение 80 пациентов с БКР кожи различных клинических типов и локализаций (большой частью на лице и голове) [49, 50]. У 60 (75 %) больных опухоль носила первичный, а у 20 (25 %) — рецидивирующий характер. У 7 пациентов рецидивы возникли после 2 курсов ЛТ, у 5 — после хирургического лечения, у 4 — после криотерапии, у 3 — после комбинированной терапии и у 1 — после терапии глицифоновой мазью. Контакт мази с поверхностью опухоли продолжался, согласно инструкции, 24 ч. Продолжительность лечения составила 20–30 дней. Для лечения больных с поверхностным типом БКР кожи и имеющих одиночные опухолевые очаги площадью до 3 см² требовалось 20 аппликаций, более продолжительное лечение (до 30 аппликаций) проводили при множественных очагах, язвенном типе БКР и площади поражения более 3 см². У 22 пациентов (13 с первично-множественным БКР) эффект был не-

полным. Поэтому после 2-недельного перерыва им был проведен 2-й курс терапии продолжительностью до 20 дней. После завершения аппликаций глицифоновой мазью для ускорения репаративных процессов на дефект кожи (язву, эрозию), образовавшийся в результате разрушения опухоли, наносили 10 % метилурациловую мазь. Непосредственный эффект от лечения глицифоновой мазью был достигнут у 79 из 80 больных, причем у 26 пациентов время экспозиции глицифоновой мази было уменьшено до 6 ч, при этом побочные реакции (гиперемия, воспалительная реакция и боль), наблюдаемые у части больных при 24-часовой экспозиции, оказались менее выраженными, а эффективность лечения сохранялась [51].

Результаты лечения БКР кожи прослежены в течение 7 лет, итоги их показали, что аппликации глицифоновой мази были эффективны у 89 % пациентов как с первичными, так и с рецидивирующими опухолями, с хорошим косметическим эффектом, что особенно важно при локализации образования на лице. Появление рецидива через 1–3 года после лечения глицифоновой мазью отмечено у 8 больных. Возобновление заболевания произошло у 7 из 8 больных, имеющих рецидивы БКР кожи после проведенной криотерапии, ЛТ и хирургического лечения. Только в 1 случае рецидив возник у больного с первично-множественным БКР кожи: лечение было прекращено преждевременно после 4 аппликаций из-за гиперчувствительности к препарату. У 2 пациентов с первично-множественной формой БКР зарегистрировали по 1 рецидивному очагу: у одного больного с локализацией на спине общей площадью 8 см² через год после лечения глицифоновой мазью рецидивировал 1 из 2 очагов; у дру-

гого — 1 из 8 на волосистой части головы (этот очаг до применения глицифоновой мази являлся рецидивом после ЛТ и хирургического лечения). У остальных 6 больных наблюдались рецидивы с локализацией БКР в наружном слуховом проходе ($n = 3$), в лобной и височной области ($n = 2$) и на коже крыльев носа ($n = 1$), в последнем случае — с прорастанием в хрящевую и костную ткани, о чем свидетельствовала их деформация. Эти рецидивы связаны с характером роста опухоли и, вероятно, слабым проникновением препарата в плотные по структуре ткани. Анализ результатов лечения глицифоновой мазью больных с опухолями, носящими рецидивирующий характер, свидетельствует о том, что препарат эффективен даже при рецидивах после ЛТ, хирургического лечения, криотерапии, но не предупреждает рецидивы, возникшие после комбинированного лечения.

Таким образом, аппликации глицифоновой мази эффективны не только при первичных опухолях, но и при их рецидивах. По данным наших исследований, препарат эффективно излечивает больных с первичным БКР кожи как с одиночными, так и с первично-множественными опухолями, расположенными на различных участках тела (98,3 % случаев).

Оригинальность глицифона подтверждена патентом [52]. Он зарегистрирован как средство лечения плоскоклеточного рака кожи I стадии, базалиом (в том числе рецидивов после хирургического лечения и ЛТ), болезни Боуэна, сенильного кератоза. Глицифон производится ОАО «Татхимфармпрепараты» (г. Казань) в виде 30 % мази из субстанции, выпускаемой дочерним предприятием при ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Росс У. Биологические алкилирующие вещества. М.: Медицина, 1964. [Ross U. Biological alkylating agents. Moscow: Meditsina, 1964. (In Russ.)].
2. Stenderup A., Bichel J., Jensen K.G. Effect of isomers of 1:2, 3:4-diepoxybutane on malignant disorders of the blood. Proc. 6th Congress of European Society of hematology. Basel, 1958. Pp. 259–61.
3. Горбачева Л.Б., Горьков В.А., Чернов В.А. и др. Химиотерапия злокачественных новообразований. В сб.: Итоги науки и техники. Серия Онкология. 1982. Т. 12. С. 47–50. [Gorbacheva L.B., Gor'kov V.A., Chernov V.A. et al. Chemotherapy of malignant abnormalities. In: Science and technique summaries. Series Oncology. 1982. Vol. 12. Pp. 47–50. (In Russ.)].
4. Russel R.G., Smith R. Diphosphonates. Experimental and clinical aspects. J Bone Joint Surg Br 1973;55(1):66–86.
5. Белоусова А.К. Биохимические подходы к химиотерапии опухолей. Л.: Медицина, 1965. [Belousova A.K. Biochemical approaches to the chemical therapy of tumors. Leningrad: Meditsina, 1965. (In Russ.)].
6. Miller D.I., Diamond H.D., Craver L.F. The clinical use of epoxypiperazine, a new alkylating agent in the treatment of lymphomas and other neoplasm. Cancer Res 1959;11:1204–9.
7. Burchenal J.H., Holmberg E., Weigand L. et al. The effect of epoxypiperazine derivatives on a spectrum of transplanted mouse leukemias. Acta Unio Int Contra Cancrum 1960;16:556–60.
8. Dold U., Risse H.J., Tiedemann H. The effect of 9.10-phenanthrenehydroquinone-bisglycyl ester on the ehrlich ascites tumor of the mouse and the jensen sarcoma of the rat. Z Naturforsch B 1963;18:1053–6.
9. Оуэн Л.Н. Лечение спонтанных опухолей собак диглицидиловым эфиром триэтиленгликоля. В кн.: Труды VIII Международного противоракового конгресса. Л., 1963. Т. 6. С. 124–5. [Owen L.N. Treatment of dogs' spontaneous tumors with diglycidyl ether of triethylene glycol. In book: Works of the VIII International anticancer congress. Leningrad, 1963. Vol. 6. Pp. 124–5. (In Russ.)].
10. Bond M.R., Clarke S.D., Neal F.E. Use of ethoglucid in treatment of advanced malignant disease. Br Med J 1964;1(5388):951–3.

11. Clifford P. The administration of chemo-therapeutic agents in the treatment of advanced head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 1964;78:350–73.
12. Арбузов Б.А., Луговкин Б.П. Синтез эфиров фосфиновых кислот, содержащих гетероциклические радикалы. II. Этиловые эфиры фосфиновых кислот с кислородсодержащими гетероциклическими радикалами. *Журнал общей химии* 1952;22:1193–8. [Arbuzov B.A., Lugovkin B.P. Synthesis of phosphinic acids' ethers, containing heterocyclic radicals. II. Ethyl ethers of phosphinic acids' ethers with oxygen-containing heterocyclic radicals. *Zhurnal obshchey khimii* = General Chemistry Journal 1952;22:1193–8. (In Russ.)].
13. Parker R.E., Isaacs N.S. Mechanisms of epoxide reactions. *Chem Rev* 1959;59:737–99.
14. Kodama J.K., Gusman R.J., Dunlap M.K. et al. Some effects of epoxy compounds on the blood. *Arch Environ Health* (Chicago) 1961;2:259–61.
15. Forsgren A., Walder M. Antimicrobial activity of fosfomycin in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1983;11(5):467–71.
16. Christensen B.G., Leanza W.J., Beattie T.R. et al. Phosphonomycin: structure and synthesis. *Science*, 1969;166(3901):123–5.
17. Moreno-López M., Dámaso D., Perea E.J. et al. Phosphonomycin (MK-955) Quantitative sensitivity spectra of various hospital strains to this new antibiotic. *Microbiol Esp* 1971;24(2):79–85.
18. Hendlin D., Staspley E.O., Jackson M. et al. Phosphonomycin a new antibiotic produced by strains of streptomyces. *Science* 1969;166(3901):122–3.
19. Ризположенский Н.И., Бойко Л.В., Зверева М.А. Синтез глицидиловых эфиров кислот фосфора. Доклад АН СССР 1964;155 (5):1137–9. [Rizpolozhensky N.I., Boyko L.V., Zvereva M.A. Synthesis of glycidyl ethers of phosphorus acids. Report of AS USSR 1964;155(5):1137–9. (In Russ.)].
20. Студенцова И.А. Антибластомное и токсическое действие некоторых фосфорорганических эпоксидов в эксперименте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1967. [Studentsova I.A. Antitumour and toxic effect of some organophosphorous epoxides in the experiment. Author's abstract of thesis...of candidate of medical sciences. Kazan, 1967. (In Russ.)].
21. Студенцова И.А. Экспериментальное обоснование внедрения малотоксичных неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений в клиническую практику. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 1974. [Studentsova I.A. Experimental validation of the implementation of low-toxic non-anticholinesterase organophosphorous compounds in the clinical practice. Author's abstract of thesis...of doctor of medical sciences. Kazan, 1974. (In Russ.)].
22. Студенцова И.А., Гараев Р.С. Токсичность и некоторые биологические эффекты фосфорорганических эпоксидов. Экспериментальная и клиническая фармакология 1996;59(6):31–3. [Studentsova I.A., Garaev R.S. Toxicity and some biological effects of organophosphorous epoxides. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* = Experimental and Clinical Pharmacology 1996;59(6):31–3. (In Russ.)].
23. Ашаева Л.А. Цитотоксичность цидифоса и его аналогов на культуру нормальных и бластоматозных тканей. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1969. [Ashaeva L.A. Cytotoxicity of cidifos and its analogues on the culture of normal and blastomatous tissues. Author's abstract of thesis...of candidate of biology sciences. Kazan, 1969. (In Russ.)].
24. Ашаева Л.А., Зеленкова Н.П. Цитотоксичность цидифоса и моноглицидиловых эфиров диалкилфосфорных кислот. Химиотерапия опухолей в СССР 1970;9–10:26–9. [Ashaeva L.A., Zelenkova N.P. Cytotoxicity of cidifos and monoglycidyl ethers of dialkylphosphorous acids. *Khimioterapiya opukholey v SSSR* = Chemotherapy of Tumors in the USSR 1970;26–9. (In Russ.)].
25. Студенцова И.А. Токсичность и кумулятивные свойства цидифоса. Химиотерапия опухолей в СССР 1970;22–5. [Studentsova I.A. Toxicity and cumulative features of cidifos. *Khimioterapiya opukholey v SSSR* = Chemotherapy of Tumors in the USSR 1970;22–5. (In Russ.)].
26. Студенцова И.А., Гараев Р.С. Влияние цидифоса на рост некоторых экспериментальных опухолей. Материалы V Поволжской конференции физиологов, биохимиков и фармакологов с участием морфологов. Ярославль, 1969. С. 394–5. [Studentsova I.A., Garaev R.S. Cidifos influence on the growth of several experimental tumors. Materials of the V Povolzhie conference of physiologists, biochemists and pharmacologists with participation of morphologists. Yaroslavl, 1969. Pp. 394–5. (In Russ.)].
27. Ашаева Л.А., Зеленкова Н.П., Сергеева П.А. и др. Применение цитофизиологических и цитохимических методов для изучения антибластомного действия препаратов в культуре ткани. Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов. М., 1967. Ч. 3. С. 140–2. [Ashaeva L.A., Zelenkova N.P., Sergeeva P.A. et al. Application of cytophysiological and cytochemical methods for studies of the antitumour effect of substances in the tissue culture. Modeling, methods of studies and experimental therapy of pathologic processes. Moscow, 1967. Part. 3. Pp. 140–2. (In Russ.)].
28. Зеленкова Н.П., Ашаева Л.А., Студенцова И.А. Сравнительное исследование чувствительности клеток различных тканевых культур к действию препарата № 2. В сб.: Проблемы клинической и теоретической медицины. Казань, 1967. С. 432. [Zelenkova N.P., Ashaeva L.A., Studentsova I.A. A comparative study of the sensitivity of cells of different tissue cultures to the action of the drug. In: Problems of clinical and theoretical medicine. Kazan, 1967. P. 432. (In Russ.)].
29. Сорокин Н.М., Баранов Н.И. Лечение рака кожи цидифосом. Химиотерапия опухолей в СССР 1970;7–8:59–62. [Sorokin N.M., Baranov N.I. Skin cancer treatment with cidifos. *Khimioterapiya opukholey v SSSR* = Chemotherapy of Tumors in the USSR 1970;7–8:59–62. (In Russ.)].
30. Студенцова И.А., Ризположенский Н.И., Бойко-Степашкина Л.В. и др. Авторское свидетельство № 555574 «Диглицидиловые эфиры кислот четырехкоординированного фосфора, проявляющие антибластомную активность» Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений СССР 27.12.1976. [Studentsova I.A., Rizpolozhensky N.I., Boyko-Stepashkina L.V. et al. Copyright certificate № 555574 "Diglycidyl ethers of acids of the four times coordinates phosphorus, showing antitumour activity" Registered with the State Registry of Inventions of the USSR 27.12.1976. (In Russ.)].
31. Мокринская И.С. Токсическое и антибластомное действие диглицидилового эфира метилфосфиновой кислоты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1973. [Mokrinskaya I.S. Toxic and antitumour effect of the diglycidyl ether of the methanephosphoric acid. Author's abstract of thesis...of candidate of medical sciences. Kazan, 1973. (In Russ.)].
32. Студенцова И.А., Мокринская И.С., Гараев Р.С. и др. Антибластомная активность глицифона в эксперименте. Тезисы докладов III Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1996. С. 51. [Studentsova I.A., Mokrinskaya I.S., Garaev R.S. et al. Antitumour activity of the glycidyl ether in the experiment. Theses of reports of the III Russian National Congress "People and Medicine". Moscow, 1996. P. 51. (In Russ.)].
33. Балицкий К.П., Векслер И.Г. Реактивность организма и химиотерапия опухолей. Киев: Наукова думка, 1975. [Balitskiy K.P., Veksler I.G. Organism reactivity and the chemotherapy of tumors. Kiev: Naukova dumka, 1975. (In Russ.)].
34. Береснева Р.Л. Сравнительная оценка действия на печень противоопухолевых средств проспидина и глицифона. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1981. [Beresneva R.L. Comparative evaluation of the liver effect of such antitumour drugs as prospidine and glycidyl ether. Author's abstract

- of thesis...of candidate of medical sciences. Kazan, 1981. (In Russ.).
35. Ашаева Л.А. Оценка методом радиоавтографии синтеза ДНК в опухолевых клетках при воздействии фармакологическим препаратом. В сб.: Современные методы исследования в клинике и эксперименте. Казань, 1981. С. 14–6. [Ashaeva L.A. Evaluation by method of the autoradiography of the DNA synthesis in tumor cells at the influence of the pharmacological substance. In: Modern research methods in clinic and experiment. Kazan, 1981. Pp. 14–6. (In Russ.).]
36. Дубинская С.Н., Зеленкова Н.П., Заиконникова И.В. и др. Изменение клеточного цикла в популяции клеток асцитной опухоли Эрлиха под влиянием антибластного препарата. Цитология и генетика 1983;17(2):54–8. [Dubinskaya S.N., Zelenkova N.P., Zaikonnikova I.V. et al. Change of the cellular cycle in the population of Ehrlich's ascite tumor under the influence of the antitumor substance. Tsitologiya i genetika = Cytology and Genetics 1983;17(2):54–8. (In Russ.).]
37. Hill B.T., Baserga R. The cell cycle and its significance for cancer treatment. Cancer Treat Rev 1975;2(3):159–75.
38. Чернов В.А., Лежачихин Р.К. Исследование механизма противоопухолевого действия флуоридов. Экспериментальная онкология 1981;3(4):62–9. [Chernov V.A., Lezyachich R.K. Investigation of the mechanism of fluorine antitumor effect. Eksperimentalnaya onkologiya = Experimental Oncology 1981;3(4):62–9. (In Russ.).]
39. Берим М.Г., Брудная К.Б., Гозман З.А. Антимикробные свойства цидифоса и его аналогов. Химиотерапия опухолей в СССР 1970;30–5. [Berim M.G., Brudnaya K.B., Gozman Z.A. Antimicrobial features of cidifos and its analogues. Khimioterapiya opukholey v SSSR = Chemotherapy of Tumors in the USSR 1970;30–5. (In Russ.).]
40. Гершанович М.Л. Осложнения при химиотерапии и гормонотерапии злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1982. [Gershanovich M.L. Complications at the chemotherapy and hormone therapy of malignant tumors. Moscow: Meditsina, 1982.]
41. Студенцова И.А., Гараев Р.С. Токсичность и некоторые биологические эффекты фосфорорганических эпоксидов. Экспериментальная и клиническая фармакология 1996;59(6):31–3. [Studentsova I.A., Garaev R.S. Toxicity and some biological effects of organophosphorous epoxides. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology 1996;59(6):31–3. (In Russ.).]
42. Студенцова И.А., Романов В.И., Гараев Р.С. Опыт применения глицифоновой мази при раке и предраковых заболеваниях кожи. Вопросы онкологии 1999;45(4):448–50. [Studentsova I.A., Romanov V.I., Garaev R.S. Experience of application of the glicifon ointment at cancer and pre-cancer skin diseases. Voprosy onkologii = Oncology Issues 1999;45(4):448–50. (In Russ.).]
43. Гараев Р.С., Залютдинова Л.Н. Глицифон — препарат для лечения рака и предраковых заболеваний кожи. Terra Medica 2005;4:53–6. [Garaev R.S., Zalyalutdinova L.N., Glicifon— substance for the treatment of cancer and pre-cancer skin diseases. Terra Medica 2005;4:53–6. (In Russ.).]
44. Залютдинова Л.Н. Экспериментальное обоснование применения глицифона в комбинированной химиотерапии злокачественных новообразований. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1983. [Zalyalutdinova L.N. Experimental validation of glicifon application in the combined chemotherapy of malignant abnormalities. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Kazan, 1983. (In Russ.).]
45. Залютдинова Л.Н., Хафизьянова Р.Х., Мокринская И.С., Новожилова Н.Н. Комбинированное применение глицифона и винкристина в эксперименте. Химиотерапия опухолей в СССР 1987;48:133–8. [Zalyalutdinova L.N., Hafizianova R.H., Mokrinskaya I.S., Novozhilova N.N. Combined glicifon and vincristin application in the experiment. Khimioterapiya opukholey v SSSR = Chemotherapy of Tumors in the USSR 1987;48:133–8. (In Russ.).]
46. Гилев А.В., Уткузов А.Р., Моисеев В.Н. Эффективность комбинированного химиолучевого лечения распространенных базалиом кожи с применением глицифоновой мази. Тезисы докладов Российской конференции, посвященной 75-летию И.В. Заиконниковой. В сб.: Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 39. [Gilev A.V., Utkuzov A.R., Moiseev V.N. Efficiency of the combined chemoradiation of common skin basalomas with application of the glicifon ointment. Theses of reports of the Russian conference, dedicated to the 75th anniversary of I.V. Zaikonnikova. In: Pharmacology and toxicology of organophosphorous compounds and other biologically active agents. Kazan, 1996. Vol. 3. P. 39. (In Russ.).]
47. Гилев А.В., Студенцова И.А., Гараев Р.С. и др. Лечение глицифоновой мазью базально-клеточного рака кожи, индуцированного радиационным излучением. Вопросы онкологии 1999;45(4):450–1. [Gilev A.V., Studentsova I.A., Garaev R.S. et al. Treatment of the basal cell skin cancer, induced by radiation, with glicifon ointment. Voprosy onkologii = Oncology Issues 1999;45(4):450–1. (In Russ.).]
48. Иншакова Г.Ж., Ахметзянов Ф.Ш., Студенцова И.А. Применение глицифоновой мази при рецидивах базалиом кожи после близкофокусной рентгенотерапии. Тезисы докладов Российской конференции, посвященной 75-летию И.В. Заиконниковой. В сб.: Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 90. [Inshakova G.J., Ahmetzyanov F.S., Studentsova I.A. Application of the glicifon ointment at recurrent skin basalomas after the close focus roentgen therapy. Theses of reports of the Russian conference, dedicated to the 75th anniversary of I.V. Zaikonnikova. In: Pharmacology and toxicology of organophosphorous compounds and other biologically active substances. Kazan, 1996. Vol. 3. P. 90. (In Russ.).]
49. Гараев Р.С., Гильмутдинова В.Р., Залютдинова Л.Н., Хасанов Р.Ш. Отдаленные результаты лечения базально-клеточного рака кожи глицифоновой мазью. Казанский медицинский журнал 2010;91(4):511–5. [Garaev R.S., Gilmutdinova V.R., Zalyalutdinova L.N., Hasanov R.S. Remote results of the treatment of the basal cell skin cancer with glicifon ointment. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2010;91(4):511–5. (In Russ.).]
50. Гараев Р.С., Гильмутдинова В.Р., Кузнецов В.Т. и др. Глицифоновая мазь в лечении первично-множественного базально-клеточного рака кожи. Terra Medica 2002;4:23–4. [Garaev R.S., Gilmutdinova V.R., Kuklin V.T. et al. Glicifon ointment in the treatment of the multiple primary skin cell cancer. Terra Medica 2002;4:23–4. (In Russ.).]
51. Гильмутдинова В.Р. Оптимизация методов применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2002. [Gilmutdinova V.R. Optimization of methods of the glicifon ointment application for the treatment of the basal cell skin cancer. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Kazan, 2002. (In Russ.).]
52. Студенцова И.А., Мокринская И.С., Романов В.И. и др. Препарат для лечения рака кожи и предраковых заболеваний кожи. Патент на изобретение № 2146927 от 27.03.2000. [Studentsova I.A., Mokrinskaya I.S., Romanov V.I. et al. Substance for the treatment of the skin cancer and pre-cancer diseases. Invention patent № 2146927 dated 27.03.2000. (In Russ.).]

Роль эндокринных показателей при диагностике рака щитовидной железы путем ультразвуковой компрессионной эластографии

Д.А. Васильев, Е.В. Костромина, З.А. Раджабова, Л.А. Красильникова,
Д.А. Ракитина, А.В. Гурин, Р.А. Нажмудинов, И.В. Дунаевский, Л.М. Берштейн
ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Дмитрий Алексеевич Васильев dvasilyev@hotmail.com

Роль эластографии в режиме реального времени, или ультразвуковой компрессионной эластографии, в диагностике рака щитовидной железы широко обсуждается в последнее время. Однако влияние эндокринной составляющей на улучшение диагностической точности рака щитовидной железы методом ультразвуковой компрессионной эластографии практически неизвестно. Изучение этого влияния и явилось целью нашего исследования.

В исследование были включены 128 пациентов (31 — с доброкачественными опухолями и 97 — с раком щитовидной железы: 13 — с фолликулярными и 84 — с папиллярными карциномами). Средний возраст пациентов составил $48,3 \pm 15,9$ года. Подтверждено, что преимущественно синий цвет (эластотипы 4–5) при выполнении ультразвуковой компрессионной эластографии у больных раком щитовидной железы встречается достоверно чаще (73,2 % против 25,8 %), чем у пациентов с доброкачественными аденомами ($\chi^2 = 18,96$; $p = 0,0001$). Показатели диагностической чувствительности, специфичности и точности метода ультразвуковой компрессионной эластографии составили 90,7; 54,8 и 82,0 % соответственно, что совпадает с аналогичными данными, полученными при тонкоигольной аспирационной биопсии — 95,9; 45,2 и 83,6 % соответственно. Увеличить специфичность ультразвуковой компрессионной эластографии позволяет сопоставление ее с результатами тонкоигольной аспирационной биопсии (до 65,0 %), индексом массы тела (до 70,0 %), предоперационным уровнем гликемии (до 64,7 %) и уровнем тиреотропного гормона (до 63,2 %).

Ключевые слова: рак щитовидной железы, ультразвуковая компрессионная эластография, соноэластография, диагностика, гормонально-метаболический статус, тонкоигольная аспирационная биопсия, индекс массы тела, уровень гликемии, уровень тиреотропного гормона

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-39-44

The role of endocrine factors in diagnostics of thyroid cancer by sonoelastography

D.A. Vasilyev, E.V. Kostromina, Z.A. Radzhabova, L.A. Krasilnikova,
D.A. Rakitina, A.V. Gurin, R.A. Nazhmudinov, I.V. Dunaevskiy, L.M. Berstein

Department of Urologic Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia

The role of real-time elastography or sonoelastography has been widely discussed recently. However, there are practically no publications which showed the influence of endocrine status in the process for improving of diagnostic value of this method; this issue was the aim of our study. 128 patients (31 — benign adenomas and 97 — thyroid cancer: 13 — follicular and 84 — papillary) were evaluated prospectively. Mean age was 48.3 ± 15.9 years. It was confirmed that the blue colour or 4–5 elastotype of sonoelastography was mainly discovered in thyroid cancer vs adenoma (73.2 % vs 25.8 %, $\chi^2 = 18.96$, $p = 0.0001$). Parameters of the sensitivity, specificity and accuracy were equal 90.7 %, 54.8 % and 82.0 % for sonoelastography, and 95.9 %, 45.2 % and 83.6 % for fine-needle aspiration biopsy, respectively. The combination of sonoelastography with fine-needle aspiration biopsy or with body mass index, pre-surgical glucose or thyroid-stimulating hormone level increased specificity of sonoelastography by 65.0 %, 70.0 %, 64.7 % and 63.2 %, respectively. Thus, sonoelastography had the same diagnostic accuracy as fine-needle aspiration biopsy in predicting of thyroid cancer. The specificity of sonoelastography could be increased by combination with fine-needle aspiration biopsy as well as thyroid-stimulating hormone or glucose level and body mass index value.

Key words: thyroid cancer, ultrasound compression elastography, sonoelastography, diagnosis, hormonal and metabolic status, fine-needle aspiration biopsy, body mass index, glycemic level, thyroid-stimulating hormone

Введение

В доступной литературе можно обнаружить около 200 ссылок на статьи и на 4 метаанализа, посвященные роли эластографии в режиме реального времени, или ультразвуковой компрессионной эластографии (УКЭ), как дополнению к стандартному ультразвуковому исследованию (УЗИ) щитовидной железы в В-режиме в целях дифференциальной диагностики узловых образований [1–5]. В основе УКЭ лежит способность любой ткани к сжатию, или компрессии. Известно, что малигнизированная ткань жестче, чем немалигнизированная и, соответственно, натяжение в ней ниже, чем в окружающей ткани, что обуславливает надежность метода УКЭ. Однако говорить об отказе от тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в диагностике рака щитовидной железы (РЩЖ) особенно при «мягких», т. е. неподозрительных, узлах на сегодняшний день преждевременно [6, 7].

Тем не менее, в подтверждение значимости УКЭ для диагностики РЩЖ стоит упомянуть об опубликованных недавно метаанализах, в которых показано преимущество этой методики перед стандартными ультразвуковыми признаками злокачественного образования [4, 5, 8, 9]. Кроме того, Европейская Федерация обществ по ультразвуковой технике в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB) настойчиво рекомендует в своих руководствах применение любого вида эластографии как при оценке узловых образований щитовидной железы, так и для более точного наведения иглы при ТАБ [10]. Однако следует отметить, что практически во всех исследованиях оценивали лишь клиническую роль УКЭ, не затрагивая эндокринную составляющую данного процесса. В предыдущих публикациях [1, 11] нами обсуждался этот вопрос, но с привлечением данных меньшего числа больных, что не всегда соответствовало международной статистике. В настоящей работе мы оценивали УКЭ не только с точки зрения точности при дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы, но и сопоставляли ее результаты с гормонально-метаболическим статусом обследуемых пациентов (на большем чем ранее материале) с целью улучшить диагностическую значимость этой методики.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 128 пациентов (103 женщины и 25 мужчин), возраст которых варьировал от 18 до 82 лет (в среднем $48,3 \pm 15,9$ года). ТАБ с последующей цитологической оценкой выполнялась всем больным, как правило, за 3–4 нед до операции. Все пациенты, включенные в исследование, подвергались оперативному лечению. По результатам морфологической оценки операционного материала больные были разделены на группы. В 1-ю группу во-

шел 31 пациент с доброкачественными образованиями (29 – с фолликулярными аденомами, 1 – с тиреоидитом Хашимото и 1 – с тиреоидитом Риделя), во 2-ю группу – 97 больных с диагностированным РЩЖ (13 – с фолликулярными и 84 – с папиллярными карциномами). У всех обследуемых пациентов проводилось изучение гормонально-метаболического статуса в сроки от 0,5 до 2,0 мес до операции. Оно включало определение как антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ)), так и оценку гормонального профиля и уровня глюкозы в крови, взятой натощак. Анализ уровня гормонов осуществлялся иммуноферментным методом: тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (свТ4) измеряли с помощью наборов фирмы DRG, Instruments GmbH (Германия), тиреоглобулин (ТГб) и антитела к ТГб (Ат к ТГб) – наборами фирмы Orgentec, Diagnostik GmbH (Германия). Уровень глюкозы крови определяли энзимокolorиметрическим методом с использованием набора фирмы «Импакт» (Россия). Аутоиммунный тиреоидит с повышенным титром Ат к ТГб (выше 200,0) встречался у 2 (6 %) пациенток в группе доброкачественных образований и у 9 (9 %) в группе РЩЖ. Это отразилось как на медиане Ат к ТГб, так и на снижении уровня самого ТГб, что у таких пациенток, однако, в связи с приблизительно равной встречаемостью данного признака в сравниваемых группах в дальнейшем во внимание не принималось.

УЗИ щитовидной железы в стандартном В-режиме и УКЭ выполняли на ультразвуковых сканерах Hitachi HI Vision 900 и Aloka Prosound A7, для которых возможность проведения УКЭ является одной из встроенных функций. При УЗИ оценивались размер образований, объем щитовидной железы, цвет узла, который варьировал от красно-зеленого до преимущественно синего, а также класс цвета (эластотипы 1–5) с возрастанием балльности по мере сдвига от красного к синему цвету. При преимущественно синем цвете картирования (эластотипы 4–5) считали возможным наличие диагноза РЩЖ. Кроме того, мы рассчитывали коэффициент деформации (strain ratio, SR), характеризующий отношение плотности узла к плотности расположенной вблизи ткани кивательной мышцы [1, 11, 12]. При наличии многоузлового процесса для оценки результатов использовался наиболее подозрительный и плотный узел.

Обработка результатов проводилась в программе Statistica 7.0 (StatSoft, США), расчет чувствительности, специфичности и точности (безошибочности) осуществлялся согласно рекомендациям В.И. Юнкерова и соавт. [13]. Попытка улучшения специфичности УКЭ осуществлялась отдельно в группах выше или ниже медианы гормонально-метаболических показателей, рассчитанных как для всех пациентов, так и для больных группы доброкачественных аденом. Большинство оцениваемых параметров, которые не укладывались

в нормальное распределение, представлены в виде медианы (нижнего и верхнего квартилей), а статистическая обработка данных осуществлялась соответствующими непараметрическими методами. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В настоящее время мало кем оспаривается факт, что основным методом дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы является ТАБ. По нашим данным, совпадение результатов цитологического (на основе ТАБ) и гистологического исследований по принципу «рак»/«не рак» имело место в 107 (83,6 %) из 128 наблюдений, что характеризует точность биопсии. Чувствительность метода ТАБ оказалась весьма высокой (95,9 %), в то время как его специфичность составила лишь 45,2 %. Как и следовало ожидать, наибольшие трудности возникали при диагностике образований фолликулярной природы (в нашем исследовании ими были представлены 13,4 % случаев карцином и практически все доброкачественные опухоли). Показатели, полученные нами, в значительной степени соответствуют данным литературы, согласно которым чувствительность ТАБ достигает 95 %, а специфичность — 47–48 % при всех типах образований [14]. В то же время, по данным других метаанализов [4, 8], чувствительность этого метода при выявлении РЩЖ составила 54–90 %, а специфичность — 60–96 %, что, не исключено, могло быть связано с привлечением к исследованию преимущественно папиллярных карцином.

Столь невысокая, как в нашем исследовании, специфичность метода уже давно заставляет искать дополнительные пути улучшения результатов ТАБ и альтернативные методы диагностики. Одним из таких методов является УКЭ, применяемая в дополнение к стандартному УЗИ щитовидной железы в В-режиме и характеризующаяся цветом оцениваемых узлов и/или цветовым эластотипом. По результатам полученных нами данных, синий цвет узлов характерен для пациентов с РЩЖ, а красно-зеленый или преимущественно зеленый цвет спектра соответствует доброкачественным образованиям при аденомах: 73,2 % против 25,8 % ($\chi^2 = 18,96$; число степеней свободы $df = 1$; $p = 0,0001$) (рис. 1–3). При ориентации на цветовой эластотип точность УКЭ составила 82,0 %, а чувствительность и специфичность — 90,7 и 54,8 % соответственно. С одной стороны, уровень специфичности при УКЭ несколько выше, чем при ТАБ, однако говорить о преимуществах одного метода над другим нельзя, так как точность их одинакова. С другой стороны, при комбинировании показателей УКЭ с результатами ТАБ специфичность диагностической процедуры увеличивалась до 65 %, но нам не удалось обнаружить подобного

подхода к оценке результатов в доступной литературе. В одном из метаанализов чувствительность УКЭ достигала 90 % (доверительный интервал (ДИ) 85–95), а специфичность 92 % (ДИ 88–96) [8], хотя эта информация и не подтвердилась данными другого суммирующего исследования, в котором чувствительность и специфичность составили 86,0 (ДИ 81,9–89,4) и 66,7 (ДИ 63,4–69,9) % соответственно [4]. При этом следует отметить, что наибольшую трудность для диагностической оценки узловых образований при УКЭ составляет картирование зелено-синим цветом (эластотип 3), которое в нашем исследовании встречалось в 20 % случаев в 1-й группе и в 29 % во 2-й.

В табл. 1 приведены основные рассматриваемые нами показатели. Видно, что при увеличении числа включенных в исследование пациентов появились достоверные различия между группами «рак»/«не рак» по величине ИМТ и размеру узлов, особенно оцениваемых во время операции. В то же время, как и в нескольких предыдущих наших работах [1, 11], уровень ТТГ в крови не отличался в группах сравнения (см. табл. 1), что подтверждает данные некоторых исследований, в которых не исключали пациентов с аутоиммунным тиреоидитом [15, 16]. Как и прежде [1, 11], между сравниваемыми группами не было достоверных различий и по ряду других показателей: объему щитовидной железы, уровням свТ4, ТГб, Ат к ТГб и глюкозы в крови (см. табл. 1).

Ранее нами было показано [1, 11], что повысить специфичность УКЭ можно с помощью комбинации цветности с уровнем ТТГ и глюкозы в крови, а также с величиной ИМТ. В данной работе сочетание результатов УКЭ и концентрации ТТГ (при его значениях ниже медианы для всех пациентов, т. е. $< 1,43$ мМЕд/мл (см. табл. 1, 2)) приводило к увеличению специфичности УКЭ до 63,2 %, а при ориентации на уровень глюкозы в крови $< 5,3$ ммоль/л — до 64,7 %. Чуть большее влияние на специфичность УКЭ зафиксировано при ориентации на уровни ТТГ и глюкозы выше медианы в группе пациентов с доброкачественными аденомами (см. табл. 2). В то же время комбинация цветности УКЭ с величиной ИМТ ниже медианы ($< 26,3$ кг/м²) не приводила к повышению специфичности метода у всех больных, тогда как с показателем выше медианы увеличивало ее до 70 % ($p < 0,05$). При ориентации на медиану ИМТ у пациентов группы доброкачественных образований направленность изменений была аналогичной, но увеличение специфичности не было значительным (60 %). Влияния уровня ТГб на специфичность УКЭ выявлено не было.

Полученные данные, с одной стороны, косвенно подтверждают возможность участия нарушений углеводного обмена и/или инсулинорезистентности, наравне с тенденцией к гипотиреозу, в патогенезе РЩЖ [15, 17, 18]. С другой стороны, в связи с тем, что ИМТ

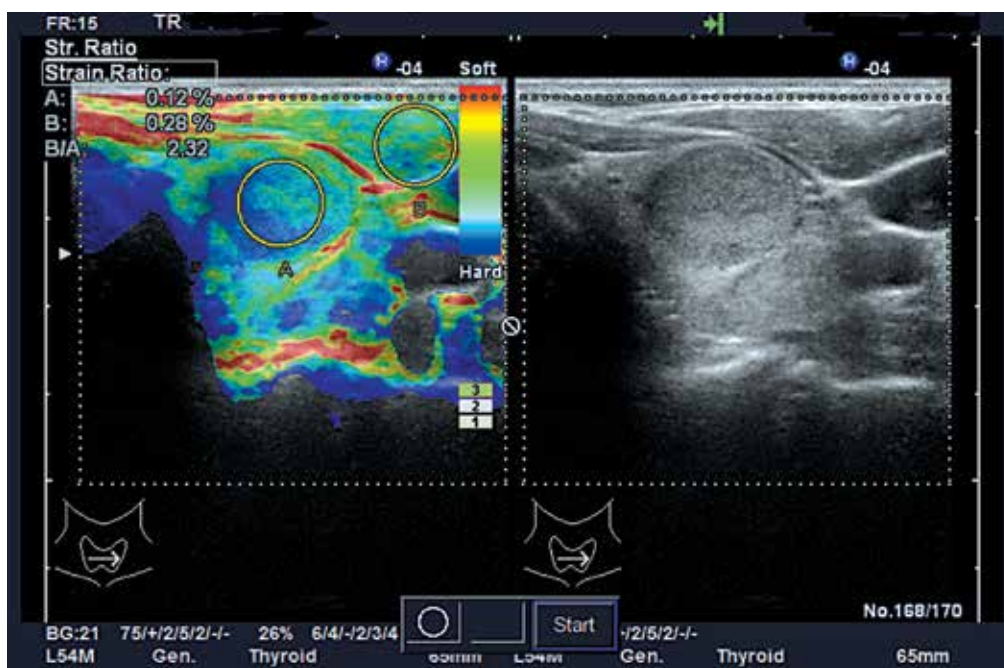


Рис. 1. Пациентка А., УКЭ щитовидной железы: заключительный диагноз — фолликулярная аденома щитовидной железы, ложноположительное заключение эластографии

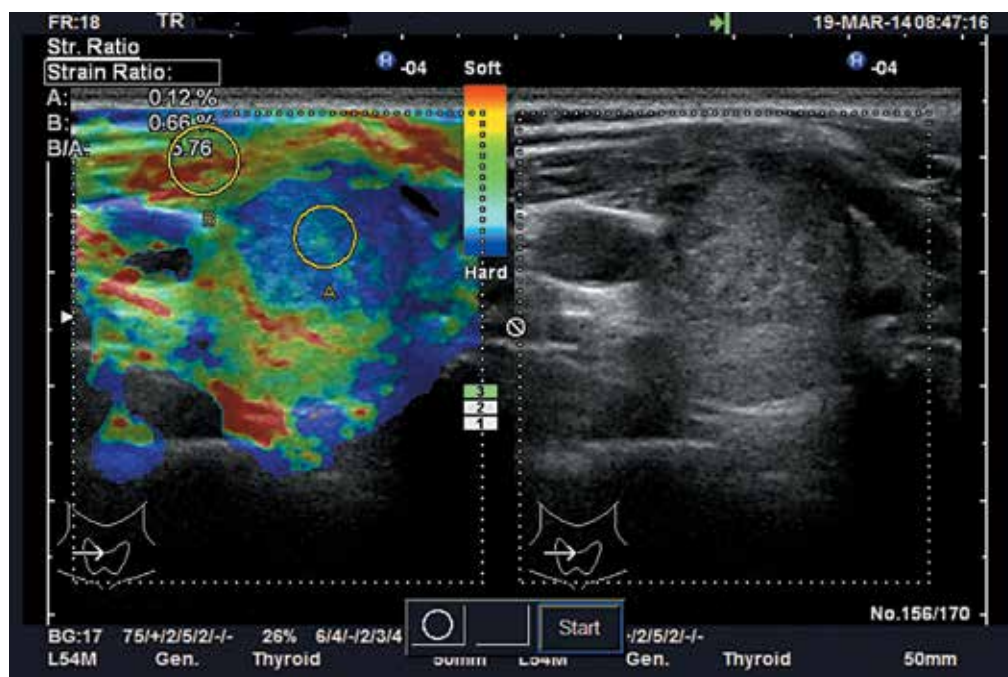


Рис. 2. Пациентка Б., УКЭ щитовидной железы: заключительный диагноз — папиллярная карцинома щитовидной железы, истинноположительное заключение эластографии

у пациентов 1-й группы был достоверно ниже, чем в группе РЩЖ, принимать во внимание данные нарушения представляется преждевременным и требующим дальнейшего исследования. В изученной литературе за исключением наших собственных публика-

ций [1, 11] нет данных о непосредственном влиянии избыточной массы тела на результаты УКЭ при узловых образованиях щитовидной железы.

Следует добавить, что уровень $SR > 3,0$ у больных РЩЖ встречался чаще, чем при доброкачественных

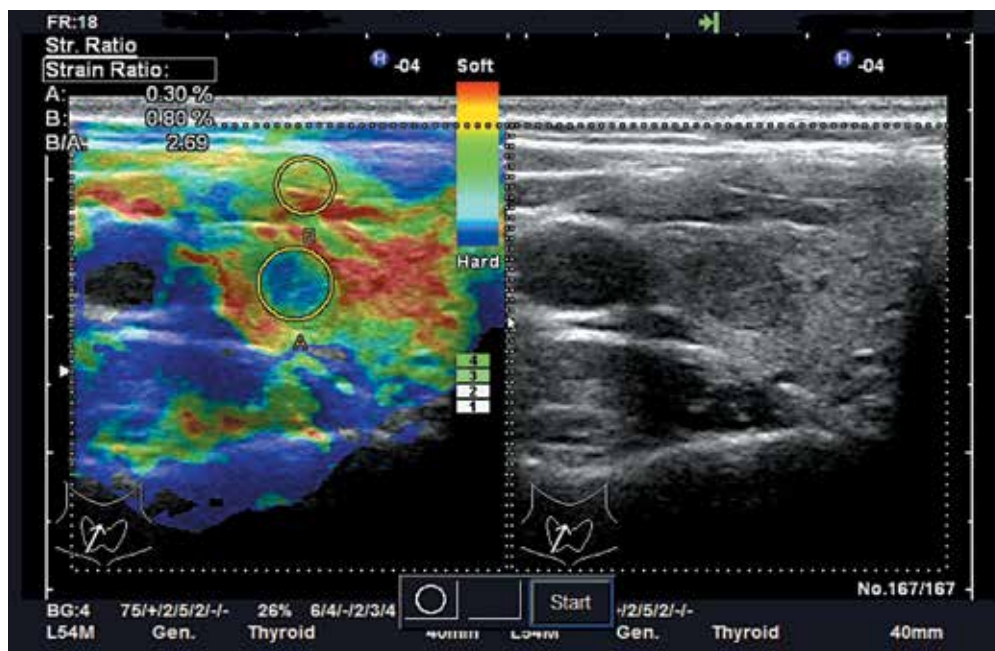


Рис. 3. Пациентка В., УКЭ щитовидной железы: заключительный диагноз — папиллярная карцинома щитовидной железы, ложноотрицательное заключение эластографии

Таблица 1. Количественная характеристика параметров, характеризующих больных и результаты их обследования, медиана (нижний и верхний квартили)

Показатель	Все пациенты, n = 128	1-я группа, n = 31	2-я группа, n = 97	U (p)
Возраст, годы	50,5 (34,5; 60,0)	45,0 (35,0; 60,0)	51,0 (34,0; 60,0)	1494,0 (< 0,96)
ИМТ, кг/м ²	26,3 (22,7; 30,2)	23,9 (21,0; 28,5)	27,5 (24,3; 30,9)	1040,0 (< 0,01)
SR, усл. ед.	3,4 (1,7; 7,0)	2,6 (1,3; 4,4)	3,8 (2,0; 7,96)	1151,5 (< 0,05)
Объем щитовидной железы, мл	12,5 (8,40; 17,70)	12,5 (8,78; 16,64)	12,4 (7,94; 18,04)	1397,0 (< 0,74)
Размер узла по результатам УЗИ, мм	18,0 (11,0; 29,0)	21,0 (15,0; 33,0)	17,0 (11,0; 27,5)	1152,5 (< 0,06)
Размер узла по результатам операции, мм	15,0 (9,0; 25,0)	20,0 (15,0; 30,0)	12,0 (8,0; 23,0)	946,5 (< 0,002)
ТТГ, мМЕд/мл	1,43 (0,90; 2,30)	1,07 (0,80; 2,31)	1,48 (0,95; 2,29)	1219,5 (< 0,12)
СвТ4, пмоль/л	15,3 (13,2; 17,4)	14,4 (12,9; 16,8)	15,5 (13,3; 17,8)	1183,0 (< 0,25)
ТГб, нг/мл	15,1 (4,6; 48,4)	22,7 (10,0; 48,4)	12,1 (4,2; 47,9)	933,0 (< 0,27)
Ат к ТГб, усл. ед.	35,9 (20,1; 86,8)	35,4 (16,0; 47,0)	35,9 (20,1; 97,6)	968,0 (< 0,43)
Глюкоза, моль/л	5,35 (5,0; 5,67)	5,29 (4,61; 6,20)	5,38 (5,05; 5,80)	1383,0 (< 0,62)

Примечание. U — критерий Манна—Уитни; 1-я группа — пациенты с доброкачественными образованиями щитовидной железы; 2-я группа — пациенты с высокодифференцированными карциномами щитовидной железы.

образованиях (65,0 % против 45,2 %; $\chi^2 = 3,06$; число степеней свободы $df = 1$; $p = 0,08$). В то же время значение показателя SR было достоверно выше в группе больных РЩЖ по сравнению с контрольной группой $U = 1151,5$; $p < 0,05$ (см. табл. 1). Полученные нами данные соответствуют информации, представленной в работе Y. Chong и соавт. [19] в отношении показателя SR и цветности узла, а также в публикациях, в которых

оспаривалось изолированное применение УКЭ для диагностики РЩЖ [5–7, 20, 21]. При оценке предсказательной способности уровня SR выявлено, что точность его составила 62,5 %, а чувствительность и специфичность — 64,9 и 54,8 % соответственно. Повысить специфичность данного показателя способно его сопоставление с результатами исследования уровня в крови глюкозы (до 64,7 %) и ТГб (до 70,0 %) (см. табл. 2).

Не выявлено существенного влияния на специфичность использования критерия SR при сочетании этого параметра с величиной ИМТ.

Выводы

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что компрессионная эластография в режиме реального времени обладает схожей с ТАБ диагностической точностью при выявлении РЩЖ. Специфичность УКЭ может быть увеличена путем сочетания ее результатов с данными ТАБ или эндокринологического обследования: дооперационным уровнем ТТГ, глюкозы и ИМТ, что представляется важным для продолжения этого направления исследований и понимания возможной роли учета гормонально-метаболических факторов в диагностическом процессе.

Таблица 2. Изменение специфичности УКЭ* при сочетании с гормонально-метаболическими параметрами

Гормонально-метаболические параметры	Специфичность при сочетании результатов УКЭ с величиной гормонально-метаболического параметра ниже медианы			
	все пациенты, n = 128		1-я группа, n = 31	
	цветность	SR	цветность	SR
ИМТ, кг/м ²	47,6	57,1	50,5	50,0
Глюкоза, моль/л	64,7	64,7	71,4**	64,3
ТТГ, мМЕд/мл	63,2	47,4	68,8**	56,3
ТГБ, нг/мл	50,0	70,0**	46,2	61,5

*Исходная специфичность УКЭ составляет 54,8 %. **Достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными результатами УКЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Костромина Е.В., Берштейн Л.М., Васильев Д.А. и др. Сопоставление результатов эластографии с гормонально-метаболическим статусом больных при диагностике новообразований щитовидной железы. Вопросы онкологии 2013;59(1):78–82. [Kostromina E.V., Berstein L.M., Vasiliev D.A. et al. Comparison of elastoscans results with the hormonal & metabolic status of patients at the diagnosis of growths of the thyroid gland. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2013;59(1):78–82. (In Russ.)].
2. Митьков В.В., Хуако С.А., Ампилогова Э.Р., Митькова М.Д. Оценка воспроизводимости результатов количественной ультразвуковой эластографии. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2011;2:115–20. [Mit'kov V.V., Huako S.A., Ampilogova E.R., Mit'kova M.D. Evaluation of the reproducibility of results of the quantitative ultrasonic elastography. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics 2011;2:115–20. (In Russ.)].
3. Frey H. Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. Radiologe 2003;43(10):850–5.
4. Ghajarzadeh M., Sodagari F., Shakiba M. Diagnostic accuracy of sonoelastography in detecting malignant thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 2014;202(4):W379–89.
5. Sun J., Cai J., Wang X. Real-time ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. J Ultrasound Med 2014;33(3):495–502.
6. Moon H.J., Sung J.M., Kim E.K. et al. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. Radiology 2012;262(3):1002–13.
7. Rivo-Vázquez Á., Rodriguez-Lorenzo Á., Rivo-Vázquez J.E. et al. The use of ultrasound elastography in the assessment of malignancy risk in thyroid nodules and multinodular goitres. Clin Endocrinol (Oxf) 2013;79(6):887–91.
8. Bojunga J., Herrmann E., Meyer G. et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. Thyroid 2010;20(10):1145–50.
9. Razavi S.A., Hadduck T.A., Sadigh G., Dwamena B.A. Comparative effectiveness of elastographic and B-mode ultrasound criteria for diagnostic discrimination of thyroid nodules: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 2013;200(6):1317–26.
10. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. Ultraschall Med 2013;34(3):238–53.
11. Васильев Д.А., Костромина Е.В., Раджабова З.А. и др. Пути улучшения диагностической значимости соноэластографии при дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2014;10(1):38–43. [Vasiliev D.A., Kostromina E.V., Rajabova Z.A. et al. Ways of improvement of the diagnostic value of sonoelastography at the differential diagnostics of palpable abnormalities of the thyroid gland. Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology 2014;10(1):38–43. (In Russ.)].
12. Hong Y., Liu X., Li Z. et al. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. J Ultrasound Med 2009;28(7):861–7.
13. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002. [Yunkero V.I., Grigoriov S.G. Mathematic and statistic processing of the medical research data. Saint-Petersburg: VMedA, 2002. (In Russ.)].
14. Wang C.C., Friedman L., Kennedy G.C. et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. Thyroid 2011;21(3):243–51.
15. McLeod D.S., Watters K.F., Carpenter A.D. et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(8):2682–92.
16. Mehrotra P., McQueen A., Kolla S. et al. Does elastography reduce the need for thyroid FNAs? Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78(6):942–9.
17. Rezzónico J.N., Rezzónico M., Pusiol E. et al. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. Metab Syndr Relat Disord 2009;7(4):375–80.
18. Rinaldi S., Lise M., Clavel-Chapelon F. et al. Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study. Int J Cancer 2012;131(6):E1004–14.
19. Chong Y., Shin J.H., Ko E.S., Han B.K. Ultrasonographic elastography of thyroid nodules: is adding strain ratio to colour mapping better? Clin Radiol 2013;68(12):1241–6.
20. Negro R., Valcavi R., Toulis K.A. Incidental thyroid cancer in toxic and nontoxic goiter: Is TSH associated with malignancy rate? Results of a meta-analysis. Endocr Pract 2013;19(2):212–8.
21. Russ G., Royer B., Bigorgne C. et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. Eur J Endocrinol 2013;168(5):649–55.

Оценка диагностической роли микроРНК в составе экзосом циркулирующей крови при раке щитовидной железы

Р.Б. Самсонов^{1,2}, В.С. Бурдаков³, Д.А. Ракитина¹, Р.А. Нажмудинов¹,
Д.А. Васильев¹, З.А. Раджабова¹, М.В. Филатов³, А.В. Малек^{1,3}

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

³Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» ФГБОУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова»; Россия, 188300, Ленинградская обл., Гатчина, Орлова роща

Контакты: Анастасия Валерьевна Малек anastasia@malek.com

Проблема дифференциальной диагностики рака щитовидной железы (РЩЖ) остается актуальной в связи с распространенностью бессимптомных узловых образований щитовидной железы и отсутствием методов их неинвазивной дифференциальной диагностики. Опухоли щитовидной железы делятся на доброкачественные и злокачественные, соотношение встречаемости оценивается как 9:1. Корректная и своевременная дифференциальная диагностика является основой правильного выбора лечебной тактики и, соответственно, определяет результаты лечения. В течение последних лет методы молекулярно-генетического анализа активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику, позволяя оптимизировать диагностический процесс. Анализ внутриклеточной и секретируемой (экзосомальной) фракций малых регуляторных РНК (микроРНК) является одним из наиболее перспективных методов диагностики онкологических заболеваний, включая РЩЖ. Стабильность внеклеточной микроРНК определяется связью с белками, липопротеинами или ее «упаковкой» в мембранные микровезикулы — экзосомы. Есть основания предполагать, что экзосомы со специфическим составом микроРНК являются результатом процесса активной и биологически значимой секреции, в то время как высвобождение других форм микроРНК сопровождается апоптотической или некротической гибелью клеток. Это определяет особую диагностическую ценность экзосомальной фракции циркулирующих микроРНК, которая может отражать наличие и клинически значимые свойства опухоли. В данной работе представлены методы и предварительные результаты собственных исследований по разработке нового метода диагностики и мониторинга РЩЖ, обсуждается современное состояние проблемы. Так, уровень экзосомальной микроРНК-21 отличает пациентов с фолликулярным РЩЖ, а уровень микроРНК-31 — больных с папиллярным РЩЖ от пациентов с доброкачественными узловыми образованиями. Реципрокные изменения концентрации микроРНК-21 и микроРНК-181a были определены при сравнении групп пациентов с папиллярным и фолликулярным РЩЖ.

Ключевые слова: щитовидная железа, узловой зоб, папиллярный рак, фолликулярный рак, микроРНК, экзосомы, маркер, дифференциальная диагностика, профиль экспрессии

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-45-49

Assessment of diagnostic potency of exosomal microRNA in circulating blood of patient with thyroid cancer

R.B. Samsonov^{1,2}, V.S. Burdakov³, D.A. Rakitina¹, R.A. Nazhmudinov¹,
Z.A. Radzhabova¹, D.A. Vasilyev¹, M.V. Filatov³, A.V. Malek^{1,3}

¹N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia;

²Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia;
70 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia;

³National Research Center "Kurchatov Institute", B.P. Konstantinov Saint Petersburg Institute of Nuclear Physics;
Orlov Roshcha, Gatchina, Leningrad Region, 188300, Russia

Diagnostics of thyroid cancer (TC) remains a challenging issue due to the high incidence of asymptomatic thyroid nodular pathologies and absence of non-invasive methods of their assessment. Thyroid tumors are classified as benign and malignant with incidence ration approximated as 9:1. Correct and timely differential diagnosis is the basis for correctly choosing a treatment policy and hence determines treatment results. Methods for molecular genetic analysis are being recently developed and introduced into clinical practice, enabling the diagnostic process to be optimized. Analysis of the intracellular and secreted (exosomal) fractions of small regulatory RNAs (microRNAs) is one of the most promising methods for the diagnosis of cancers, including TC.

The stability of extracellular microRNA is determined by bonds to proteins, lipoproteins, or its encapsulation into the membrane microvesicles — exosomes. There is reason for suggesting that exosomes with the specific composition of microRNA are a result of the process of active

and biologically important secretion while release of other microRNA forms accompanies apoptotic or necrotic cell death. This determines the special diagnostic value of the exosomal fraction of circulating microRNAs, which may reflect the presence and clinically relevant properties of a tumor. This paper discusses the state of the problem and presents methods and preliminary results of the studies conducted by the authors to develop a novel method for diagnosing and monitoring TC. Thus, level of plasma exosomal miR-21 was shown to distinguish patients with benign tumor and follicular CT, while miR-31 can help to distinguish patients with benign tumor and papillary TC. Moreover, reciprocal character of miR-21 and miR-181a concentration in plasma exosomes was detected by comparison of patient with papillary and follicular TC.

Key words: thyroid, nodular goiter, papillary cancer, follicular cancer, microRNA, exosomes, marker, differential diagnosis, expression profile

Введение

В течение последних лет тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) считается оптимальным методом диагностики узловых образований щитовидной железы, так как обеспечивает относительно высокие показатели чувствительности и специфичности (65–98 и 72–100 % соответственно) [1]. Существенным недостатком этого метода является высокий процент «неинформативных» исследований, когда в силу различных объективных причин не удается установить цитологический диагноз. По данным разных авторов, от 10 до 25 % проведенных ТАБ не дают клинически значимой информации [2, 3]. Кроме того, в ряде случаев даже при получении достаточного по качеству и количеству материала затруднена оценка степени злокачественности ткани узла, что может приводить к неоднозначной интерпретации и ошибкам в тактике лечения. Например, авторы исследования, проведенного на базе Institute of Head and Neck Studies and Education, University Hospital of Coventry, UK, пришли к выводу, что около 80 % пациентов, перенесших тиреоидэктомию, могли избежать этой операции и, соответственно, многих послеоперационных осложнений [4]. Поэтому разработка новых – вспомогательных или альтернативных – методов диагностики узловых образований щитовидной железы является актуальной и клинически востребованной задачей.

В нескольких недавних публикациях отечественных и зарубежных авторов был отчетливо продемонстрирован потенциал диагностических методов, основанных на анализе малых регуляторных РНК (микроРНК) ткани узлов щитовидной железы [5–7]. Было показано, например, что экспрессия некоторых микроРНК специфично повышается при малигнизации ткани узла [5, 6] или достоверно отличается при различных гистологических вариантах опухоли [8]. Кроме того, известно, что опухолевые клетки секретируют специфический набор микроРНК в составе мембранных везикул, так называемых экзосом. В течение последних нескольких лет специфические изменения состава экзосомальной микроРНК были показаны для диагностики многих онкологических заболеваний, включая рак молочной железы [9–13], предстательной железы [14, 15], колоректальный рак [16] и др. С учетом результатов этих работ, анализ состава микроРНК циркулирующих экзосом рассматривается как новый перспективный ме-

тод диагностики, прогнозирования и мониторинга терапии онкологических заболеваний [17].

К настоящему моменту в базе PubMed представлено более 200 публикаций, посвященных составу микроРНК в ткани рака щитовидной железы (РЩЖ), проведены исследования корреляций этого состава с различными гистологическими вариантами заболевания и клиническими параметрами, но работы о параллельных изменениях состава микроРНК циркулирующих экзосом отсутствуют.

Задачи исследования

- Обработка метода выделения экзосом из плазмы и получения экзосомальной микроРНК в достаточном для последующего анализа количестве.
- Обработка метода анализа уровня экспрессии микроРНК методом обратной транскрипции (ОТ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием различных вариантов реакции ОТ (микроРНК-специфичной и универсальной).
- Оценка изменений профиля экспрессии микроРНК в циркулирующих экзосомах, полученных до и после оперативного удаления папиллярного РЩЖ у небольшой группы пациентов, и выбор микроРНК-молекул – вероятных маркеров заболевания.
- Валидация диагностической значимости выбранных микроРНК на материале, полученном от большой группы пациентов с различными узловыми заболеваниями щитовидной железы.

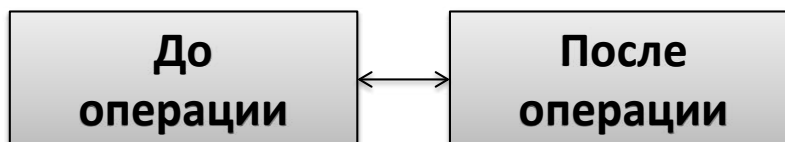
План исследования

План исследования, предполагающего 2 этапа, представлен на рис. 1.

На 1-м этапе был проведен анализ 84 раково-ассоциированных микроРНК в экзосомах 10 пациентов до и после операции. Предполагалось, что удаление опухоли приведет к снижению концентрации «опухолевых» экзосом в плазме, что отразится на профиле экзосомальных микроРНК и позволит отобрать вероятные маркерные молекулы.

На 2-м этапе была проведена количественная оценка маркерных микроРНК в экзосомах, выделенных из плазмы 50 пациентов с различными узловыми заболеваниями щитовидной железы, включая аденому

1. Скрининг 84 микроРНК (10 пациентов)



2. Валидация 14 микроРНК (50 пациентов)

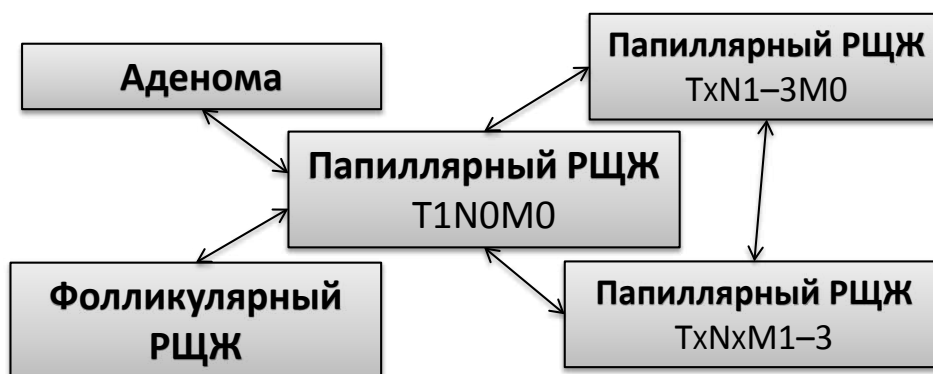


Рис. 1. Схема исследования

($n = 8$), фолликулярный ($n = 8$), локальный ($n = 10$), местно-распространенный ($n = 10$) и метастатический ($n = 14$) РЩЖ.

Методология

1. Выделение экзосом из плазмы методом ультрацентрифугирования [18]. Выделение тотальной РНК с использованием spin-колонок производства компании БиоСилика (Россия, г. Новосибирск).

2. Профайлинг микроРНК с помощью ОТ-ПЦР-наборов (Cancer Focus microRNA (miRNA) PCR Panels) производства компании Exiqon (Дания).

3. Анализ «маркерных» микроРНК с помощью ОТ-ПЦР-систем, разработанных и предоставленных для тестирования в рамках программы сотрудничества компанией Вектор-Бест (Россия, г. Новосибирск).

Результаты

Для нескольких микроРНК показано снижение уровня экспрессии в экзосомах пациентов с папиллярным РЩЖ до и после операции (рис. 2, выделено зеленым). Пример такого снижения уровня экзосомальной фракции микроРНК-126 (miR-126-3p) представлен на рис. 3. Для представления изменений различной интенсивности использована логарифмическая шкала (Ln), на рис. 3 также обозначена кратность снижения концентрации микроРНК-126 после операции.

Описанные результаты были получены с помощью реакции так называемой «универсальной ОТ», которая предполагает одновременное и равновероятное транскрибирование всех молекул микроРНК, присутствующих в исследуемом образце. Такой подход оптимален в случае параллельного анализа многих микроРНК в ограниченном количестве материала (скрининг). Чувствительность анализа может быть повышена путем проведения микроРНК-специфичной ОТ, но такой метод может быть использован для исследования ограниченного количества молекул микроРНК (валидация). Первый этап данного исследования был проведен с помощью универсальной ОТ и ПЦР в режиме реального времени с использованием реагентов компании Exiqon (Дания). Для 2-го этапа был выбран метод микроРНК-специфичной ОТ-ПЦР. Дизайн олигонуклеотидов и подбор условий для ОТ-ПЦР-анализа выбранных микроРНК был проведен специалистами компании Вектор-Бест (Россия, г. Новосибирск). Для нескольких образцов выполнили прямое сравнение результатов, полученных 2 разными методами. Пример, представленный на рис. 4, демонстрирует различие абсолютных значений, но схожие соотношения уровней экспрессии нескольких микроРНК. Причем некоторые микроРНК детектировались только методом микроРНК-специфичной ОТ-ПЦР, что подтверждает его более высокую чувствительность. Наблюдаемая

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	let-7a-5p	let-7b-5p	let-7c	let-7d-5p	UniSp2C	UniSp3 IPCC	let-7g-5p	let-7i-5p	1	100-5p	let-7f-5p	101-3p
B	103a-3p	106a-5p	106b-5p	107	UniSp4C	UniSp6 CPC	125b-5p	126-3p	130a-3p	132-3p	10b-5p	133a
C	141-3p	143-3p	145-5p	146a-5p	UniSp5C	UniSp3 IPCC	150-5p	155-5p	15a-5p	15b-5p	149-3p	16-5p
D	17-5p	181a-5p	181b-5p	182-5p	39-3pC	UniSp3 IPCC	186-5p	18a-5p	191-5p	192-5p	148a-3p	194-5p
E	195-5p	196a-5p	19a-3p	19b-3p	200a-3p	200b-3p	200c-3p	202-3p	10a-5p	205-5p	206	20a-5p
F	20b-5p	21-5p	210	214-3p	215	SNORD3 8B	22-3p	221-3p	222-3p	223-3p	U6 snRNA	23a-3p
G	23b-3p	24-3p	25-3p	26a-5p	26b-5p	27a-3p	27b-3p	29a-3p	29b-3p	29c-3p	30b-5p	30c-5p
H	30d-5p	31-5p	34a-5p	SNORD4 9A	423-5p	7-5p	9-5p	let-7e-5p	92b-3p	93-5p	99a-5p	Blank (H2O)

Рис. 2. Дизайн 96-луночного планшета «Cancer Focus microRNA PCR Panel» (Exiqon) и микроРНК, количество которых в экзосомах плазмы снизилось после операции

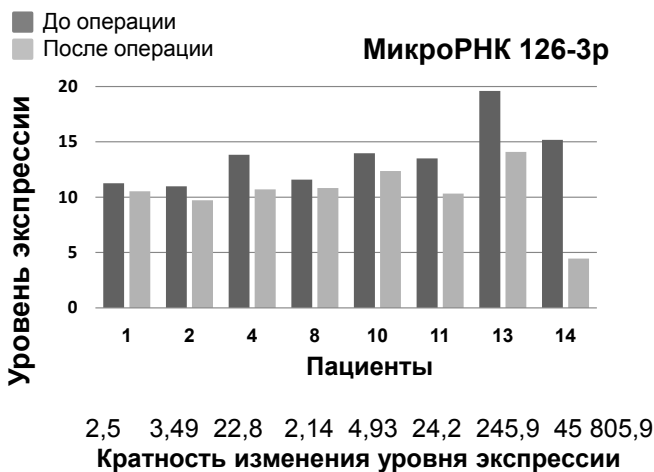


Рис. 3. Пример изменения уровня экспрессии микроРНК 126-3p в экзосомах 8 пациентов с папиллярным РЩЖ до и после операции. Для демонстрации изменений большой амплитуды использована логарифмическая шкала (LN)

воспроизводимость результатов была признана удовлетворительной, и 2-й этап работы был проведен с помощью только микроРНК-специфичной ОТ-ПЦР.

Количественный анализ 14 выбранных потенциально маркерных молекул был проведен в образцах, полученных от пациентов с различными стадиями папиллярного РЩЖ, фолликулярным РЩЖ и доброкачественными узловыми образованиями. Так, сравнение групп пациентов с различными стадиями папиллярного РЩЖ не выявило закономерных изменений концентрации ни одной из 14 анализируемых ми-

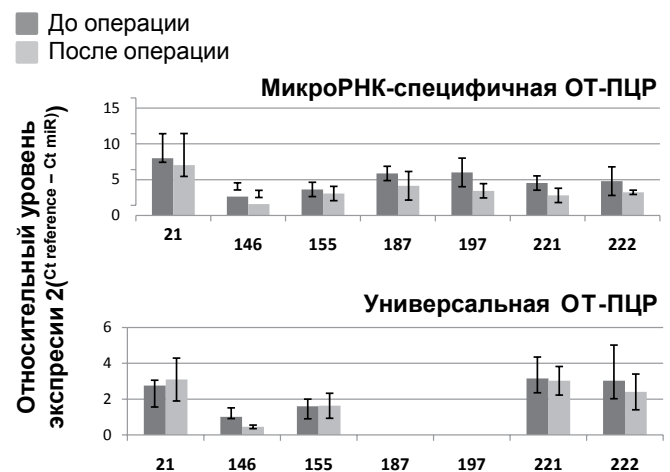


Рис. 4. Сравнение методов анализа: концентрация 7 молекул микроРНК была оценена в образцах, полученных от пациента до и после тиреоэктоми. Показаны усредненные результаты 3 измерений и стандартные отклонения

кроРНК. Сравнение пациентов с папиллярным РЩЖ и аденомой показало статистически значимое повышение концентрации микроРНК-31 в экзосомальной фракции циркулирующих микроРНК (рис. 5). Фолликулярный РЩЖ отличается от аденомы повышенным уровнем микроРНК-21 (см. рис. 5). Наиболее интересные результаты получены при сравнении пациентов с различными вариантами высокодифференцированного РЩЖ. Так, при прямом сравнении концентрация микроРНК-21 статистически достоверно выше у пациентов с фолликулярным РЩЖ, а микроРНК-181a —

у больных папиллярным РЩЖ. Такой реципрокный характер представленности 2 микроРНК в экзосомах плазмы пациентов с различными формами РЩЖ может определить возможность их непосредственного сравнения в 1 образце и получения клинически значимой информации.

Дальнейшие исследования, основанные на материале большего числа пациентов, необходимы для валидации полученных результатов и создания новых тест-систем для дифференциальной диагностики РЩЖ.

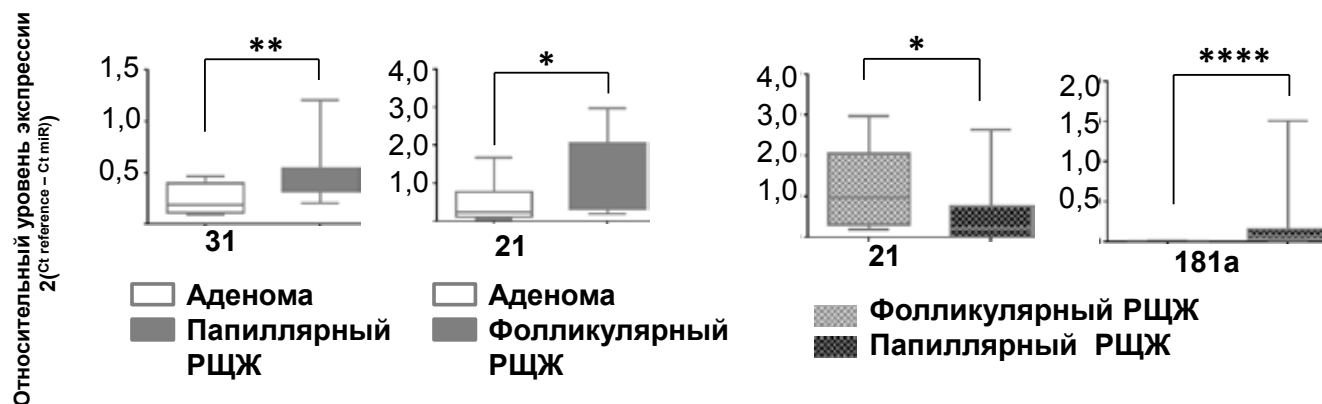


Рис. 5. Различия в концентрации экзосомальной микроРНК в плазме пациентов с различными вариантами узловых заболеваний щитовидной железы. Статистическая значимость оценена с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$; *** $p < 0,0005$; **** $p > 0,00005$

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gharib H., Papina E., Paschke R. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12(1):63–102.
- Kato M.A., Fahey T.J. 3rd. Molecular markers in thyroid cancer diagnostics. *Surg Clin North Am* 2009;89(5):1139–55.
- Wang C.C., Friedman L., Kennedy G.C. et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid* 2011;21(3):243–51.
- Mehanna H.M., Jain A., Morton R.P. et al. Investigating the thyroid nodule. *BMJ* 2009;338:b733.
- Keutgen X.M., Filicori F., Crowley M.J. et al. A panel of four miRNAs accurately differentiates malignant from benign indeterminate thyroid lesions on fine needle aspiration. *Clin Cancer Res* 2012;18(7):2032–8.
- Zhang Y., Zhong Q., Chen X. et al. Diagnostic value of microRNAs in discriminating malignant thyroid nodules from benign ones on fine-needle aspiration samples. *Tumour Biol* 2014;35(9):9343–53.
- Колесников Н.Н., Титов С.Е., Веряскина Ю.А. МикроРНК, эволюция и рак. *Цитология* 2013;55(3):159–64. [Kolesnikov N.N., Titov S.E., Ver'yaskina Yu.A. MicroRNAs, evolutions and cancer. *Tsitologiya = Cytology* 2013;55(3):159–64. (In Russ.)].
- Nikiforova M.N., Tseng G.C., Steward D. et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1600–8.
- Guzman N., Agarwal K., Asthagiri D. et al. Breast Cancer-Specific miR Signature Unique to Extracellular Vesicles Includes "microRNA-like" tRNA Fragments. *Mol Cancer Res* 2015;13(5):891–901.
- Fong M.Y., Zhou W., Liu L. et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol* 2015;17(2):183–94.
- Singh R., Pochampally R., Watabe K. et al. Exosome-mediated transfer of miR-10b promotes cell invasion in breast cancer. *Mol Cancer* 2014;13:256.
- Cereghetti D.M., Lee P.P. Tumor-Derived Exosomes Contain microRNAs with Immunological Function: Implications for a Novel Immunosuppression Mechanism. *Microna* 2014;2(3):194–204.
- Wei Y., Lai X., Yu S. et al. Exosomal miR-221/222 enhances tamoxifen resistance in recipient ER-positive breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):423–31.
- Huang X., Yuan T., Liang M. et al. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(1):33–41.
- Kim J., Morley S., Le M. et al. Enhanced shedding of extracellular vesicles from amoeboid prostate cancer cells: potential effects on the tumor microenvironment. *Cancer Biol Ther* 2014;15(4):409–18.
- Ogata-Kawata H., Izumiya M., Kurioka D. et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One* 2014;9(4):e92921.
- Sato-Kuwabara Y., Melo S.A., Soares F.A., Calin G.A. The fusion of two worlds: non-coding RNAs and extracellular vesicles—diagnostic and therapeutic implications (Review). *Int J Oncol* 2015;46(1):17–27.
- Shtam T.A., Kovalev R.A., Varfolomeeva E.Y. et al. Exosomes are natural carriers of exogenous siRNA to human cells *in vitro*. *Cell Commun Signal* 2013;11:88.

Примитивная нейроэктодермальная опухоль скулоорбитального комплекса: редкая локализация и пути хирургической реконструкции области

Ч.Р. Рагимов¹, И.М. Фарзалиев¹, А.А. Ахундов², Ш.Ш. Османов³, Т.Ю. Наджафова¹, Е.А. Гасанов⁴

¹Кафедра хирургии полости рта и челюстно-лицевой области Азербайджанского медицинского университета;

Азербайджанская Республика, AZ1022, Баку, ул. Бакиханова, 23;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

³Национальный онкологический центр; Азербайджанская Республика, AZ1011, Баку, ул. Х. Зердаби, 79в

⁴Республиканский госпиталь Министерства внутренних дел Азербайджана им. Г. Алиева;

Азербайджанская Республика, AZ1106, Баку, просп. З. Бунядова, 36

Контакты: Чингиз Рагим оглы Рагимов chinrahim@hotmail.com

Примитивная нейроэктодермальная опухоль в скулоорбитальной области — редкое новообразование в области головы и шеи. В связи с необходимостью широкого радикального иссечения первичной опухоли возникают серьезные функциональные и косметические нарушения, существенно отражающиеся на качестве жизни пациентов. Восстановление данной области из-за особенности рельефа костных структур является одной из сложных проблем реконструктивной хирургии. В статье описывается клинический случай локализации примитивной нейроэктодермальной опухоли в скулоорбитальном комплексе и метод реконструкции пострезекционного дефекта с полным восстановлением функции органа зрения и эстетических параметров лица.

Ключевые слова: примитивная нейроэктодермальная опухоль, скулоорбитальный комплекс, первичная реконструкция, недифференцированная опухоль, хирургический дефект

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-50-54

Primitive neuroectodermal tumor of the zygomaticoorbital complex: a rare location and ways of surgical repair of the area

Ch.R. Ragimov¹, I.M. Farzaliev¹, A.A. Akhundov², Sh.Sh. Osmanov³, T. Yu. Nadzhafova¹, E.A. Gasanov⁴

¹Oral and Maxillofacial Surgery Department, Azerbaijan Medical University; 23 Bakikhanov St., Baku, Republic of Azerbaijan, AZ1022;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

³National Cancer Center; 79v Kh. Zerdabi St., Baku, Republic of Azerbaijan, AZ1011

⁴H. Aliyev Republican Hospital, Ministry of Internal Affairs of Azerbaijan; 36 Z. Buniyadova prosp., Baku, AZ 1106, Republic of Azerbaijan

Primitive neuroectodermal tumor in the zygomaticoorbital region is a rare neoplasm of the head and neck. Due to the necessity for wide radical excision of a primary tumor, there may be serious functional and cosmetic disorders that substantially affect quality of life in patients. Restoration of this region is one of the challenges of reconstructive surgery because of the specific features of the relief of bone structures. The paper describes a clinical case of the site of primitive neuroectodermal tumor in the zygomaticoorbital complex and a method for repairing postresectional defect and completely recovering the function of the organ of vision and aesthetic parameters of the face.

Key words: primitive neuroectodermal tumor, zygomaticoorbital complex, primary repair, undifferentiated tumor, surgical defect

Введение

Саркома, впервые описанная Д. Юингом в 1921 г. и названная в его честь, относится к недифференцированным опухолям нейроэктодермального происхождения [1–3]. В последнее время в данную группу стали включать и примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО), которые чаще встречаются у мальчиков в детском возрасте [4]. Обычно поражается плечевая кость (12–16 %) [5], реже — позвоночник, ключица, кости свода черепа (10–13 %) и только в 3 % случаев ПНЭО локализуется в области головы и шеи [6]. В доступной литературе мы обнаружили всего несколько

случаев описания локализации ПНЭО в скулоорбитальной области. Радикализм в хирургической тактике при лечении данного контингента больных требует широкого иссечения тканей, что может привести к серьезным функциональным и эстетическим нарушениям. В нашей статье предлагается оригинальный способ хирургической реконструкции после удаления ПНЭО в скулоорбитальной области.

Клиническое наблюдение

Больной А.Е., 18 лет, обратился с жалобами на болезненную припухлость в правой скуловой области.

Из анамнеза: 5–6 мес назад появились первые признаки заболевания, со временем отмечалось постепенное увеличение припухлости. Клинически: неподвижная болезненная припухлость в правой скуловой области размером 3×4 см, кожа над припухлостью не изменена, собирается в складку (рис. 1).

В полости рта патологии не отмечалось. Компьютерная томография (КТ) с 3D-реконструкцией выявила наличие образования в правой скуловой кости с частичной резорбцией и деформацией, распространяющееся в правую гайморовую пазуху (рис. 2).

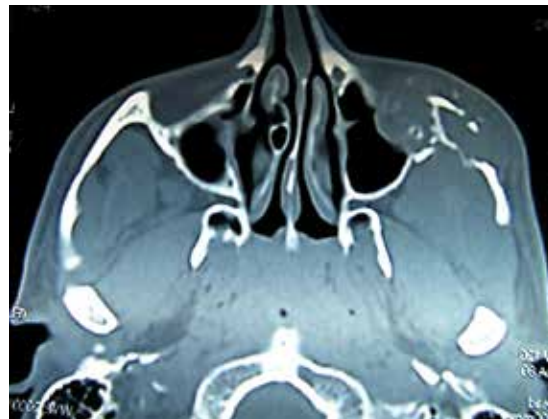
Хирургическим доступом по Муру после скелетизации передней стенки верхней челюсти и визуализации опухоли проведена остеотомия скулочелюстного, скулолобного и скуловисочного швов и удаление опухоли en-bloc (рис. 3).

Образовавшийся после удаления опухоли дефект охватывал тело скуловой кости, дно и латеральную стенку орбиты, лобный отросток скуловой кости, скуловой контрфорс и переднюю стенку гайморовой пазухи. Для восполнения утраченных тканей был выбран метод реконструкции с использованием титанового сетчатого экрана (Synthes, Швейцария). Сетчатая титановая пластина была изогнута в соответствии с контурами резецированного участка с выходом на неповрежденные кости лицевого скелета для фиксации имплантата (рис. 4). Сетчатый экран фиксировался при помощи винтов диаметром 1,5 мм; кожно-мышечный лоскут был уложен на место и ушит.

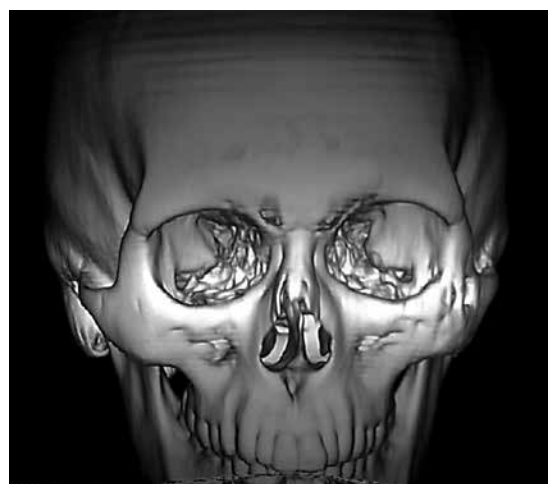
Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое послеоперационное исследование выявило наличие ПНЭО. Микроскопическое исследование срезов показало наличие поперечно-полосатой мышечной ткани



Рис. 1. Внешний вид больного: отмечается припухлость в правой скуловой области



а



б

Рис. 2. Предоперационное рентгенологическое исследование: а — на аксиальных срезах отмечается деструкция тела скуловой кости, передней стенки гайморовой пазухи; б — 3D-реконструкция: деструкция и деформация скуловой кости

и элементов опухоли, состоящих из диффузно пролиферирующийся неопластических клеток, с круглыми и овальными ядрами, бледными нуклеолями, скудной цитоплазмой и областями митоза. Клетки располагаются в виде плотной сети. Отмечаются обширные зоны некроза и грубого фиброза. Опухолевые клетки интенсивно окрашивались CD99. Иммуногистохимическое окрашивание S100, CD3, CD45Ro, HMB45, актином, десмином, Ета, панцитокертином, синаптофизинном, GFAP, CD45, CD20, CD79a оказалось негативным (рис. 5).

После гистологической верификации пациенту были выполнены курсы лучевой и химиотерапии по принятым схемам (согласно протоколу CWS-96 для группы высокого риска). Через 5 лет после операции при контрольном обследовании признаков рецидива и метастазирования опухоли не отмечалось. Наблюдался удовлетворительные эстетический и функциональный результаты реконструкции (рис. 6).

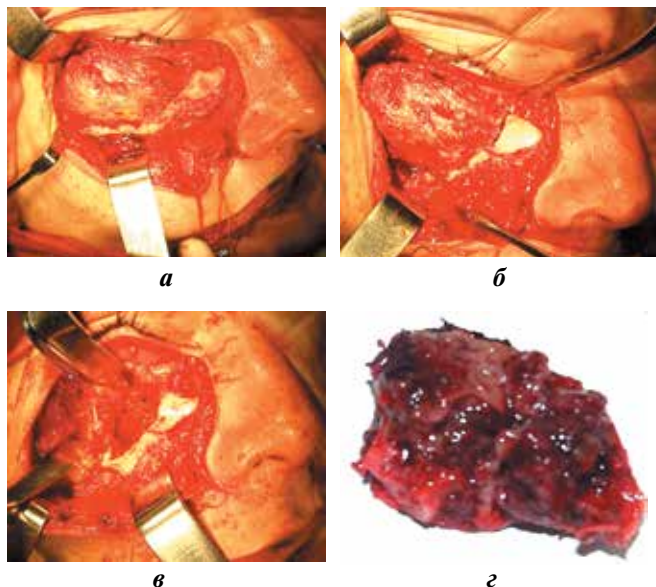


Рис. 3. Хирургическое вмешательство: а — скелетизация скуловой кости и передней стенки гайморовой пазухи; б — проведение остеотомии резецируемого участка; в — образовавшийся дефект; г — удаленная опухоль

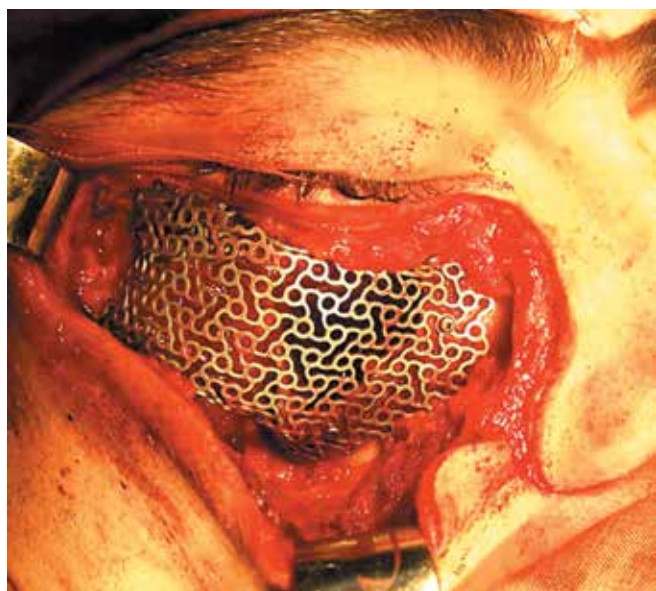


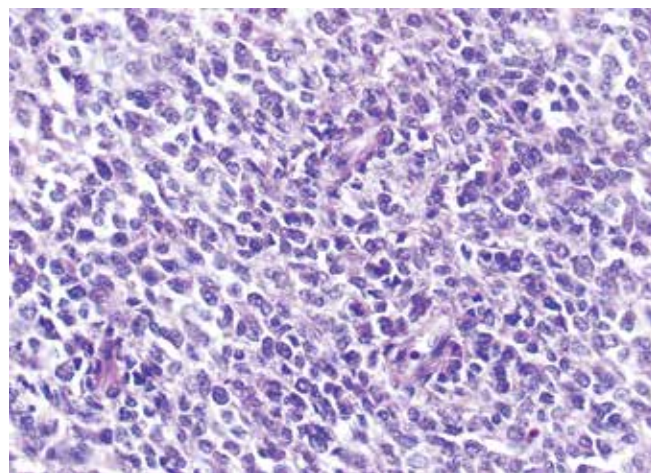
Рис. 4. Реконструкция утраченных тканей сетчатым экраном

Послеоперационное КТ-исследование с 3D-реконструкцией показало симметричность восстановленной области относительно неповрежденной стороны (рис. 7), а также адекватную пневматизацию гайморовой пазухи на стороне поражения и контуров нижней стенки глазницы (рис. 8).

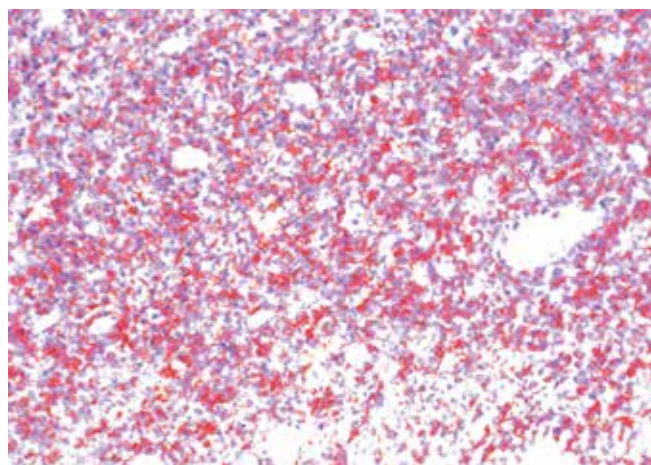
Обсуждение

ПНЭО встречаются в области головы и шеи только в 3 % случаев [1, 3]. При этом поражаются в основном

кости верхней и нижней челюсти. Локализация опухоли в скуловой области описано лишь в 5 клинических случаях [7]. И только в одном наблюдении приводятся



а



б

Рис. 5. Микроскопическое исследование: а — окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$; б — интенсивная окраска CD99, $\times 200$



Рис. 6. Внешний вид пациента через 5 лет после удаления опухоли: отмечается симметричность лица, анатомичность контуров скуловой области

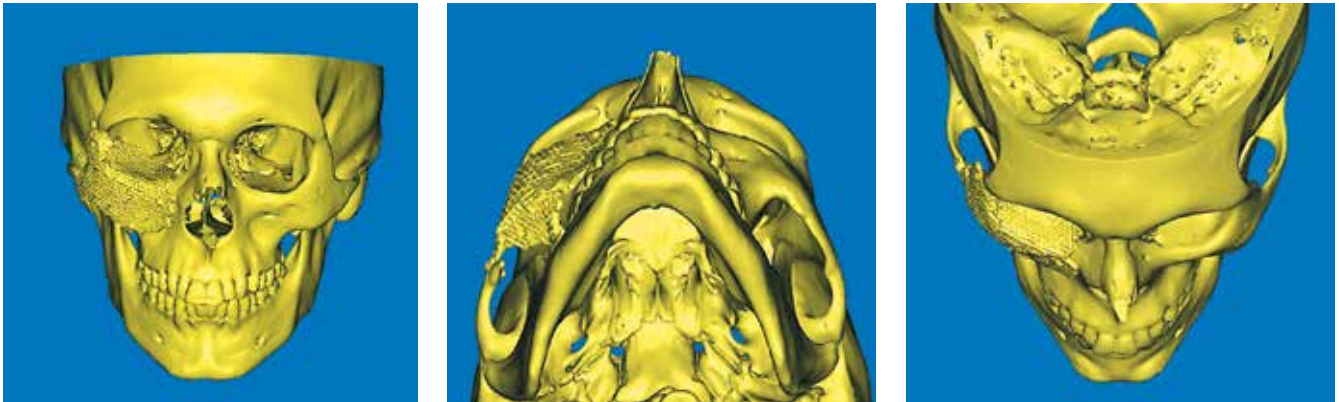


Рис. 7. Послеоперационное КТ-исследование с 3D-реконструкцией: отмечается симметрия и анатомичность скулоорбитальной области

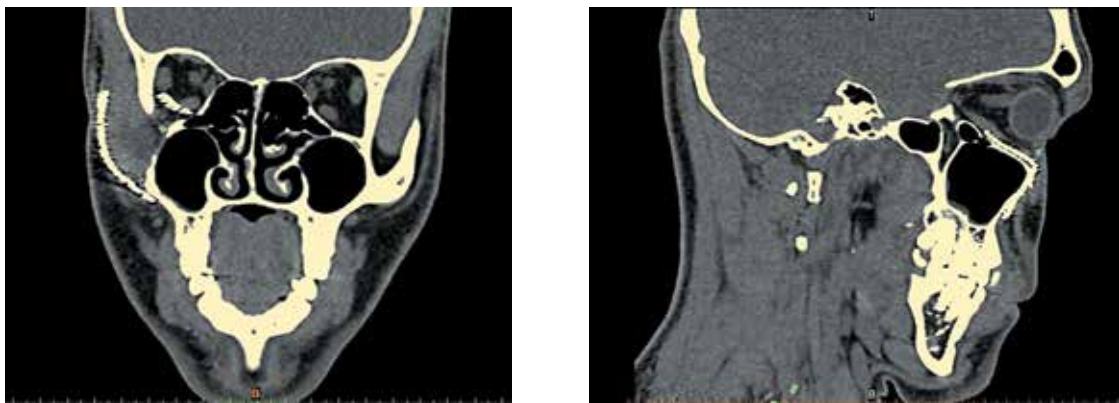


Рис. 8. Послеоперационное КТ-исследование: отмечается адекватность пневматизации гайморовой пазухи и нижней стенки глазницы

сведения об одновременном поражении скуловой кости, верхней челюсти, глазницы и гайморовой пазухи [7]. После удаления опухоли образовавшийся дефект был восполнен съемной ортопедической конструкцией: протезом-обтуратором.

В нашей работе представляется оригинальный метод хирургической реконструкции с восстановлением эстетики и функции данной области без использования какой-либо дополнительной ортопедической конструкции.

Реконструкция скулоорбитального комплекса является сложной задачей, что объясняется сложностью рельефа данной области. Применение легко изгибаемого сетчатого титанового экрана позволяет интраоперационно по форме дефекта одновременно восстановить тело скуловой кости, переднюю стенку гайморовой пазухи, лобный отросток скуловой кости, а также нижнюю стенку глазницы. При этом динамичный сетчатый экран позволяет воссоздать выпукло-вогнутые контуры кости в соответствии с рельефом этой области. Одномоментная реконструкция значительно улучшает качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде и позволяет своевременно начать лучевую и химиотерапию.

Альтернативой данному способу одномоментной реконструкции является применение свободных реваскуляризированных лоскутов, но при этом возрастает время хирургического вмешательства и реабилитации. На послеоперационный результат также влияет объем пересаженной ткани, что при больших дефектах делает операции с использованием свободных реваскуляризированных лоскутов менее предсказуемыми.

Заключение

Быстрое медицинское прототипирование позволяет изготавливать индивидуализированные имплантаты или хирургические шаблоны, значительно улучшающие результаты лечения [8–10]. Однако данная технология является дорогостоящей и занимает много времени, что ограничивает ее клиническое применение. Выполнение же только виртуального моделирования ограничено выпукло-вогнутой структурой данной области. Таким образом, следует заключить, что дальнейшая разработка методов предоперационного виртуального планирования позволит в значительной степени улучшить результаты хирургической реконструкции скулоорбитальной области и сделать данный метод широко применимым в клинической практике.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Mennie J.C., Reid R., Cowie F., Hilmi O. Ewing's sarcoma of the zygomatic arch presenting in a 69-year old: an unusual case report. *Case Rep Otolaryngol* 2011;2011:484976.
2. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proceedings of the New York Pathological Society*, 1921:17–24. *Clin Orthop Relat Res* 2006;450:25–7.
3. Shah N., Roychoudhury A., Sarkar C. Primitive neuroectodermal tumor of maxilla in an adult. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80(6):683–6.
4. Sun G., Li Z., Li J., Wang C. Peripheral primitive neuroectodermal tumour of the maxilla. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45(3):226–7.
5. Cotterill S.J., Ahrens S., Paulussen M. et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3108–14.
6. Jia Y.L., Bishwo P.S., Nie X., Zhang H.D. A maxillary sinus tumor in an adolescent girl. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2012;114(6):683–8.
7. El-Khayat B., Eley K.A., Shah K.A., Watt-Smith S.R. Ewings sarcoma of the zygoma reconstructed with a gold prosthesis: a rare tumor and unique reconstruction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(1):e5–10.
8. Benazzi S., Senck S. Comparing 3-dimensional virtual methods for reconstruction in craniomaxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(4):1184–94.
9. Xia J.J., Gateno J., Teichgraber J.F. A new paradigm for complex midface reconstruction: a reversed approach. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(3):693–703.
10. Herlin C., Koppe M., Béziat J.L., Gleizal A. Rapid prototyping in craniofacial surgery: using a positioning guide after zygomatic osteotomy – a case report. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39(5):376–9.

Успешное лечение распространенного рака носоглотки с метастатическим поражением костного мозга (клиническое наблюдение)

З.А. Раджабова¹, Е.В. Ткаченко¹, И.А. Морозов², Д.А. Ракитина¹, Р.А. Нажмудинов¹

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680042, Хабаровск, Воронежское шоссе, 164

Контакты: Елена Викторовна Ткаченко elenatkachen@yandex.ru

Несмотря на низкую частоту встречаемости опухолей носоглотки, лечение пациентов с этой патологией остается важным и сложным вопросом. К факторам риска заболеваемости относят курение и злоупотребление алкоголем. Около 60 % случаев рака носоглотки выявляются на III–IV стадиях ввиду скрытого течения на начальных этапах заболевания. Диагностика его затруднена из-за особенностей анатомического расположения носоглотки, а также из-за ошибок врачей. Химиотерапия дает возможность облегчить страдания пациентов и значительно улучшить их качество жизни. Основным методом лечения при местно-распространенных формах является химиолучевая терапия. В настоящее время выбор химиопрепаратов невелик, поэтому данные об успешном лечении особенно ценны. Эффективность терапии зависит от общего состояния пациента и сопутствующей патологии. Частота осложнений после проведения химиотерапии высока. У некоторых больных существует риск развития фебрильной нейтропении. К факторам риска относят: курение, злоупотребление алкоголем, возраст старше 65 лет, неполноценное питание, предшествующую агрессивную химиотерапию, наличие открытых ран, хроническую обструктивную болезнь легких, низкий уровень гемоглобина. Необходимо тщательно контролировать клинические анализы крови, купировать проявления мукозита, выполнять оценку эффекта от проводимого лечения после каждого четного цикла, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, а также спиральную компьютерную томографию головы и шеи. При отсутствии противопоказаний к лучевой терапии необходимо рассмотреть данный метод на этапе планирования лечения. Эффективность проводимого химиолучевого лечения у пациентов с раком носоглотки выше, чем при использовании только химиотерапии.

Ключевые слова: рак носоглотки, рецидив, плоскоклеточный рак носоглотки, химиотерапия, показатели крови, осложнения от химиотерапии, компьютерная томография органов грудной клетки, компьютерная томография органов брюшной полости, остеосцинтиграфия, спиральная компьютерная томография головы и шеи

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-55-57

Successful treatment for disseminated nasopharyngeal cancer with bone marrow metastases: a clinical case

Z.A. Radzhabova¹, E.V. Tkachenko¹, I.A. Morozov², D.A. Rakitina¹, R.A. Nazhmudinov¹

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;

68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia;

²Territorial Clinical Cancer Center; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk, 680042, Russia

Despite the low incidence of nasopharyngeal tumors, the treatment of patients with this disease remains an important and intricate issue. Its risk factors include smoking and alcoholism. About 60% of nasopharyngeal cancer cases are detected at Stages III–IV due to the fact that the early disease stages are latent. The diagnosis of the disease is difficult because of the specific features of the anatomy of the nasopharynx and physicians' errors. Chemotherapy can relieve pain in patients and considerably improve their quality of life. Chemoradiation therapy is a main treatment option for locally advanced forms. The now range of choice of chemopreparations is narrow so data on successful chemotherapy are particularly valuable. The effectiveness of therapy depends on a patient's general health state and comorbid condition. The frequency of complications after chemotherapy is high. Some patients are at risk for febrile neutropenia. The risk factors include over 65 years of age; hyponutrition; previous aggressive chemotherapy; the presence of open wounds; chronic obstructive pulmonary disease; and low hemoglobin levels. It is necessary to thoroughly control clinical blood tests, to alleviate the manifestations of mucositis, to evaluate the effect of performed therapy after each even cycle, and to perform computed tomography of the chest and abdomen and spiral computed tomography of the head and neck. In the absence of contraindications to radiotherapy, this technique should be considered during treatment planning. In patients with nasopharyngeal cancer, the efficiency of performed chemoradiation treatment is higher than that of chemotherapy only.

Key words: nasopharyngeal cancer, recurrence, nasopharyngeal squamous cell carcinoma, chemotherapy, cisplatin, docetaxel, blood indicators, chemotherapy complications, chest computed tomography, abdominal computed tomography, osteoscintigraphy, spiral computed tomography of the head and neck

Каждый больной уникален, и почти никогда не бывает так, чтобы течение болезни было «среднестатистическим» или известным наперед.

Сложность и непредсказуемость онкологических болезней делают их лечение высоким искусством, требующим взвешенного использования знаний, опыта и здравого смысла.

Д. Касчиато

Введение

Среди больных с опухолями органов головы и шеи рак носоглотки составляет около 1 %. В России данное заболевание встречается у 0,17 % мужчин и 0,07 % женщин из общего числа онкологических больных (в основном старше 40 лет) [1, 2]. К факторам риска возникновения заболевания относят курение и злоупотребление алкоголем [2–5]. Около 60 % случаев рака носоглотки выявляют на III–IV стадиях ввиду скрытого течения на начальных этапах заболевания. Клиническая картина обусловлена исходной локализацией и направлением роста опухоли [2–4]. Носоглотка расположена кзади от носовой полости и кверху от мягкого неба, стенки ее неподвижны. Свод образован клиновидной костью и частью затылочной кости, кпереди через хоаны носоглотка сообщается с полостью носа. На боковых стенках расположены глоточные отверстия слуховой трубы. Основным методом лечения рака носоглотки при местно-распространенных формах является химиолучевая терапия [2, 5, 6].

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 24 года, в декабре 2013 г. обратилась для консультации в отделение опухолей головы и шеи ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова». Из анамнеза известно, что в мае 2010 г. с жалобами на двоение в глазах, увеличение лимфатических узлов шеи с обеих сторон обследовалась в КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» в г. Хабаровске. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлено новообразование в области носоглотки до 2,0 см в диаметре, поражение лимфатических узлов шеи. По данным гистологического исследования верифицирован плоскоклеточный неороговевающий рак (сентябрь 2010 г.). По данным МРТ головного мозга от 27.07.2010 в глубоких отделах носоглотки по ее задней поверхности определяется объемное мягкотканное образование размером 2,3 × 4,0 × 3,8 см, неправильной формы, с четкими бугристыми контурами, близко прилежащее к нижней стенке основной пазухи и передней поверхности ската. В передних отделах образование примыкает к задним отделам хоан и носовой перегородке.

Установлен диагноз: рак носоглотки T4N2M1 с метастазами в кости скелета и лимфатические узлы шеи с обеих сторон.

С 14.09.2010 по 20.10.2010 и с 18.11.2010 по 30.12.2010 пациентке было проведено несколько курсов полихимио-

терапии (ПХТ) по схеме DP (доцетаксел + цисплатин) до суммарной очаговой дозы 68 Гр.

Спиральная компьютерная томограмма (СКТ) головы и шеи от 19.10.2010 (после 2 курсов ПХТ) показала наличие в области носоглотки образования размером 2,39 × 1,03 × 1,17 см, без четких контуров. Зарегистрирован частичный регресс опухоли. Известно, что химиопрепараты нарушают детородную функцию (временно или навсегда), несмотря на это в 2012 г. у пациентки случился роды: здоровый ребенок.

В декабре 2013 г. вновь появились жалобы на носовые кровотечения, двоение в глазах, боли в спине, грудной клетке, нижних конечностях. Пациентка обратилась для консультации в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. При обследовании выявлено прогрессирование заболевания.

По данным сцинтиграфии костей от 24.12.2013: множественные очаги патологического накопления радиофармпрепарата в костях свода черепа, ребрах, грудине, костях таза, длинных трубчатых костях. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 24.12.2013: множественное поражение грудины, ребер, позвоночника (размером до 6–7 см). КТ органов брюшной полости от 01.04.2014: увеличение лимфатических узлов (цепочкой от L1 до L5, размером до 4,3 × 3,0 мм). 20.02.2014 пациентке была выполнена трепан-биопсия подвздошных костей.

По данным гистологического исследования: метастатическое поражение костного мозга. Пересмотр цитологических и гистологических микропрепаратов № К 4645–55/89195 (24.03.2014) в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова: низкодифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак, метастазы в костный мозг. Клинический анализ крови от 08.04.2014: лейкоциты $9,6 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 80 г/л (анемия II степени), тромбоциты $378 \times 10^9/\text{л}$.

Установлен диагноз: плоскоклеточный неороговевающий рак носоглотки с T4N2M1 (метастазы в лимфатические узлы шеи с обеих сторон, кости скелета). Прогрессирование заболевания: метастазы в кости скелета, костный мозг (декабрь 2013 г.).

С 24.04.2014 пациентке проводилось следующее лечение: 1-й цикл ПХТ по схеме AF (доксорубицин 85 мг/м² внутривенно в 1-й день, фторурацил 750 мг/м²/сут, непрерывная инфузия с 1-го по 5-й день). Осложнения ХТ: фебрильная нейтропения, анемия III степени (эритроциты $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 62 г/л), стоматит I степени. Лечение осложнений: переливание эритроцитарной массы, колониестимулирующий фактор: филграстим 300 мкг подкожно в течение 4 дней, антибактериальная терапия, противогрибковая терапия.

Дальнейшее лечение заключалось в проведении еще 4 курсов ПХТ по схеме AF (с редукцией доз на 25 %) с мая по август 2014 г., в сочетании с золедроновой кислотой 4 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней, филграстимом 300 мкг подкожно во 2-й день в профилактических целях. Сохранялась анемия II–III степени. Несколько раз выполнялись гемотрансфузии.

Показатели крови после 2-го цикла ХТ (28.05.2014): лейкоциты $4,78 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 94 г/л (анемия II степени), тромбоциты $253 \times 10^9/\text{л}$.

Показатели крови после 3-го цикла ХТ (07.07. 2014): лейкоциты $1,45 \times 10^9/\text{л}$ (лейкопения III степени, филгратим не вводился), гемоглобин 79 г/л (анемия III степени), тромбоциты $245 \times 10^9/\text{л}$.

Показатели крови после 4-го цикла ХТ (29.07.2014): лейкоциты $6,9 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 91 г/л (анемия II степени), тромбоциты $288 \times 10^9/\text{л}$.

После 5-го цикла ПХТ в сочетании с золедроновой кислотой в октябре 2014 г. пациентке была выполнена трепан-биопсия подвздошных костей: отсутствуют признаки поражения костного мозга. КТ головы, шеи, грудной клетки и брюшной полости от 02.12.2014: в губчатом веществе большинства костей выявлены множественные стабильные остеобластические метастазы.

Показатели крови от 09.12.2014: лейкоциты $9,1 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 91 г/л (анемия II степени), тромбоциты $340 \times 10^9/\text{л}$.

С 01.12.2014 больная начала прием клодроновой кислоты по 800 мг/сут разово однократно.

Обсуждение

Эффективность химиотерапии при опухолях области носоглотки ограничена небольшим выбором препаратов, частыми побочными эффектами (от умеренно выраженных до тяжелых), достаточно скромными результатами [6–8]. Без лечения пациенты обычно умирают через 3–4 года после постановки диагноза, 5-летняя выживаемость составляет – 58 %. При III стадии заболевания 3–5-летняя выживаемость варьирует в пределах 25–60 %, при IV стадии не превышает 10–30 % [2–4].

Побочные действия свойственны всем видам противоопухолевого лечения, даже если оно проводится по современным стандартам, поэтому необходимо уделять особое внимание их своевременной профилактике и предупреждению [8–10]. У пациентов существует множество факторов риска развития фебрильной нейтропении. К ним относят: возраст старше 65 лет, неполноценное питание, предшествующую агрессивную химиотерапию, наличие открытых ран, хроническую обструктивную болезнь легких, низкий уровень гемоглобина [8–10].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М., 2014. [Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant abnormalities in Russia and CIS countries in the 2012. Moscow, 2014. (In Russ.)].
Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Практическая медицина, 2013. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2013. (In Russ.)].
3. Чебнер Б.Э., Линч Т.Дж., Лонго Д.Л. Руководство по онкологии. Под ред. В.А. Хайленко. М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 629–44. [Chebner B.E., Lynch T.J., Longo D.L. Oncology manual. Ed by: V.A. Haylenko. Moscow: MEDpress-inform, 2011. Pp. 629–44. (In Russ.)].
4. Касчиато Д. Онкология. М.: Практика, 2008. С. 215–49. [Casciato D. Oncology. Moscow: Praktika, 2008. Pp. 215–49. (In Russ.)].

5. Чиссов В.И. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. М., 2010. С. 15–70. [Chissov V.I. Algorithms of diagnostics and treatment of malignant abnormalities. Moscow, 2010. Pp. 15–70. (In Russ.)].
6. RUSSCO. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии. Доступно по ссылке: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. [RUSSCO. Practical recommendations on the pharmaceutical treatment of malignant tumors. Practical recommendations on the supporting therapy in oncology. Available by link: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. (In Russ.)].
7. Горбунова В.А. Этюды химиотерапии. М., 2006. [Gorbunova V.A. Etudes of chemotherapy. Moscow, 2006. (In Russ.)].

8. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. М.: Практическая медицина, 2011. [Manual on the chemotherapy of tumor diseases. By eds.: N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2011. (In Russ.)].
9. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний. Под ред.: Майкла М. Боядзиса, Питера Ф. Лебоуица, Джеймса Н. Фрейма, Тайто Фоджо. М.: Практическая медицина, 2009. С. 792–835. [Short manual on the treatment of tumor diseases. By eds.: Michael M. Boyadzis, Peter F. Lebowitz, James N. Frame, Tayto Foggio. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2009. Pp. 792–835. (In Russ.)].
10. Противоопухолевая химиотерапия. Под ред. Р.Т. Скила. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 303–3. [Antitumoral chemotherapy. By ed. R.T. Skil. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. Pp. 303–3. (In Russ.)].

Онкология

Делать
все

ВОЗМОЖНОЕ



ООО «Эйсай»
121099, РФ, г. Москва, Новинский бульвар, д. 8,
Бизнес-центр Лотте Плаза
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru

hke
human health care

РЕЗОЛЮЦИЯ

Москва, 30 июня 2015 г.

Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные подходы к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом»

30 июня 2015 г. в г. Москве состоялось совещание экспертов на тему «Современные подходы к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом»

Совещание было посвящено существующим нерешенным задачам в области диагностики и лечения радиойодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы (РР-ДРЩЖ), а также результатам исследования III фазы SELECT по эффективности и переносимости препарата лenvатиниб у больных РР-ДРЩЖ.

Вице-президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, проф. Сергей Олегович Подвизников отметил, что несмотря на неоднократные совместные заседания специалистов в области лечения рака щитовидной железы (РЩЖ) многие вопросы до сих пор остаются открытыми. Ежегодно в мире регистрируется 120 тыс. новых случаев РЩЖ, что составляет 1 % всех злокачественных опухолей у мужчин и 2 % у женщин. За последние 20 лет заболеваемость РЩЖ увеличилась в 2 раза и по скорости прироста занимает 3-е место среди других неоплазий. Ежегодно на 1 млн населения РЩЖ регистрируется у 5 человек среднего возраста и у 40 старше 60 лет. К факторам риска возникновения этой нозологии относятся возраст, пол, регион проживания, а также ионизирующее излучение на область головы и шеи, генетическая предрасположенность, длительная (более 20 лет) работа на предприятиях химической промышленности. Заболевание часто протекает бессимптомно. Наиболее распространены дифференцированные формы РЩЖ: папиллярная, фолликулярная и гюртлечеточная.

В России в 2013 г. зарегистрировано 8 тыс. новых случаев заболеваемости РЩЖ, из них около 7 тыс. — это дифференцированный рак. У четверти пациентов с РЩЖ на момент постановки диагноза заболевание носило местно-распространенный или метастатический характер. В современной тактике ведения больных РЩЖ основным методом лечения остается хирургический. Важное место занимает также радиойодтерапия [1], однако около половины больных с отдаленными метастазами РЩЖ не излечиваются этим способом. Около

трети пациентов оказываются рефрактерными к лучевой терапии, что проявляется отсутствием полного эффекта от лечения. Ожидаемая выживаемость у таких больных не превышает 3 лет.

Существуют различные подходы к ведению пациентов с РР-ДРЩЖ: активное наблюдение, локальные методы лечения, а при их неэффективности — системная терапия.

Большинство современных препаратов для системной терапии РЩЖ представляют собой мультикиназные ингибиторы, которые воздействуют сразу на несколько молекулярных мишеней, участвующих в онкогенезе.

Главный химиотерапевт г. Москвы, проф. Михаил Юрьевич Бяхов представил данные онкологического регистра г. Москвы, рассказал о ежегодном неуклонном росте заболеваемости РЩЖ, а также отметил, что частота встречаемости данной патологии резко возрастает среди пациентов старше 50 лет. Обычно РЩЖ выявляется на ранних стадиях, однако встречаются случаи первичного обращения к врачу уже с IV стадией заболевания.

Д.м.н., заместитель директора по медицинской части Санкт-Петербургского клинического комплекса, Илья Валерьевич Слепцов в своем докладе представил взгляд на критерии определения радиойодрезистентности (РР) и рассмотрел ряд клинических случаев с ее различными вариантами. РР — это отсутствие у клеток дифференцированного РЩЖ (ДРЩЖ) способности накапливать радиоактивный йод (I^{131}) с начала лечения, либо потеря этой способности после первичного доказанного накопления изотопа в ходе дальнейшего лечения. Если опухоль признается РР, необходимо полностью изменить стратегию лечения пациента. РР может включать в себя следующие ситуации:

- пациенты с отдаленными метастазами без захвата I^{131} при первичном лечении;
- потеря способности захватывать I^{131} после первичного успешного накопления;

- сохранение захвата I^{131} в некоторых очагах на фоне прекращения захвата в остальных;
- прогрессирование заболевания на фоне сохраняющегося активного захвата I^{131} в метастатических очагах.

В завершение выступления докладчик отметил, что образование считается РР-опухолью при наличии минимум одного из следующих критериев: 1) персистенция заболевания после лечения с кумулятивной активностью I^{131} 600 мКи и более; 2) прогрессирование заболевания согласно классификации RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) после любого из видов предшествующего однократного лечения активностью более 100 мКи в течение 12 мес; 3) наличие как минимум 1 очага, не подлежащего хирургическому удалению и визуализируемого на компьютерной/магнитно-резонансной томографии, позитронной эмиссионной томографии с фтор-дезоксиглюкозой, не накапливающего I^{131} при условии адекватно выполненной радиойодтерапии и постлечебной сцинтиграфии всего тела с компьютерной томографией.

Д.м.н., заместитель директора Эндокринологического научного центра Минздрава России, проф. Павел Олегович Румянцев, представляя краткий обзор отечественных и зарубежных рекомендаций, еще раз напомнил о том, что основной составляющей успешного лечения ДРЩЖ является сочетание хирургического метода, радиойодтерапии и супрессивной терапии левотироксином [2, 3]. На стадии лечебного планирования необходимо учитывать, к какой группе риска рецидива опухоли относится пациент. В группу высокого риска входят больные ДРЩЖ с отдаленными метастазами, которые выявляются в 10–15 % наблюдений (в половине из них — при первичной диагностике). У 25–66 % пациентов с ДРЩЖ с отдаленными метастазами развивается их частичная или полная резистентность к терапии I^{131} .

Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), варианты лечения больных РР-ДРЩЖ с местными, регионарными и/или отдаленными рецидивами опухоли, не подлежащими хирургическому лечению, зависят от локализации. При метастазах в кости возможны циторедуктивные операции, проведение дистанционной лучевой терапии, эмболизация или другие интервенционные мероприятия, показаны бисфосфонаты или деносумаб, системная терапия мультикиназными ингибиторами. Мягкотканые нерезектабельные местно-распространенные или отдаленные метастазы (кроме метастазов в центральную нервную систему) также являются показанием к проведению системной терапии мультикиназными ингибиторами, в отдельных случаях — дистанционной лучевой терапии. При метастазах в центральную нервную систему рекомендовано их хирургическое удаление либо стереотаксическая радиотерапия.

Выживаемость больных метастатическим ДРЩЖ напрямую зависит от чувствительности опухоли к те-

рапии I^{131} . Так, 10-летняя выживаемость пациентов, у которых метастазы изначально накапливали I^{131} и наблюдался полный ответ на терапию, составляет более 90 %. Аналогичный показатель у больных с метастазами, накапливающими I^{131} , но прогрессирующими на фоне радиойодтерапии, составляет менее 30 %, а у больных, изначально рефрактерных к I^{131} , он не превышает 10 % [4].

Единственным разрешенным для системного противоопухолевого лечения цитостатиком на сегодняшний день является доксорубин и схемы полихимиотерапии на его основе. Однако частота объективного ответа на терапию не превышает 16 %, при этом ответ непродолжителен, а лечение сопровождается очень высокой токсичностью.

Для отбора пациентов на таргетную терапию мультикиназными ингибиторами необходимо придерживаться РР-критериев, предложенных зарубежными и отечественными специалистами. Подбирать оптимальную тактику лечения необходимо, комбинируя различные методы, и при этом не изменяя персонифицированному подходу к лечению. Существует необходимость в создании новых мультикиназных ингибиторов с различными механизмами действия, которые позволили бы в большей степени индивидуализировать терапию и улучшить шансы пациентов на длительную ремиссию.

К.м.н., медицинский советник компании Eisai, Анна Валерьевна Беляева представила данные исследования SELECT [5], опубликованные в начале 2015 г. в New England Journal of Medicine. Работа представляла собой рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы в целях сравнения ленватиниба и плацебо у пациентов с РР-ДРЩЖ. Ленватиниб — новый мультикиназный ингибитор, подавляющий сразу несколько этапов туморогенеза, получивший в 2015 г. одобрение регуляторных органов США и Европы для применения у больных РР-ДРЩЖ, но пока не зарегистрированный в России.

В исследовании принимали участие 392 пациента с РР-ДРЩЖ с рентгенологическими признаками прогрессирования в течение предшествующего года, имеющие хотя бы один таргетный очаг. Больных стратифицировали по возрасту (≤ 65 , > 65 лет), географическому региону (Европа, Северная Америка, другие, включая Россию) и наличию или отсутствию предшествующей таргетной терапии, направленной на VEGFR, а затем рандомизировали в соотношении 2:1 в группы получавших ленватиниб или плацебо. Практически все (98,5 %) пациенты в группе терапии ленватинибом и 100 % больных в группе плацебо имели отдаленные метастазы, наиболее часто локализовавшиеся в легких (86,6 и 93,9 % соответственно), лимфатических узлах (52,9 и 48,9 % соответственно) и костях (39,8 и 36,6 % соответственно). Только четверть (25,3 %) пациентов в группе ленватиниба и пятая часть (20,6 %) в группе плацебо ранее уже

получали одну линию системной терапии другими ингибиторами тирозинкиназ.

Более чем у половины пациентов гистологически были подтверждены высокодифференцированные папиллярные (по 54 % в обеих группах), фолликулярные (35,2 % в группе ленватиниба и 31,3 % в группе плацебо) и низкодифференцированные папиллярные формы рака (10,7 и 14,5 % соответственно).

Лечебная доза ленватиниба составляла 24 мг 1 раз в день и назначалась без перерывов, 28-дневными циклами до выявления прогрессирования заболевания при независимой оценке или до развития неприемлемой токсичности.

Пациенты, получавшие плацебо, после развития прогрессирования могли получать терапию ленватинибом в рамках необязательной фазы исследования с лечением в открытом режиме.

Первичной конечной точкой была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП) со времени рандомизации до документированного прогрессирования заболевания при оценке независимым рентгенологом или до летального исхода. Вторичные конечные точки включали ВБП в заранее определенных подгруппах, частоту объективного (общего) ответа, общую выживаемость (скорректированную) и безопасность. Результаты исследования считались положительными при 75 % улучшении ВБП и допущении медианы ВБП 14 и 8 мес в группах ленватиниба и плацебо соответственно.

Анализ достижения первичной конечной точки был проведен после регистрации 220 неблагоприятных явлений: медиана ВБП составила 18,7 мес в группе ленватиниба и 3,6 мес в группе плацебо, достоверное различие ВБП в пользу ленватиниба составило 14,7 мес (99 % доверительный интервал (ДИ)); отношение рисков 0,21; $p < 0,0001$). При этом в группе пациентов, получавших ленватиниб, объективный ответ на терапию был достигнут в 2/3 (64,8 %) случаев: полный регресс опухолевых очагов — у 4 (1,5 %) и частичный регресс — у 165 (63,3 %) больных (0 и 1,5 % соответственно в группе плацебо). Еще у 23,0 % пациентов в группе ленватиниба отмечена стабилизация заболевания, из них длительная стабилизация (23 нед и более) — у 15,3 %. Таким образом, частота клинического ответа на терапию ленватинибом — 80,1 %, частота клинического контроля заболевания — 87,7 % ($p < 0,0001$). Медиана времени до ответа на терапию ленватинибом составила 2 мес: уже при первой оценке эффективности лечения ответ был получен у 50 %. К моменту проведения анализа медиана продолжительности ответа на ленватиниб не была достигнута. Медиана изменения размеров опухоли на фоне лечения ленватинибом составила 52 %, т. е. у каждого второго больного опухоль уменьшилась в 2 раза.

После прогрессирования на фоне плацебо 83 % пациентов в дальнейшем получили терапию ленватини-

бом, поэтому для оценки общей выживаемости потребовалась ее коррекция. Скорректированное отношение рисков составило 0,62 (95 % ДИ 0,40–1,02; $p = 0,051$, что мало значимо для оценки улучшения общей выживаемости в группе с ленватинибом) с различием между кривыми, наблюдавшимся через 6 мес и сохранявшимся до летальных исходов у пациентов из группы плацебо (22 мес). Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп.

При анализе ВБП в заранее определенных подгруппах одним из критериев деления было наличие либо отсутствие в анамнезе одной линии таргетной анти-VEGFR-терапии. У пациентов, ранее не получавших таргетную терапию, медиана ВБП составила 18,7 мес в группе ленватиниба против 3,6 мес в группе плацебо. У больных, ранее получавших анти-VEGFR-терапию (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и др.), медиана ВБП была также выше в группе ленватиниба: 15,1 мес против 3,6 мес. Таким образом, было показано, что ленватиниб обеспечивал преимущество в ВБП при его назначении и в 1-й (на 15,1 мес) и 2-й (на 11,5 мес) линиях таргетной терапии, что очень важно клинически. Применение препарата в 1-й линии дает лучшие результаты ВБП, чем во 2-й. Также было отмечено, что показатели ВБП на фоне терапии ленватинибом выше у больных фолликулярным раком (медиана ВБП на момент анализа не достигнута, медиана ВБП у больных папиллярным раком составила 16,4 мес).

Анализ данных о безопасности показал, что почти все (97 %) больные, получавшие ленватиниб, испытывали те или иные побочные эффекты, связанные с лечением (59,5 % среди получавших плацебо). Серьезные побочные явления наблюдались у 51 % больных в группе ленватиниба. Частота летальных исходов в группе ленватиниба составила 7,7 % ($n = 20$, из них расценены как связанные с лечением 4,6 % ($n = 6$)), в группе плацебо — 4,6 % ($n = 6$).

Наиболее частым побочным явлением на фоне приема ленватиниба была гипертензия — у 67,8 % пациентов, из них III степени и выше — у 41,8 %. К другим наиболее частым побочным явлениям можно отнести диарею — 59,4 %, снижение аппетита — 50,2 %, снижение массы тела — 46,4 %, тошноту — 41 %, повышенную утомляемость — 39,5 %, стоматит — 35,6 %, ладонно-подошвенный синдром — 31,8 %, протеинурию — 31,0 %, рвоту — 28,4 %, головную боль — 27,6 %. Другие побочные явления наблюдались с частотой менее 25 %. Следует отметить, что среди всех побочных эффектов явления III степени тяжести и выше наблюдались менее чем в 10 % случаев при каждом отдельно взятом симптоме.

Редукция дозы вследствие токсичности потребовалась 67,8 % пациентов, получавших ленватиниб, отсрочка приема — 82,4 %, прекратить терапию вследствие неблагоприятных явлений пришлось 14,2 %. Медиана времени до первого снижения дозы составила 3 мес (через 1 мес после

достижения медианы времени до первого объективного ответа) при средней продолжительности лечения 13,8 мес.

Таким образом, исследование SELECT продемонстрировало высокую эффективность ленватиниба у больных РР-ДРЩЖ: достижение ВБП 18,7 мес при частоте объективного ответа 64,8 % (1,5 % полных регрессий) и быстром достижении уменьшения опухоли (2 мес). Несмотря на высокую частоту побочных явлений в целом, тяжелые побочные эффекты наблюдались достаточно редко и успешно поддавались коррекции при использовании схемы ступенчатой редукции дозы препарата.

К.б.н., руководитель лаборатории рекомбинантных опухолевых антигенов РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Андрей Витальевич Мисюрин рассказал о механизме действия ингибиторов тирозинкиназ. Таргетные препараты для лечения РЩЖ можно разделить на 3 группы по мишеням воздействия:

- действующие на плазматическую мембрану: ингибиторы VEGFR, EGFR, RET;
- действующие на внутриклеточные регуляторные пути: ингибиторы B-RAF/MEK, RAS, PI3K;
- действующие на эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов: ингибиторы HDAC.

Из исследованных к настоящему моменту ингибиторов тирозинкиназ только ленватиниб угнетает сразу 5 мишеней: VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR α , KIT и RET. Блокирование FGFR препятствует развитию вторичной резистентности к препарату. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* применение ленватиниба угнетало развитие культуральных и перевивных опухолей РЩЖ при достаточно низкой концентрации препарата. При этом ленватиниб действует не только непосредственно на опухоль, но и на ее микроокружение, угнетая эндотелиальные клетки и нарушая ее ангиогенез, что дополнительно увеличивает эффективность препарата.

Собственный опыт лечения ленватинибом 7 пациентов описал д.м.н., сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Павел Анатольевич Исаев. Терапию в рамках исследования SELECT получили 5 пациентов, еще 2 — в рутинной практике. Во всех наблюдениях отмечена клиническая эффективность препарата: у 3 больных наступила частичная регрессия по общей сумме опухолевых очагов и полная регрессия отдельных очагов; еще у 4 была зафиксирована стабилизация процесса в сроки от 3 до 12 мес. У 2 пациентов клиническая ремиссия сохраняется до настоящего времени и составляет 3 года. Для 1 пациентки, получавшей лечение в рамках клинической практики, ленватиниб стал 3-й линией таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ после быстрой прогрессии на препаратах предыдущих линий. Основными серьезными побочными явлениями на фоне терапии были гипотиреоз, сыпь, диарея и гипертензия. У 1 больной после длительной терапии ленватинибом (более 3 лет) отмечено такое нетипичное побочное явление,

как развитие атриовентрикулярной блокады II степени, что потребовало установки кардиостимулятора.

Д.м.н., старший научный сотрудник отдела опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Илья Станиславович Романов представил сравнительный анализ 2 исследований III фазы по изучению эффективности сорафениба (DECISION) и ленватиниба (SELECT) у больных РР-ДРЩЖ [6, 7]. Несмотря на то, что прямое сравнение этих работ не является корректным, в силу схожести их дизайна можно провести некоторые параллели и сделать определенные выводы. По данным исследования DECISION, ВБП в группе сорафениба составляла 10,8 мес против 5,8 мес в группе плацебо, тогда как в исследовании SELECT эти показатели были 18,7 и 3,6 мес для ленватиниба и плацебо соответственно. При этом частота объективного ответа на терапию сорафенибом составила 12,2 % (только частичные регрессии), ленватинибом — 64,8 % (63,3 % частичных регрессий и 1,5 % полных). Частота редукций дозы исследуемых препаратов вследствие токсичности была сопоставимой — 77,8 и 78,5 % соответственно; прекратить лечение из-за непереносимой токсичности пришлось 18,8 и 14,2 % пациентов соответственно. При анализе побочных явлений в исследовании SELECT было отмечено, что степень гипертензии на фоне приема ленватиниба напрямую коррелировала с общей выживаемостью и ВБП.

Интересные данные по эффективности были получены в зависимости от размеров опухоли: у пациентов с суммарными размерами опухолевых очагов $\leq 1,5$ см не отмечено увеличения ВБП при приеме сорафениба по сравнению с плацебо, у больных с большими размерами опухолей ВБП в группе терапии сорафенибом была достоверно выше. В исследовании SELECT ВБП в зависимости от размеров опухоли оценивалась по значению параметра: $< 3,5$ см, $3,5-9,2$ см и $> 9,2$ см. Было показано, что чем меньше размеры очагов, тем эффективнее терапия ленватинибом. Интерпретируя эти данные, можно сделать вывод о том, что пациентам с очагами $\leq 1,5$ см рекомендовано активное динамическое наблюдение, в случае роста опухоли необходимо как можно быстрее начать терапию ингибиторами тирозинкиназ.

При поиске предиктивных маркеров в обоих исследованиях были проанализированы данные об эффективности препаратов в зависимости от наличия мутаций в генах *KRAS* и *BRAF*. Установлено, что увеличение ВБП в группах исследуемых препаратов по сравнению с плацебо отмечалось независимо от мутационного статуса этих генов.

Очевидно, что к применению ингибиторов тирозинкиназ следует подходить взвешенно, назначая препараты только при наличии подтвержденной прогрессии, соблюдая разумный баланс между эффективностью и токсичностью для максимальной пользы пациента.

После основных докладов в рамках Экспертного совета состоялась дискуссия, в ходе которой было отмечено, что существующим современным алгоритмам и стандартам лечения РЩЖ в связи с недостаточными знаниями следуют далеко не все специалисты. Несмотря на то, что лучевая терапия не является методом выбора при лечении ДРЩЖ, часть больных в регионах получают комбинированное лечение (сочетание хирургического метода и дистанционной лучевой терапии). В дискуссии также прозвучало предложение разделить РР-случаи по критерию наличия или отсутствия прогрессирования для более четкого определения профиля пациентов, которым рекомендована системная терапия ингибиторами тирозинкиназ, а также для упрощения маршрутизации пациентов в регионах. Были обсуждены показания к назначению леватиниба: наличие РР-ДРЩЖ и минимум 1 метастатического очага вне зависимости от его локализации; отсутствие терапии ингибиторами тирозинкиназ в анамнезе либо необходимость их замены; бессимптомное течение заболевания при наличии хотя бы 1 очага размером > 1 см с прогрессированием в сроки до 1 года; бессимптомное течение с размером очага < 1 см, но с признаками быстрой прогрессии; симптомное течение заболевания вне зависимости от размеров очагов и темпов прогрессии. Препарат может быть назначен при отсутствии значимой сердечно-сосудистой патологии, кровотечения или тромботических нарушений и других состояний, которые могут расцениваться как противопоказания к терапии леватинибом.

В ходе дискуссии к.м.н, сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Андрей

Алексеевич Родичев отметил, что в условиях клинической практики зачастую от назначения системной терапии больным РР-ДРЩЖ до фактического получения 1-й дозы препарата может пройти несколько месяцев, поэтому необходим учет таких пациентов, а также создание программы их поддержки.

Подводя итоги, сопредседатели д.м.н., проф., член-корр. РАН И.В. Решетов и д.м.н. А.М. Мудунов выделили следующие ключевые моменты:

- необходимо включение леватиниба в отечественные стандарты по лечению РР-ДРЩЖ и в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в целях увеличения доступности препарата для пациентов;
- следует запланировать проведение мультицентрового исследования по оценке применения леватиниба в клинической практике после получения одобрения препарата в России;
- возможности лечения больных с РР-ДРЩЖ существенно расширятся с появлением леватиниба в арсенале отечественных специалистов.

По мнению экспертов, леватиниб должен занять важное место в лечении больных РР-ДРЩЖ.

Материал подготовили:

*А.М. Мудунов, П.О. Румянцев, С.О. Подвязников,
М.Ю. Бяхов, И.В. Решетов, И.В. Слепцов,
П.А. Исаев, А.В. Мисюрин, И.С. Романов,
А.В. Беляева, К.В. Вабалайте, П.И. Гарбузов,
А.В. Гостимский, В.В. Крылов, З.А. Раджабова,
А.А. Родичев, А.Ф. Романчишен,
Д.К. Фомин, С.Ю. Чижевская*

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2014;3:4–9. [Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V. Criteria of the resistance of the high differentiated thyroid gland carcinoma to the active iodine therapy. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;3:4–9. (In Russ.)].
2. 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. The American Thyroid Association

(ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2009;19(11):1167–214.
3. Pacini F., Schlumberger M.G., Dralle H. et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154(6):787–803.
4. 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;91(8):2892–9.
5. Elisei R., Schlumberger M.G., Tahara M. et al. Subgroup Analyses of a phase 3,

multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with ^{131}I -refractory differentiated thyroid cancer. Presented at the Annual Congress of the European Society for Medical Oncology. September, 29, 2014. Madrid, Spain.
6. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014;384(9940):319–28.
7. Schlumberger M.G., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015;372(7):621–30.

К Р У Г Л Ы Й С Т О Л

Москва, 17 апреля 2015 г.

Стоматологическая помощь больным с общесоматической патологией (онкологические заболевания полости рта, головы и шеи, заболевания системы крови, сахарный диабет). Проблемы. Пути решения

17 апреля 2015 г. в рамках VI Международной конференции молодых ученых SCIENCE4HEALTH в зале заседания ректората ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» был проведен круглый стол на тему: «Стоматологическая помощь больным с общесоматической патологией (онкологические заболевания полости рта, головы и шеи, заболевания системы крови, сахарный диабет). Проблемы. Пути решения», в ходе которого были освещены проблемы несвоевременного выявления онкологических заболеваний полости рта. Слушателями явились ординаторы, студенты, ассистенты кафедр общей и клинической стоматологии, терапевтической стоматологии, преподаватели стоматологических заболеваний.

На сегодняшний день вопрос стоматологической помощи больным с онкологическими заболеваниями полости рта стоит остро, так как многие врачи-стоматологи не придают должного значения гистологическому анализу тканей полости рта. Процент запущенных и не выявленных онкологических заболеваний слизистой оболочки полости рта стремительно растет, он достиг уже 60 % и требует незамедлительных мер.

Заведующий кафедрой общей и клинической стоматологии, д.м.н., проф. Анатолий Михайлович Аванесов выступил с докладом, продемонстрировал сложные клинические случаи и поделился знаниями о методах лечения злокачественных новообразований oroфарингеальной зоны. По данным проведенного им исследования, всего 5 % опрошенных врачей-стоматологов имеют опыт работы с онкологическими образованиями в полости рта.

Президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи», д.м.н. Али Мурадович Мудунов осветил проблему онкологических заболеваний полости рта и предложил провести курс лекций, а также организовать школу своевременной диагностики для врачей-стоматологов.

Заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии РУДН, д.м.н., проф. Сергей Юрьевич Иванов рассказал о тесной взаимос-

вязи различных сопутствующих патологий с их проявлениями в полости рта, подчеркнул важность стоматологической подготовки как на начальном этапе заболевания, так и в период развития ярких клинических симптомов основной патологии. Также осветил ряд вопросов о реабилитации больных после лечения онкологических заболеваний, внедрении новых имплантатов, которым не страшна лучевая нагрузка.

Ассистент кафедры общей и клинической стоматологии Евгения Николаевна Гвоздикова поделилась собственным опытом работы со стоматологическими больными, в частности рассказала о пациенте, которому было проведено ортодонтическое лечение: «Больной жаловался на травматизацию языка от ортодонтической металлической дуги. Впоследствии появилась язва на боковой поверхности языка. На протяжении 6 мес врачи-стоматологи назначали лечение противовоспалительными препаратами. Позже было выявлено, что язва на боковой поверхности языка являлась раковой опухолью, возникшей вследствие длительной травматизации слизистой оболочки языка».

По завершении круглого стола состоялось обсуждение путей решения проблемы своевременной диагностики онкологических заболеваний полости рта.

Материал подготовила М. Муминова

50-летие отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

90-летие со дня рождения основателя отделения профессора Александра Ильича Пачеса (1925–2014)

21 июня 1965 г. в Институте экспериментальной и клинической онкологии Академии медицинских наук СССР (ИЭиКО АМН СССР, ныне – ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) было открыто первое в стране клиническое отделение опухолей головы и шеи. Инициатором этого события стал академик Н.Н. Блохин, а основателем и руководителем отделения – проф. А.И. Пачес, который уже имел уникальный опыт работы в им созданных онкологических отделениях в Киргизии (г. Фрунзе) и Таджикистане (г. Душанбе).



Александр Ильич родился 20 сентября 1925 г. в г. Одессе. В середине 1930-х годов, спасаясь от репрессий, его семья переехала в г. Фрунзе. Там А.И. Пачес окончил школу (1942) и поступил в Архитектурный институт. В январе 1943 г. он был призван в ряды Красной армии, прошел ускоренное обучение в танковом училище в г. Ташкенте и уже в августе был направлен на фронт.

Свой боевой путь танкиста Александр Ильич прошел на 2-м и 3-м Украинских фронтах, участвовал в битве за Днепр, в Корсунь-Шевченковской и Ясско-Кишиневской операциях, в освобождении Восточной Европы. Он был ранен, контужен; медаль «За отвагу» сохранила ему жизнь – осколок пробил боевую награду, но был ею остановлен и не продвинулся дальше. Война для старшего лейтенанта А.И. Пачеса закончилась в Маньчжурии на 13-м по счету танке – 12 предыдущих были подбиты и сгорели на поле боя.

Вернувшись в послевоенную Киргизию, Александр Ильич решил посвятить себя медицине. Он поступил в Киргизский государственный медицинский институт, упорно овладевал специальностью, вел прием больных, дежурил, оперировал. Институт А.И. Пачес окончил с отличием и в 1952 г. поступил в ординатуру на кафедру факультетской хирургии, где под руководством проф. А.Н. Круглова в 1955 г. защитил кандидатскую диссертацию «О значении парамецийной реакции в диагностике рака». Обучение в Ленинградском институте онкологии у проф. Н.Н. Петрова стало для Александра Ильича судьбоносным. Вернувшись в г. Фрунзе, он организовал и возглавил Республиканский онкологический диспансер (ныне – Киргизский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии), затем продолжил работу в Таджикском медицинском институте (ныне – Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали

ибни Сино) сначала ассистентом, затем доцентом и, наконец, профессором кафедры факультетской и госпитальной хирургии.

В г. Душанбе А.И. Пачесом была создана первая в СССР кафедра онкологии, изданы учебник, методические пособия, написана докторская диссертация «Клиника, диагностика и лечение опухолей околоушной слюнной железы». В 1964 г. в ИЭиКО АМН СССР Александр Ильич защитил докторскую диссертацию и был приглашен директором Института и президентом АМН Н.Н. Блохиным на работу в Москву, и, цитируя А.И. Пачеса, тот «... не просто поручил, но доверил, вдохновил, оказывал всестороннюю поддержку» в становлении нового, очень сложного, многопрофильного отделения.

Клиника опухолей головы и шеи под руководством проф. А.И. Пачеса сразу стала научным и организационно-методическим центром, кузницей кадров и прообразом для подобных отделений, созданных затем во всех республиках бывшего СССР и в различных городах России. Организована сеть онкологических клиник и, что не менее важно, подготовлена научно-практическая школа – целая армия специалистов данного направления. В значительной степени этому способствовал организованный под руководством проф. А.И. Пачеса в 1968 г. Всесоюзный комитет по изучению опухолей головы и шеи. Были проведены фундаментальные клинические и экспериментальные исследования по проблемам диагностики и лечения ново-

образований в области головы и шеи всех локализаций: опухолей щитовидной железы, слюнных желез, полости рта, глотки, гортани, кожи, губы, придаточных пазух носа, метастатического поражения шейных лимфатических узлов, разработаны классические операции, методы диагностики и лечения. Был внедрен метод криохирургии, создана криогенная техника для медицины, разработаны способы прогнозирования эффектов криогенного воздействия и научно-обоснованные методики криодеструкции опухолей головы и шеи различной локализации. Внедрение научных и практических достижений клиники позволило качественно улучшить уровень медицинской помощи больным с опухолями головы и шеи, достигать полного излечения и адекватной реабилитации пациентов.

Проф. А.И. Пачес создал новое направление в медицинской науке и онкологической практике, сформировал принципиально новую систему помощи больным с опухолями головы и шеи, новую специальность. Удалось это только потому, что в течение 50 лет огромное количество специалистов работали так, что, по словам Александра Ильича, «за державу не было обидно». А.И. Пачес много внимания уделял международному сотрудничеству, неоднократно выступал на международных форумах и конгрес-

сах, представляя нашу страну за рубежом.

Второй после хирургии «пламенной страстью» для Александра Ильича была живопись: 15 персональных выставок живописных работ, проведенных им, пользовались неизменным успехом. Он всегда щедро делился своим жизненным и профессиональным опытом с коллегами и молодыми специалистами, проводил организационную и консультативную работу, являясь председателем Московского онкологического общества (2001–2013), председателем Комитета (ныне Проблемной комиссии) по изучению опухолей головы и шеи (1968–2014), был консультантом ГБУЗ г. Москвы «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы».

А.И. Пачес — лауреат Государственной премии СССР, премии им. Н.Н. Петрова за лучшую монографию «Рак щитовидной железы», обладатель звания «Заслуженный деятель науки России», награжден орденом Почета, золотой медалью им. Н.Н. Блохина. Среди его наград орден Красной Звезды, орден Отечественной войны I степени, боевые медали.

Под руководством и при научной консультации проф. А.И. Пачеса защищено 57 кандидатских и 22 докторские диссертации, он является автором более 300

научных работ, в том числе 17 фундаментальных монографий с собственными рисунками. В настоящее время лечение опухолей головы и шеи — одно из основных направлений онкологической науки. На трудах и исследованиях профессора учится уже третье поколение врачей и научных сотрудников. Базовой, постоянно востребованной монографией и настольной книгой для специалистов стал учебник Александра Ильича «Опухоли головы и шеи», выдержавший 5 переизданий. С каждым переизданием книга значительно перерабатывалась и дополнялась информацией о новейших мировых достижениях и методиках.

Главное в характере А.И. Пачеса — то, что он первопроходец и потому всегда был на передовой. По оценке акад. Н.Н. Блохина, Александр Ильич — «хирург милостью божьей и блестящий организатор». В настоящее время клиники опухолей головы и шеи продолжают успешно развиваться, оказывать высококвалифицированную и эффективную помощь больным. Получила развитие и нейроонкология — осуществилась давняя мечта профессора. Он всегда был твердо уверен: прожил жизнь не зря уже потому, что воевал за освобождение Родины, оставив новому поколению сограждан великое, не имеющее цены наследие — победу и свободу!

Редакция журнала «Опухоли головы и шеи» поздравляет читателей с юбилейной датой и желает успешной, плодотворной научной и практической деятельности!



«Уголок старого Ташкента». 60 × 80. 1993.



«Вот моя деревня... (Чепёлево)». 50 × 70. 1999.

