

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

HEAD AND NECK TUMORS

В НОМЕРЕ:

*Лучевая терапия как фактор прогноза
в лечении больных раком слюнных желез*

*Роль ПЭТ-КТ в диагностике метастазов
дифференцированного рака щитовидной
железы*

*Прогностическая роль клинических,
морфологических и молекулярно-
генетических характеристик рака
гортани*

4

2015

TOM 5

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

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 В.Е. Ефремова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

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.

4 ТОМ 5
'15

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

Опухоли головы и шеи.
2015. Том 5. № 4. 1—60

© 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-челюстно-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)

Мельников Виктор Степанович, д.м.н., заведующий отделением радиохirurgического 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)

Чойнзонов Евгений Лхамачиринович, 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)

Унигадзе 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)



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



Книги и другие наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:

г. Москва, Каширское ш., 24, стр. 15

и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.

Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.abvpress.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.netoncology.ru



www.urotoday.ru



www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses). 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 CrossRef; 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.



www.hnonco.ru

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

4 VOL. 5
'15

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
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, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478
e-mail: info@hnonco.ru

Editor: V.A. Naumkina
Proofreader: V.E. Efremova
Designer: E.V. Stepanova
Maker-up: E.A. Prokofyeva

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
(III No. ФС 77-36990 dated
21 July 2009).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholy 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)

Opukholy Golovy i Shei.
2015. Vol. 5. No 4. 1–60

© 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. Vladimirovsky 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, Ruscco 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)

Mardaleysvili 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 редакции	10
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ	
<i>Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева</i>	
Особенности диагностики метастазов в легкие дифференцированного рака щитовидной железы	11
<i>В.Т. Вайрадян, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, И.А. Задеренко, С.Б. Алиева, Н.В. Руруа, Т.Т. Кондратьева, В.Д. Ермилова</i>	
Анализ влияния эффективности лучевой терапии на отдаленные результаты лечения больных злокачественными опухолями слюнных желез	16
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
<i>С.Б. Шахсуварян, Б.И. Поляков, М.А. Ломая</i>	
Прогностическая роль клинических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик рака гортани, медицинская реабилитация, количественная оценка степени функциональных нарушений при осуществлении экспертно-реабилитационной диагностики	28
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
<i>А.М. Жуманкулов, Т.В. Остринская, А.П. Литвинов, Ж.С. Лебедева</i>	
Брахитерапия злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки	41
<i>А.В. Игнатова, А.М. Мудунов, С.О. Подвязников</i>	
Особенности клинического течения меланомы слизистых оболочек головы и шеи.	
Обзор литературы.	48
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>Р.И. Азизян, О.А. Саприна, А.Х. Бекашев, Д.С. Белов, Т.Г. Гаспарян, Е.С. Горобец, В.В. Баландин, Г.В. Унгиадзе, Е.Л. Дронова, А.В. Васильев, М.В. Ломая</i>	
Местно-распространенный рак щитовидной железы. Случай из практики	53
НЕКРОЛОГ	58
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	60

Contents

Editorial	10
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS	
<i>T.M. Geliashvili, A.V. Vazhenin, E.B. Vasil'eva, N.G. Afanas'eva</i> Diagnostic features of lung metastases differentiated thyroid cancer	11
<i>V.T. Vayradyan, A.M. Mudunov, R.I. Azizyan, I.A. Zaderenko, S.B. Alieva, N.V. Rurua, T.T. Kondrat'eva, V.D. Ermilova</i> Analysis of the impact of radiotherapy on long-term treatment results in patients with malignant salivary gland tumors	16
ORIGINAL REPORT	
<i>S.B. Shakhshuvaryan, B.I. Polyakov, M.A. Lomaya</i> Prognostic significance of clinical, morphological and molecular-genetic characteristics of larynx cancer, medic rehabilitation, quantitative estimation of the functional impairments extent for the purposes of expert-rehabilitative diagnostics	28
LITERATURE REVIEW	
<i>A.M. Zhumankulov, T.V. Ostrinskaya, A.P. Litvinov, Z.S. Lebedeva</i> Brachytherapy in the treatment of the oral and oropharyngeal cancer	41
<i>A.V. Ignatova, A.M. Mudunov, S.O. Podvyaznikov</i> Clinical features of the head and neck mucosal melanoma. A review	48
CASE REPORT	
<i>R.I. Azizyan, O.A. Saprina, A.Kh. Bekyashev, D.S. Belov, T.G. Gasparyan, E.S. Gorobets, V.V. Balandin, G.V. Ungiadze, E.L. Dronova, A.V. Vasil'ev, M.V. Lomaya</i> Locally advanced thyroid cancer: case report	53
NECROLOGY	58
INFORMATION FOR AUTHORS	60

От редакции

Уважаемые коллеги!

Мы рады сообщить Вам, что научно-практический рецензируемый журнал «Опухоли головы и шеи» (<http://ogsh.abvpress.ru/jour>) с 14 декабря 2015 г. включен в новый перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки. От всей души благодарим Вас за плодотворную работу и те усилия, которые мы вместе предпринимали.

Мы не намерены останавливаться на достигнутом и будем продолжать активно работать. Надеемся, что благодаря Вашей профессиональной поддержке журнал выйдет на международный уровень!

Поздравляем Вас с наступающим Новым годом и Рождеством! Желаем Вам здоровья, ибо оно является фундаментом всего значимого для человека, и накопления профессиональной мудрости, последовательности, академизма — того, что формирует уважение коллег.

Пусть каждый из Вас будет счастлив по-своему, так, как мечтается! Пусть будут здоровы Ваши близкие! Желаем Вам материальной, профессиональной и человеческой состоятельности в новом году!

Редакционная коллегия

Особенности диагностики метастазов в легкие дифференцированного рака щитовидной железы

Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 454087, Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Тамара Мамуковна Гелиашвили geliashvili_tata@mail.ru

Введение. Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) увеличивается во всем мире в основном за счет роста основной формы дифференцированного РЩЖ (ДРЩЖ) — папиллярной. Большинство больных ДРЩЖ имеют хороший прогноз, общая 10-летняя выживаемость достигает 85 %, но в группе пациентов с отдаленными метастазами этот показатель не превышает 40 %. При этом легкие являются самой частой мишенью отдаленного метастазирования, составляя 70 % от всех очагов.

Целью нашего исследования явилась оценка и сравнение возможностей различных методов диагностики в выявлении метастазов в легкие ДРЩЖ.

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ результатов диагностики метастазов в легкие у 36 больных (33 женщины и 3 мужчин, средний возраст — 53 года) ДРЩЖ (29 — с папиллярным РЩЖ и 7 — с фолликулярным), находившихся на лечении в радиотерапевтическом отделении системной терапии ГБУЗ ЧОКОД с 2011 по 2014 г.

Результаты. Рентгенография органов грудной клетки выявила метастазы в легкие у 13 (36 %) пациентов; у 23 (64 %) больных патологические очаги в легких отсутствовали. Сцинтиграфия всего тела (СВТ) с I^{131} оказалась информативной у 24 (66,7 %) пациентов, не выявила повышенного накопления радиофармпрепарата в легких у 12 (33,3 %). Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки проведена у 22 (61 %) больных, из них у 21 (95,5 %) выявлены очаги в легких от 1,4 до 20 мм. Позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (^{18}F ДГ) была проведена 18 (50 %) пациентам и у всех показала патологические очаги в легких (3–26 мм), из них у 16 (88,9 %) метастазы выявлены исключительно благодаря КТ-компоненту данного метода. Таким образом, наибольшей чувствительностью обладают МСКТ (95,5 %), ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ (100 % за счет наличия режима КТ) и СВТ с I^{131} (66,7 %).

Заключение. При подозрении на метастазы в легкие ДРЩЖ: 1) рентгенография органов грудной клетки должна применяться как скрининговый метод обследования; 2) СВТ с I^{131} должна проводиться всем больным; 3) МСКТ органов грудной клетки является «золотым стандартом» диагностики; 4) ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ не должна применяться в рутинной практике.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, метастазы в легкие, рентгенография органов грудной клетки, позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография с 18-фтордезоксиглюкозой, мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки, сцинтиграфия всего тела с I^{131}

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-4-11-15

Diagnostic features of lung metastases differentiated thyroid cancer

T.M. Geliashvili, A.V. Vazhenin, E.B. Vasil'eva, N.G. Afanas'eva

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia

Background. The worldwide increasing incidence of thyroid cancer (TC) is mainly due to a rise in its major form of differentiated TC (DTC): papillary. Most patients with DTC have a good prognosis; 10-year survival overall rates are as high as 85 %, but not greater than 40 % in a group of patients with distant metastases. At the same time, the lung is the most frequent target for distant metastases, accounting for 70 % of all sites.

Objective: to estimate and compare the capabilities of different diagnostic techniques to detect lung metastases of DTC.

Materials and methods. The results of diagnosing lung metastases were retrospectively analyzed in 36 patients (33 women and 3 men; mean age 53 years) with DTC (29 patients with papillary TC and 7 with follicular TC) treated at the department of radiotherapy with systemic therapy, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center from 2011 to 2014.

Results. Chest X-ray could reveal pulmonary metastases in 13 (36 %) patients; lung pathology foci were absent in 23 (64 %) patients. ^{131}I whole-body scintigraphy (WBS) proved to be of informative value in 24 (66.7 %) patients, it displayed no increased accumulation of the radiopharmaceutical in the lung of 12 (33.3 %) cases. Multislice spiral computed tomography (MSCT) of the chest was carried out in 22 (61 %) patients; out of them 21 (95.5 %) were found to have 1.4-to-20-mm lung cancer foci. 18Fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) was performed in 18 (50 %) patients, which showed 3–26-mm lung pathology foci in all the patents; out of them 16 (88.9 %) were detected to have metastases owing to the CT component of this method. Thus, the highest sensitivity was exhibited by MSCT (95.5 %), ^{18}F FDG PET/CT (100 % due to its CT component), and ^{131}I WBS (66.7 %).

Conclusion. When lung metastases of DTC are suspected, 1) chest X-ray should be used as a screening test; 2) ^{131}I WBS should be performed in all patients; 3) MSCT of the chest is the gold standard for diagnosis; 4) ^{18}F FDG PET/CT should not be employed in routine practice.

Key words: differentiated thyroid cancer, lung metastases, chest X-ray, ^{18}F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multislice spiral computed tomography of the chest, ^{131}I whole-body scintigraphy

Введение

В России, по данным медицинской статистики за 2012 г., доля рака щитовидной железы (РЩЖ) в структуре всех злокачественных новообразований составила 1,87 % (в 2002 г. — 1,82 %) [1]. Дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ), включающий папиллярный, фолликулярный и гюртлеклеточный подтипы, составляет более 90 % от всех случаев РЩЖ [2]. Заболеваемость РЩЖ увеличивается во всем мире в основном за счет роста основной формы ДРЩЖ — папиллярной [3]. При этом общая смертность от данной нозологии остается стабильной на протяжении многих лет [4].

Большинство больных ДРЩЖ имеют хороший прогноз, общая 10-летняя выживаемость достигает 85 % [5]. У 10–15 % пациентов с ДРЩЖ встречаются отдаленные метастазы, снижая общую 10-летнюю выживаемость в этой группе до 40 % [6]. При этом легкие являются самой частой мишенью отдаленного метастазирования, составляя 70 % от всех очагов [7].

В современной клинической практике применяются несколько методов диагностики метастазов в легкие ДРЩЖ: рентгенография органов грудной клетки, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, скintiграфия всего тела (СВТ) с I^{131} , позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (^{18}F ФДГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография/КТ. Но, несмотря на такой большой арсенал методов обследования, диагностика метастазов в легкие сложна и часто требует мультидисциплинарного подхода. В связи с этим важно знать место и возможности каждого отдельного метода.

Материалы и методы

В исследование были включены 36 больных с метастазами в легкие ДРЩЖ, находившихся на лечении в радиотерапевтическом отделении системной терапии ГБУЗ ЧОКОД с 2011 по 2014 г. Среди пациентов преобладали женщины — 33 (92 %), мужчин было 3 (8 %). Группу больных 45 лет и старше составили 25 (69 %), моложе 45 лет — 11 (31 %) пациентов. Возраст варьировал от 23 до 80 лет (средний — 53 года). Наиболее часто диагностировался папиллярный рак — у 29 (81 %) больных, у 7 (19 %) — фолликулярная карцинома.

С уже диагностированными метастазами в легкие в отделение поступили 17 (47,2 %) пациентов, у остальных 19 (52,8 %) они были выявлены во время курсов радиойодтерапии по следующим показаниям: у 14 (38,9 %) — при проведении послеоперационной радио-

йодабляции, у 2 (5,6 %) — вместе с метастазами в кости и мягкие ткани, у 3 (8,3 %) — с подозрением на loco-регионарный рецидив заболевания.

Подготовка к проведению и сама процедура радиойодтерапии выполнялись по стандартной методике: отмена L-тироксина осуществлялась за 30 дней до госпитализации; безйодовая диета соблюдалась в течение 2 нед; необходимая активность I^{131} пациентам вводилась в виде раствора перорально; после введения препарата больные находились в «закрытом» режиме в палатах, оборудованных автономной вентиляцией и канализацией; супрессивную гормонотерапию возобновляли через 72 ч; при снижении мощности дозы излучения до 20 мкЗв/ч на расстоянии 1 м от пациента проводили СВТ в целях выявления патологических очагов накопления радиофармпрепарата (РФП).

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) перед лечением у всех исследуемых превышал 30 мкМЕ/мл. На догоспитальном этапе больным проводилась рентгенография органов грудной клетки. Также непосредственно перед госпитализацией исследовался уровень тиреоглобулина в крови и антител к тиреоглобулину.

Результаты

Рентгенография органов грудной клетки определила метастазы в легкие у 13 (36 %) пациентов; у 23 (64 %) больных патологические очаги в легких отсутствовали. Проанализировав размеры выявляемых очагов, мы обнаружили метастазы в легкие > 1 см по данным рентгенографии грудной клетки во всех 100 % случаев, очаги же < 1 см — всего лишь у 11,5 % больных (из них очаги < 5 мм — ни у одного). В табл. 1 представлены данные, показывающие зависимость чувствительности метода рентгенографии грудной клетки от размера метастатических очагов в легких.

СВТ с I^{131} в отношении выявления метастазов в легкие оказалась информативной у 24 (66,7 %) пациентов, не выявила повышенного накопления РФП в легких у 12 (33,3 %), из них у 4 при последующих курсах радиойодтерапии после полного устранения остаточной ткани щитовидной железы СВТ все-таки обнаружила очаги в легких. Из 24 больных, у которых изначально по данным СВТ с I^{131} выявлялись метастазы в легкие, у 14 (58,3 %) очаги оказались рентген-негативными.

ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ выполнена 18 (50 %) из 36 больных и была информативна во всех 100 % случаев (очаги в легких размером 3–26 мм). При сопоставлении роли режимов ПЭТ и КТ выявлено, что в режиме моноПЭТ визуализировались патологические очаги в лег-

Таблица 1. Чувствительность рентгенографии грудной клетки в зависимости от размеров метастатических очагов в легких

Чувствительность очагов	Размер метастатических очагов						Всего	
	> 1 см		0,5–1 см		< 0,5 см			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рентгенпозитивные	10	100	3	20	0	0	13	36
Рентгеннегативные	0	0	12	80	11	100	23	64

Таблица 2. Роль ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ в диагностике метастазов в легкие ДРЩЖ

Чувствительность очагов	КТ-компонент		СВТ-позитивные		СВТ-негативные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЭТ-позитивные	2	11,1	2	20,0	0	0
ПЭТ-негативные	16	88,9	8	80,0	8	100

Таблица 3. Чувствительность различных методов диагностики метастазов в легкие ДРЩЖ

Чувствительность	Рентгенография грудной клетки (n = 36)	СВТ с I^{131} (n = 36)	ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ (n = 18)	МСКТ грудной клетки (n = 22)
Абсолютное число	13	24	18	21
%	36,1	66,7	100	95,5

ких размером > 1 см у 2 (11,1 %) пациентов, тогда как у остальных 16 (88,9 %) больных метастатические очаги в легких выявлены исключительно в режиме КТ. При анализе роли моноПЭТ в группе больных с СВТ-позитивным сканированием доказано, что чувствительность данного метода составила 20 %, тогда как в группе больных с СВТ-негативным ответом ни у одного пациента ПЭТ-позитивных очагов в легких выявлено не было (чувствительность метода 0 %) (табл. 2).

МСКТ грудной клетки проведена 22 (61 %) больным, из них у 21 (95,5 %) обнаружены очаги в легких размером от 1,4 до 20 мм.

Таким образом, при сопоставлении чувствительности различных методов диагностики метастазов в легкие ДРЩЖ в нашем клиническом исследовании выявлено, что наибольшей чувствительностью обладают МСКТ (95,5 %), ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ (100 % за счет наличия режима КТ) и СВТ с I^{131} (66,7 %) (табл. 3).

Обсуждение

Хотя ДРЩЖ и обладает благоприятным прогнозом, но отдаленные метастазы остаются основной причиной смерти в группе больных с генерализованной формой заболевания [8]. Метастазирование в легкие РЩЖ имеет свои особенности, которые зачастую затрудняют диагностику. Чаще всего это

множественные очаги средних и малых размеров, которые рентгенологически напоминают картину милиарного диссеминированного туберкулеза. Другой характерной особенностью легочных метастазов ДРЩЖ является то, что они растут медленно, длительное время не сопровождаются дыхательными расстройствами, кровохарканьем, редко сопровождаются выпотом в плевральную полость и, как правило, являются рентгенологической «находкой» [9].

В настоящее время хорошо изучены факторы, влияющие на прогноз при метастазах в легкие ДРЩЖ. Из них можно выделить 3 наиболее значимые прогностически: возраст, гистологический тип и способность к накоплению метастазами I^{131} [10, 11]. Проанализировав данные исследований, в которых изучались и остальные факторы прогноза, можно коротко заключить, что благоприятным прогнозом обладают метастазы в легкие, накапливающие I^{131} , рентгеннегативные и мелкоочаговые метастазы, а также очаги с низким уровнем SUV (standardized uptake value) или отсутствием накопления РФП при ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ [12–14]. Как видно, методы диагностики метастазов в легкие помогают не только в стадировании процесса. Также по их результатам можно определить прогноз заболевания, наметить план наиболее эффективного лечения, а по мере изменения ответа на диагностику (утрата чувствительности метастазов к I^{131} , повышение уровня

SUV при ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ) вовремя скорректировать лечение (системная химиотерапия, таргетная терапия).

Несмотря на то, что рентгенография органов грудной клетки является доступным и простым методом обследования легких, данный метод обладает существенным недостатком, играющим важную роль в выявлении легочных метастазов ДРЩЖ, — крайне редко обнаруживаются метастазы в легкие < 1 см в диаметре. В нашем исследовании такие очаги посредством рентгенографии грудной клетки выявлены у 11,5 % больных.

У большинства пациентов метастазы в легкие ДРЩЖ выявляются одновременно и рентгенографией органов грудной клетки, и СВТ с I^{131} [12, 13]. Однако, по данным литературы, примерно в 30–50 % случаев такие метастазы являются рентгеннегативными [14]. По нашим результатам, доля СВТ- и рентгенпозитивных метастазов составила 58 %.

Роль ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ у больных ДРЩЖ все чаще обсуждается в литературе. По результатам многочисленных исследований, можно утверждать, что высокий уровень накопления ^{18}F ДГ (в частности, $\text{SUV} > 10$) является неблагоприятным фактором прогноза [15–18], и этот факт можно использовать при планировании тактики лечения (агрессивная хирургическая тактика, таргетная терапия). Но, учитывая ограниченную доступность метода, дороговизну исследования и особенности метаболизма ^{18}F ДГ при ДРЩЖ, необходимо принимать во внимание достоинства и недостатки данного метода, чтобы правильно выставлять показания для проведения именно тем пациентам, которые получают наибольшую пользу от этого исследования. Так, важно знать, что чувствительность режима моноПЭТ с ^{18}F ДГ у пациентов с СВТ-позитивным сканированием, по данным литературы, не превышает 19 % [15]. Поэтому назначение ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ больным, накапливающим йод, является зачастую необоснованным и ведет к лишним затратам. Однако по мере утраты способности опухоли накапливать радиоактивный йод чувствительность режима моноПЭТ с ^{18}F ДГ повышается и у пациентов с СВТ-негативным сканированием достигает уже 80 % [15]. Именно поэтому до сих пор единственным неоспоримым показанием к назначению ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ является подозрение на рецидив заболевания при СВТ-негативном сканировании

и высоком уровне ТТГ. И даже в этом случае в противовес всем оптимистическим литературным данным очевидно, что четверть всех СВТ-негативных и ТТГ-позитивных пациентов также являются и ПЭТ-негативными [16–18].

В нашем исследовании чувствительность моноПЭТ у СВТ-позитивных больных составила 20 %, что соответствует данным литературы [15]. А вот низкую чувствительность моноПЭТ у наших СВТ-негативных больных, мы считаем, можно объяснить малым количеством таких пациентов ($n = 8$), а также ограниченной разрешающей способностью режима моноПЭТ, который является неадекватным методом оценки метастазов в легкие размером < 6 мм. Мы предполагаем, что при прогрессировании заболевания и при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ в динамике данные очаги могут быть визуализированы в режиме моноПЭТ.

Однако сейчас практически во всем мире применяется гибридный метод ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ, который позволяет выявить в режиме КТ мелкие очаги, негативные в режиме моноПЭТ. В нашем исследовании у 16 больных мелкие метастазы в легкие диагностированы только благодаря такому совмещению двух методов диагностики, а именно — за счет наличия КТ-компонента.

Выводы

Таким образом, опираясь на данные литературы и результаты нашего исследования, мы пришли к выводу, что при подозрении на метастазы в легкие ДРЩЖ рекомендуется соблюдать следующие принципы диагностики: 1) рентгенография органов грудной клетки должна применяться как скрининговый метод обследования; 2) СВТ с I^{131} , являясь высокоспецифичным, но умеренно чувствительным методом, должна проводиться всем больным ДРЩЖ с подозрением на метастазы в легкие; 3) МСКТ органов грудной клетки в настоящее время является «золотым стандартом» диагностики метастазов в легкие ДРЩЖ; 4) ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ не должна применяться в рутинной практике для выявления метастазов в легкие ДРЩЖ, показания к назначению данного вида обследования должны выставляться на основе анализа результатов всех вышеперечисленных методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. [Kaprin A.D., Starinsky V.V.,

Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2012 (morbidity and fatality). Moscow, 2014. (In Russ.)].
2. Sherman S.I. Thyroid carcinoma. Lancet 2003;361(9356):501–11.

3. Sipos J.A., Mazzaferri E.L. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;22(6):395–404.
4. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002.

- JAMA 2006;295(10):2164–7.
5. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):313–9.
6. O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *Oncologist* 2010;15(2):146–56.
7. 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.
8. Dinneen S.F., Valimaki M.J., Bergstrahl E.J. et al. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(7):2041–5.
9. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2006. [Valdina E.A. Thyroid gland diseases. Saint-Petersburg: Piter, 2006. (In Russ.)].
10. Showalter T.N., Siegel B.A., Moley J.F. et al. Prognostic factors in patients with well-differentiated thyroid cancer presenting with pulmonary metastasis. *Cancer Biother Radiopharm* 2008;23(5):655–9.
11. Sampson E., Brierley J.D., Le L.W. et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007;110(7):1451–6.
12. Schlumberger M.J. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: Historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest* 1999;22(11 Suppl):3–7.
13. Casara D., Rubello D., Saladini G. et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993;34(10):1626–31.
14. Schlumberger M.J., Arcangeli O., Piekarski J.D. et al. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988;29(11):1790–4.
15. Wang H., Fu H.L., Li J.N. et al. Comparison of whole-body ^{18}F -FDG SPECT and posttherapeutic ^{131}I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Clin Imaging* 2008;32(1):32–7.
16. Hooft L., Hoekstra O.S., Devillé W. et al. Diagnostic accuracy of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3779–86.
17. Khan N., Oriuchi N., Higuchi T. et al. PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Br J Radiol* 2003;76(910):690–5.
18. Sisson J.C., Ackermann R.J., Meyer M.A., Wahl R.L. Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(4):1090–4.

Анализ влияния эффективности лучевой терапии на отдаленные результаты лечения больных злокачественными опухолями слюнных желез

В.Т. Вайрадян, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, И.А. Задеренко,
С.Б. Алиева, Н.В. Руруа, Т.Т. Кондратьева, В.Д. Ермилова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Виолетта Тиграновна Вайрадян v_violetta@list.ru

Цель работы — изучение эффективности лучевой терапии злокачественных опухолей слюнных желез и выявление прогностических факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость в данной группе больных.

Материалы и методы. В работе проанализированы ретроспективные и проспективные данные 111 больных злокачественными опухолями слюнных желез. Всем исследуемым была проведена предоперационная лучевая терапия на первичный очаг и, при необходимости, на зоны регионарного метастазирования, суммарная очаговая доза составила 40–65 ($56,0 \pm 8,9$) Гр. На следующем этапе пациентам выполнялось хирургическое лечение. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от степени лечебного патоморфоза: в 1-ю группу (91,9 %) включили пациентов с 0–III степенью лечебного патоморфоза, во 2-ю (8,1 %) — с IV степенью.

Результаты. Пяти- и десятилетняя общая выживаемость в 1-й группе составила $60,1 \pm 5,1$ и $50,4 \pm 5,7$ % соответственно, во 2-й группе — $87,5 \pm 11,69$ и $87,5 \pm 11,69$ % (медиана не достигнута), $p = 0,04$; безрецидивная выживаемость — $53,6 \pm 5,1$ и $41,33 \pm 5,5$ % в 1-й группе и $88,8 \pm 10,4$ и $88,8 \pm 10,4$ % — во 2-й (медиана не достигнута), $p = 0,015$. В результате многофакторного регрессионного анализа по Коксу значимыми независимыми признаками для общей выживаемости остаются патоморфологическая характеристика опухоли (отношение рисков (ОР) 1,933; $p = 0,010$), локализация процесса (ОР 0,705; $p = 0,010$) и степень дифференцировки (ОР 1,825; $p = 0,010$); для безрецидивной выживаемости — патоморфологическая характеристика опухоли (ОР 2,177; $p = 0,001$), регионарные метастазы в лимфатические узлы (ОР 1,543; $p = 0,013$), локализация опухоли (ОР 0,700; $p = 0,014$), эффект лучевой терапии (ОР 1,767; $p = 0,042$), степень дифференцировки (ОР 1,754; $p = 0,005$).

Ключевые слова: злокачественные опухоли слюнных желез, злокачественные опухоли малых слюнных желез, злокачественные опухоли больших слюнных желез, лучевая терапия

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-4-16-27

Analysis of the impact of radiotherapy on long-term treatment results in patients with malignant salivary gland tumors

V.T. Vayradyan, A.M. Mudunov, R.I. Azizyan, I.A. Zaderenko, S.B. Alieva, N.V. Rurua, T.T. Kondrat'eva, V.D. Ermilova

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

Objective: to investigate the efficiency of radiotherapy for malignant salivary gland tumors and to reveal prognostic factors influencing overall and relapse-free survival rates in this patient group.

Materials and methods. The retrospective and prospective data of 111 patients with malignant salivary gland tumors were analyzed. All the examinees received preoperative radiotherapy to the primary focus and, if need be, regional metastatic areas; the cumulative focal dose was 40–65 (56.0 ± 8.9) Gy. In the following step, the patients were surgically treated. They were divided into 2 groups according to the degree of therapeutic pathomorphosis: 1) Degree 0–III (91.9 %) and 2) Degree IV (8.1 %).

Results. Five- and ten-year overall survival rates were 60.1 ± 5.1 and 50.4 ± 5.7 % and 7.5 ± 11.69 and 87.5 ± 11.69 % (unachieved median) in Groups 1 and 2, respectively ($p = 0.04$); relapse-free survival rates were 53.6 ± 5.1 and 41.33 ± 5.5 % in Group 1 and 88.8 ± 10.4 and 88.8 ± 10.4 % in Group 2 (unachieved median) ($p = 0.015$). Cox multivariate regression analysis showed that the significant independent signs for overall survival were the pathomorphological characteristics of a tumor (risk ratio (RR) = 1.933; $p = 0.010$), process location (RR = 0.705; $p = 0.010$), and tumor grade (RR = 1.825; $p = 0.010$); those for relapse-free survival were the pathomorphological characteristics of a tumor (RR = 2.177; $p = 0.001$), regional lymph node metastases (RR = 1.543; $p = 0.013$), tumor localization (RR = 0.700; $p = 0.014$), effect of radiotherapy (RR = 1.767; $p = 0.042$), and tumor grade (RR = 1.754; $p = 0.005$).

Key words: malignant salivary gland tumors, malignant minor salivary gland tumors, malignant greater salivary gland tumors, radiotherapy

Введение

На долю опухолей слюнных желез приходится 7 % всех новообразований головы и шеи [1], из них злокачественные встречаются в 10–46 % случаев [2, 3].

Злокачественные опухоли больших слюнных желез встречаются в 69,2 % случаев, малых — в 30,8 %; соотношение — 2,2:1 [4, 5]. Для злокачественных опухолей околоушной слюнной железы самым частым гистологическим типом является мукоэпидермоидная карцинома (40 %), для поднижнечелюстной слюнной железы и малых слюнных желез — аденокистозный рак (45,0 и 50,4 % соответственно) [6–10].

Злокачественные опухоли слюнных желез (ЗОСЖ) характеризуются достаточно агрессивным течением. Так, местные рецидивы при аденокистозном раке встречаются в 16–85 % случаев. Метастазы в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) наблюдаются в 5–25 % случаев, как правило, из опухолей подчелюстной железы. Частота возникновения отдаленных метастазов оценивается в пределах 25–55 %, чаще поражаются легкие, реже — кости, головной мозг и печень [7, 9]. В то же время наблюдаются относительно благоприятно протекающие варианты: при ацинозно-клеточной карциноме отмечается самая низкая частота регионарного рецидивирования (19,6 %) и отдаленного метастазирования (4,2 %) [3, 5]. Разнообразие морфологических типов опухолей сопровождается разной чувствительностью к лучевой терапии (ЛТ).

Современные стандарты лечения (NCCN 2.2013) ЗОСЖ включают в себя хирургическое лечение на 1-м этапе с последующей ЛТ или конкурентной химиолучевой терапией (ХЛТ) на 2-м. Если хирургическое удаление невозможно, то ЛТ проводится в самостоятельном режиме [11–13].

Показаниями к послеоперационной ЛТ являются:

- размер опухоли T1–2 при условии наличия периневральной, периваскулярной инвазии, распространения опухоли за пределы капсулы;
- аденокистозный рак;
- опухоли средней и высокой степеней злокачественности;
- размер опухоли T3–4N0–3 при наличии неблагоприятных патоморфологических признаков: средняя или низкая степень злокачественности, наличие опухолевых клеток в краях резекции, периневральная инвазия, метастазы в ЛУ, периваскулярная инвазия [14, 15].

В большинстве случаев ЗОСЖ считаются малочувствительными к ЛТ или вовсе радиорезистентными [11, 13]. По результатам исследования Университета Флориды было выявлено значительное улучшение отдаленных результатов при аденокистозном раке (T4N0M0) в группе комбинированной терапии по сравнению с группой только хирургического лече-

ния в виде уменьшения частоты реализации местных рецидивов и отдаленных метастазов (частота безрецидивного контроля) — 81 и 66 % соответственно [16]. Однако, по заключению американской Национальной базы данных онкологических больных, 5-летняя выживаемость у пациентов с ацинозно-клеточной карциномой после хирургического лечения составила 96,8 %, после комбинированного — 88,2 % [11]. Данные являются неоднозначными, так как в группу комбинированной терапии были включены больные с более агрессивными вариантами опухолей. А по данным J. G. Armstrong и соавт., при злокачественных опухолях низкой степени дифференцировки, соответствующих клиническим стадиям III–IV, безрецидивные отдаленные результаты выше в группе комбинированного лечения (51,3 %) по сравнению с группой только хирургического (16,8 %) [17].

Степень выраженности ответа опухоли на ЛТ, по мнению E. Z. Jacobson, а также E. A. Eneroth и соавт. [18], зависит от гистологического варианта ЗОСЖ. Указанные авторы расценивают мукоэпидермоидную карциному как средне- или низкорadioчувствительную, а ацинозно-клеточную карциному — как более чувствительную к ЛТ, так как серозные клетки ацинусов являются наиболее radioчувствительными из всех клеточных компонентов слюнной железы. Как считает Hoshino, аденокистозный рак является radioчувствительным за счет преобладания миоэпителиальных клеток. В то же время базально-клеточная карцинома, для гистогенеза которой также важна роль миоэпителия, оказалась радиорезистентной. Карцинома слюнных протоков является низкочувствительной к лучевой терапии. По мнению A. E. Pinto и соавт., разная реакция на облучение ЗОСЖ даже одной группы клеток, вероятнее, свидетельствует о разной степени их дифференцировки [19]. В исследовании T. A. Белоус в группе низкодифференцированных мукоэпидермоидных карцином ответ опухоли на ЛТ был отмечен у 85,8 % больных (6 из 7); при умеренно дифференцированных — у 40 % пациентов (4 из 10); в группе высокодифференцированных опухолей ни у одного из 10 исследуемых пациентов микроскопических признаков действия ЛТ отмечено не было [20]. Малое количество наблюдений не позволяет нам высказать по этому поводу определенных суждений. A. G. Renehan и E. N. Gleave отмечают, что главным прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость (ОВ), безрецидивную выживаемость (БРВ) и чувствительность к ЛТ, является степень дифференцировки злокачественной опухоли [21].

Цель работы — изучить эффективность ЛТ у пациентов с ЗОСЖ и выявить прогностические факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения данной группы больных.

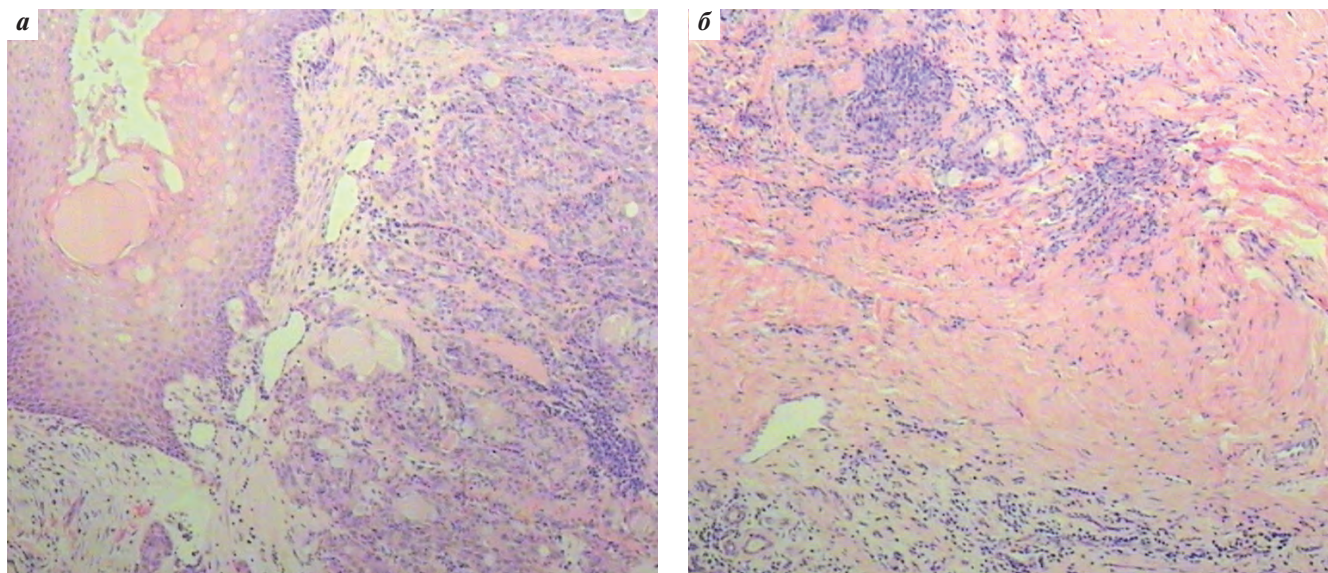


Рис. 1. Аденокарцинома малых слюнных желез твердого неба (без дополнительных уточнений): а — без изменения; б — после ЛТ (I степень лечебного патоморфоза: остатки плоского эпителия слизистой оболочки и комплексы опухоли, небольшие склеротические изменения опухоли)

Материалы и методы

Наше исследование основано на анализе ретроспективных и проспективных данных комплексного обследования и лечения 111 больных ЗОСЖ, наблюдавшихся и получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с декабря 1996 по февраль 2015 г. Среднее время наблюдения составило $72,5 \pm 55,1^*$ (4,3–231,6; медиана 54) мес. В исследование включены 49 (44,1 %) пациентов мужского и 62 (55,9 %) — женского пола. Средний возраст составил $51,1 \pm 14,6$ (17–82; медиана 51) года. Всем исследуемым была проведена предоперационная ЛТ на первичный очаг и, при необходимости, на зоны регионарного метастазирования. Суммарная очаговая доза составила 40–65 ($56,0 \pm 8,9$) Гр. Облучение области опухоли выполнено с одного или двух полей (прямых или под углом 90°) с разовой очаговой дозой 2,0 Гр, без перерыва, всем пациентам. Далее больным проводили хирургическое лечение первичного очага и зон регионарного метастазирования (при необходимости).

Оценка ответа опухоли на ЛТ определялась по данным клинического (основанным на измерении линейных размеров новообразования, определяемым лучевыми методами исследования) и гистологического (гистологическое исследование операционного материала с определением степени патоморфоза) обследований.

Гистологический вариант в большинстве наблюдений был представлен аденокистозным раком — в 29,7 % ($n = 33$) и аденокарциномой — в 26,1 % ($n = 29$) случаев; мукоэпидермоидная карцинома встречалась у 17,1 % ($n = 19$) пациентов, рак в плеоморфной аде-

номе — у 9 % ($n = 10$), протоковая карцинома — у 6,3 % ($n = 7$), а также единичные случаи, представленные другими вариантами опухолей (ацинозно-клеточная, миоэпителиальная карцинома, плоскоклеточный рак, полиморфная аденокарцинома низкой степени злокачественности, цистаденокарцинома и базально-клеточная аденокарцинома).

Локализация процесса в больших слюнных железах отмечена у 80,2 % ($n = 89$), в малых — у 19,8 % ($n = 22$) больных.

Комбинированное лечение в объеме предоперационной ЛТ с последующей операцией было проведено 88,3 % ($n = 98$) пациентов, комплексное, включающее предоперационную ЛТ, хирургическое лечение и послеоперационную ХЛТ, — 11,7 % ($n = 13$) больных.

При оценке непосредственных результатов лечения после окончания предоперационной ЛТ у 9,0 % ($n = 10$) пациентов отмечалась полная клиническая регрессия опухоли, у 76,6 % ($n = 85$) — частичная, у 14,4 % ($n = 16$) больных диагностирована стабилизация опухолевого процесса. Таким образом, в большинстве случаев наблюдались выраженные клинические ответы после окончания предоперационной ЛТ.

При пересмотре архивного гистологического и цитологического материала IV степень патоморфоза, соответствующая полному ответу, отмечена лишь у 8,1 % ($n = 4$) пациентов, III степень — у 25,2 % ($n = 28$), II — у 50,5 % ($n = 56$), I — у 10,8 % ($n = 12$) и 0 степень — у 5,4 % ($n = 6$) больных (рис. 1).

Распределение больных по стадиям представлено в табл. 1. Так, полный ответ на ЛТ (полная регрессия

*Здесь и далее: медиана $\pm$ стандартное отклонение.

Таблица 1. Характеристика пациентов в зависимости от стадии заболевания

Характеристика	Стадия, n (%)				Всего, n (%)
	I	II	III	IV	
Вид лечения					
Комбинированное	11 (91,7)	26 (89,7)	37 (94,9)	24 (77,4)	98 (88,3)
Комплексное	1 (8,3)	3 (10,3)	2 (5,1)	7 (22,6)	13 (11,7)
Клинический ответ опухоли на ЛТ					
Полный	2 (16,7)	4 (13,8)	2 (5,1)	2 (6,5)	10 (9,0)
Частичный	9 (75,0)	22 (75,9)	32 (82,1)	22 (71,0)	85 (76,6)
Стабилизация	1 (8,3)	3 (10,3)	5 (12,8)	7 (22,6)	16 (14,4)
Наличие неблагоприятных патоморфологических признаков					
Нет	10 (83,3)	24 (82,8)	31 (79,5)	23 (74,2)	88 (79,3)
Есть	2 (16,7)	5 (17,2)	8 (20,5)	8 (25,8)	21 (18,9)
Степень лечебного патоморфоза					
0	—	2 (6,9)	2 (5,1)	2 (6,5)	6 (5,4)
I	3 (25,0)	3 (10,3)	3 (7,7)	3 (9,7)	12 (10,8)
II	6 (50,0)	14 (48,3)	18 (46,2)	18 (58,1)	56 (50,5)
III	1 (8,3)	8 (27,6)	13 (33,3)	6 (19,4)	28 (25,2)
IV	2 (16,7)	2 (6,9)	3 (7,7)	2 (6,5)	9 (8,1)
Число больных, n	12	29	39	31	111

и IV степень лечебного патоморфоза) чаще встречался на ранних стадиях опухолевого процесса (I–II). Полная регрессия наблюдалась в большинстве случаев при I стадии – 16,7 % ($n = 2$), реже – при III стадии – 5,1 % ($n = 2$). Полный патоморфоз (IV степень) чаще встречался при I стадии – в 16,7 % ($n = 2$) случаев, реже всего – при IV стадии – 6,5 % ($n = 2$).

Учитывая данные предшествующих исследований, доказывающие, что отдаленные результаты лечения не различаются в группах с 0–III степенью патоморфоза, в данной работе эти группы были объединены в одну (1-я группа – 91,9 %; $n = 102$) и сравнены с группой с IV степенью патоморфоза (2-я группа – 8,1 %; $n = 9$). Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 2.

Достоверных различий в исследуемых группах в зависимости от пола и возраста пациентов не отмечено. Полный лечебный патоморфоз опухоли на ЛТ в большинстве случаев был получен при раке в плеоморфной аденоме – 20,0 %, в 10,3 % случаев – при аденокарциноме, в 9,1 % – при аденокистозном раке, в 5,3 % – при мукоэпидермоидной карциноме. Полностью радиорезистентной оказалась карцинома слюнных

протоков и другие опухоли, единично встречающиеся в нашем исследовании.

Наиболее чувствительными к ЛТ (IV степень лечебного патоморфоза) оказались злокачественные опухоли малых слюнных желез твердого неба – 16,7 % и околоушной слюнной железы – 9,9 %. Опухоли, локализованные в поднижнечелюстной слюнной железе, малых слюнных железах языка, верхней челюсти, дне полости рта, оказались радиорезистентными – ни в одном случае не было отмечено полного лечебного патоморфоза.

При анализе ответа опухоли на ЛТ в зависимости от размера отмечено, что при малых опухолях (T1) полный лечебный патоморфоз встречался чаще (13,3 %), чем при опухолях больших размеров (T4–0 %).

В зависимости от наличия метастазов в регионарные ЛУ интересен тот факт, что полный лечебный патоморфоз в 12,5 % ($n = 2$) случаев отмечался при наличии регионарных метастазов, соответствующих размеру узлов N2–3, и в 8,9 % ($n = 7$) – при отсутствии метастазов.

Во 2-й группе (IV степень лечебного патоморфоза) у 100 % ($n = 9$) исследуемых пациентов отмечена пол-

Таблица 2. Частота и степень ответа ЗОСЖ на ЛТ в зависимости от различных факторов

Характеристика	Степень патоморфоза, <i>n</i> (%)		Всего, <i>n</i> (%)
	1-я группа	2-я группа	
Пол			
Мужской	49 (92,5)	4 (7,5)	53 (100)
Женский	53 (91,4)	5 (8,6)	58 (100)
Возраст, лет			
< 55	47 (90,4)	5 (9,6)	52 (100)
≥ 55	55 (93,2)	4 (6,8)	59 (100)
Локализация			
Околоушная слюнная железа	64 (90,1)	7 (9,9)	71 (100)
Поднижнечелюстная слюнная железа	18 (100)	0 (0)	18 (100)
Твердое небо	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)
Язык	3 (100)	0 (0)	3 (100)
Верхняя челюсть	5 (100)	0 (0)	5 (100)
Дно полости рта	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Морфология			
Аденокистозный рак	30 (90,9)	3 (9,1)	33 (100)
Аденокарцинома	26 (89,7)	3 (10,3)	29 (100)
Мукоэпидермоидная карцинома	18 (94,7)	1 (5,3)	19 (100)
Рак в плеоморфной аденоме	8 (80,0)	2 (20,0)	10 (100)
Протоковая карцинома	7 (100)	0 (0)	7 (100)
Другие	13 (100)	0 (0)	13 (100)
Стадия T			
T1	13 (86,7)	2 (13,3)	15 (100)
T2	38 (92,7)	3 (7,3)	41 (100)

Характеристика	Степень патоморфоза, n (%)		Всего, n (%)
	1-я группа	2-я группа	
T3	30 (88,2)	4 (11,8)	34 (100)
T4	21 (100)	0 (0)	21 (100)
Стадия N			
N0	71 (91,0)	7 (8,9)	78 (100)
N1	17 (100)	0 (0)	17 (100)
N2–3	14 (87,5)	2 (12,5)	16 (100)
Клиническая стадия заболевания			
I	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)
II	27 (93,1)	2 (6,9)	29 (100)
III	36 (92,3)	3 (7,7)	39 (100)
IV	29 (93,5)	2 (6,5)	31 (100)
Вид лечения			
Комбинированное	89 (90,8)	9 (9,2)	98 (100)
Комплексное	13 (100)	0 (0)	13 (100)
Клинический ответ опухоли на ЛТ			
Полный	2 (18,2)	9 (81,9)	11 (100)
Частичный	85 (100)	0 (0)*	85 (100)
Стабилизация	15 (100)	0 (0)*	15 (100)
Степень дифференцировки G			
1	46 (92,0)	4 (8,0)	50 (100)
2	32 (97,0)	1 (3,0)	33 (100)
3	24 (85,7)	4 (14,2)	28 (100)
Число больных, n	102	9	111

* Достоверные различия по сравнению с полным клиническим ответом, $p < 0,05$.

ная регрессия опухоли после проведенной предоперационной ЛТ. В 1-й группе (0–III степень) у 83,3 % ($n = 85$) пациентов диагностирована частичная регрессия, у 14,7 % ($n = 15$) – стабилизация процесса и у 2 % ($n = 2$) – полная регрессия, при этом по данным гистологического заключения сохранялись жизнеспособные опухолевые клетки. Следовательно, достоверная оценка полного ответа опухоли на ЛТ должна включать гистологическое исследование операционного материала. Анализ взаимосвязи между степенью дифференцировки злокачественной опухоли и ответом на ЛТ показал, что низкодифференцированные опухоли бо-

лее чувствительны к ЛТ (14,2 %) по сравнению с высокодифференцированными (8,0 %).

Анализ радиочувствительности различных гистологических вариантов ЗОСЖ в зависимости от степени дифференцировки в группе с полным лечебным патоморфозом (табл. 3) продемонстрировал, что в группе опухолей высокой степени дифференцировки наиболее чувствительным к ЛТ (50,0 %) оказался аденокистозный рак, в равной степени – аденокарцинома и рак в плеоморфной аденоме (по 25,0 %). При умеренно дифференцированных опухолях мукоэпидермоидная карцинома оказалась самой радиочувствительной

Таблица 3. Характеристика пациентов с полным лечебным патоморфозом в зависимости от гистологического типа и степени дифференцировки

Степень дифференцировки G	Гистологический тип	Количество пациентов, n (%)
1	Аденокистозный рак	2 (50,0)
	Аденокарцинома	1 (25,0)
	Рак в плеоморфной аденоме	1 (25,0)
2	Мукоэпидермоидная карцинома	1 (100)
3	Аденокистозный рак	1 (25,0)
	Аденокарцинома	2 (50,0)
	Рак в плеоморфной аденоме	1 (25,0)

Таблица 4. Характеристика исследуемых групп в зависимости от патоморфологических характеристик

Степень дифференцировки G	Наличие/отсутствие неблагоприятных патоморфологических признаков, n (%)	
	нет	есть
1	88 (79,3)	23 (20,7)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
3	88 (79,3)	21 (20,7)

(100,0 %; $n = 1$). Группа низкодифференцированных опухолей в 50,0 % случаев была представлена аденокарциномой и в равном соотношении аденокистозным раком и раком в плеоморфной аденоме — по 25,0 %.

Распределение групп больных в зависимости от патоморфологических признаков представлено только для 1-й группы, так как во 2-й по данным гистологического заключения отмечено отсутствие опухолевых элементов и полное отсутствие опухолевой паренхимы (табл. 4). В 1-й группе у 79,3 % пациентов присутствуют благоприятные, а у 20,7 % — неблагоприятные (наличие опухолевых клеток в краях резекции, периневральная и/или периваскулярная инвазия) патоморфологические признаки.

Показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) мы рассчитывали по методу Каплана—Майера; достоверность различий в выживаемости по группам — с помощью log-rank test; проводили одно- и многофакторный регрессионный анализ по Коксу.

Результаты и обсуждение

Анализ выживаемости в 2 исследуемых группах в зависимости от степени патоморфоза представлен

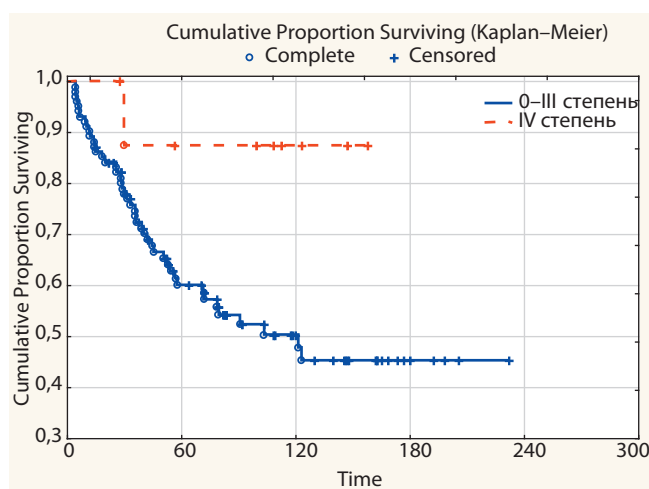


Рис. 2. Кривые ОВ в зависимости от степени патоморфоза

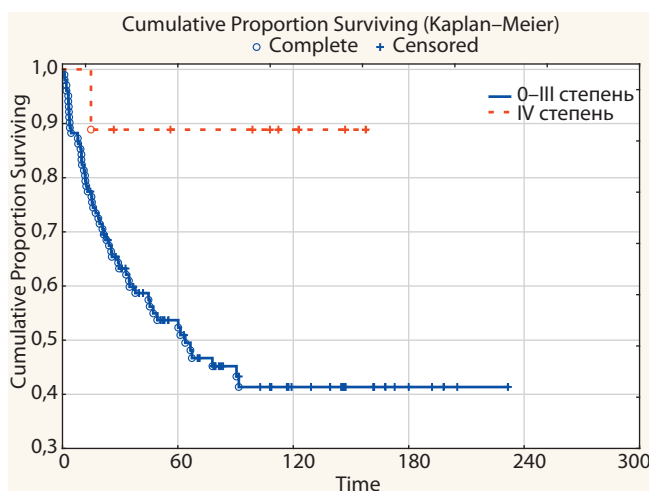


Рис. 3. Кривые БРВ в зависимости от степени патоморфоза

следующими данными: 5- и 10-летняя ОВ для 1-й группы составила $60,1 \pm 5,1$ и $50,4 \pm 5,7$ %, для 2-й — $87,5 \pm 11,69$ и $87,5 \pm 11,69$ % соответственно (медиана не достигнута), различия являются статистически достоверными ($p = 0,04$) (рис. 2); 5- и 10-летняя БРВ достигла $53,6 \pm 5,1$ и $41,33 \pm 5,5$ % для 1-й группы и $88,8 \pm 10,4$ и $88,8 \pm 10,4$ % соответственно (медиана не достигнута) для 2-й ($p = 0,015$) (рис. 3). Отдаленные результаты в зависимости от выраженности лечебного патоморфоза после окончания предоперационной ЛТ оказались значительно выше в группе с IV степенью патоморфоза.

Проведен анализ влияния степени дифференцировки на отдаленные результаты, которые представлены в табл. 5. Всего прогрессирование было отмечено в 48,7 % случаев ($n = 54$). Прогрессирование происходило за счет местных рецидивов — 10,8 % ($n = 12$), а также регионарных ($n = 13$) и отдаленных ($n = 13$) метастазов — по 11,7 %. Прогрессирование чаще наблюдалось при низкодифференцированных опухолях

Таблица 5. Отдаленные результаты лечения в зависимости от степени дифференцировки опухоли, n (%)

Степень дифференцировки G	Число пациентов, n	Прогрессирование	Местный рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
1	37	10 (27,0)*	3 (8,1)	1 (2,7)*	3 (8,1)	29 (78,4)	8 (21,6)*
2	25	7 (28,0)*	—	1 (4,0)*	1 (4,0)	18 (72,0)	7 (28,0)*
3	49	37 (75,5)	9 (18,4)	11 (22,5)	9 (18,4)	18 (36,7)	31 (63,3)
Всего	111	54 (48,7)	12 (10,8)	13 (11,7)	13 (11,7)	65 (58,6)	46 (41,4)

* Достоверные различия по сравнению с низкодифференцированными опухолями, $p < 0,05$.

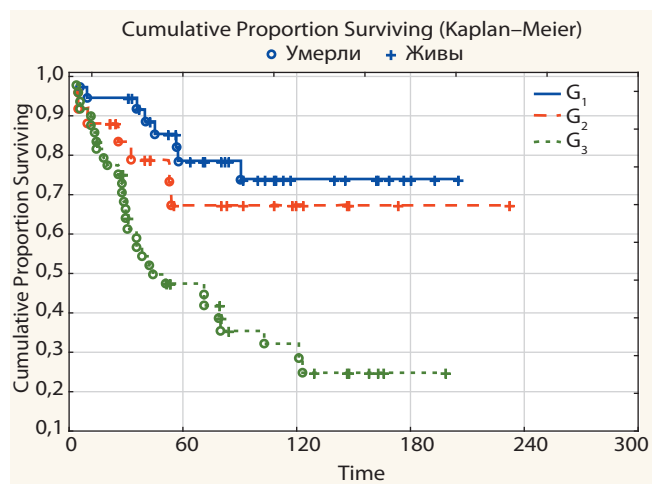


Рис. 4. Кривые ОВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли

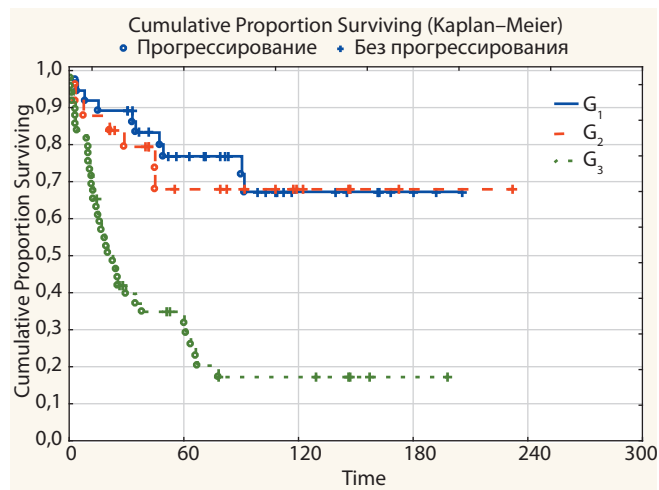


Рис. 5. Кривые БРВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли

(G_3) – 75,5 % по сравнению с высокодифференцированными (G_1) – 27,0 %.

Анализ отдаленных результатов в зависимости от степени дифференцировки продемонстрировал достоверно большую частоту прогрессирования ($p < 0,001$) и смертности ($p < 0,004$), худшую ОВ и БРВ в группе

низкодифференцированных злокачественных опухолей ($p = 0,0001$ и $p = 0,000003$). Так, 5- и 10-летняя ОВ при высокодифференцированных опухолях составила $78,6 \pm 7,2$ и $73,9 \pm 8,2$ %, при умеренно дифференцированных – $68,0 \pm 10,4$ и $68,0 \pm 10,4$ % (медиана не достигнута), при низкодифференцированных – $47,3 \pm 7,5$ и $32,0 \pm 7,6$ % соответственно (медиана 43,9 мес) (рис. 4). Пяти- и десятилетняя БРВ при опухолях высокой степени дифференцировки достигла $76,8 \pm 7,2$ и $67,2 \pm 8,9$ %, умеренной – $68,0 \pm 10,3$ и $68,0 \pm 10,3$ % (медиана не достигнута), низкой – $34,7 \pm 7,0$ и $14,3 \pm 6,1$ % соответственно (медиана 21,4 мес) (рис. 5).

ОВ и БРВ больных с высоко- и умеренно дифференцированными злокачественными опухолями имеют достоверно сходные значения, но резко отличаются от пациентов с низкой степенью дифференцировки. Таким образом, прогностически более важным является наличие низкой степени дифференцировки, а характер лечения при высоко- и умеренно дифференцированных опухолях не должен существенно различаться.

Следует отметить, что, несмотря на наличие выраженного лечебного патоморфоза в зоне первичного очага при низкодифференцированных опухолях (14,2 %), отдаленные результаты в этой группе значительно хуже за счет регионарных и отдаленных метастазов. Таким образом, лечение ЗОСЖ низкой степени дифференцировки должно быть системным, а не местным.

Отмечена взаимосвязь между степенью патоморфоза и размером опухоли. Так, полная степень патоморфоза чаще наблюдается при опухолях малого размера, соответствующих клинической стадии I, – 16,7 % ($n = 2$), при II стадии – в 6,9 % ($n = 2$), при III – в 7,7 % ($n = 3$), при IV – в 6,5 % ($n = 2$) случаев. Отдаленные результаты в зависимости от клинической стадии представлены в табл. 6. При анализе данных получено, что частота прогрессирования выше при опухолях IV стадии, прогрессирование представлено в основном за счет регионарных (22,6 %) и отдаленных (12,9 %) метастазов, различия статистически достоверны между I и II стадиями ($p < 0,05$).

Таблица 6. Отдаленные результаты лечения в зависимости от клинической стадии, n (%)

Клиническая стадия	Число пациентов, n	Прогрессирование	Местный рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
I	12	3 (25)*	2 (16,7)	—	1 (8,3)	9 (75,0)	3 (25,0)
II	29	10 (34,5)*	3 (10,3)	2 (6,9)	3 (10,3)	20 (69,0)	9 (31,0)
III	39	21 (53,8)	5 (12,8)	4 (10,3)	5 (12,8)	21 (53,8)	18 (46,2)
IV	31	20 (64,5)	2 (6,5)	7 (22,6)	4 (12,9)	15 (48,4)	16 (51,6)
Всего	111	54 (48,7)	12 (10,8)	13 (11,7)	13 (11,7)	65 (58,6)	46 (41,4)

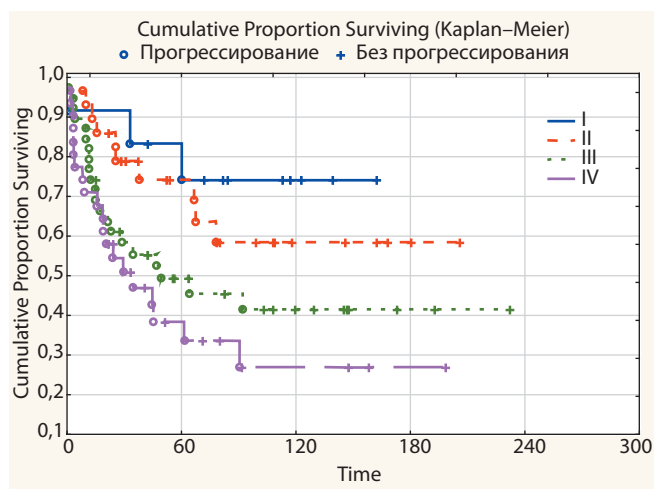
* Достоверные различия по сравнению с IV стадией опухоли, $p < 0,05$.

Рис. 6. Кривые БРВ в зависимости от стадии заболевания

Различия в ОВ между группами не достигают статистической значимости. Достоверные различия получены только при анализе БРВ между пациентами с IV стадией заболевания по сравнению с I ($p = 0,01$) и II ($p = 0,009$). Так, 5- и 10-летняя БРВ при I стадии составила $83,3 \pm 10,8$ и $74,1 \pm 12,9$ %, при II — $74,4 \pm 8,5$ и $56,4 \pm 10,5$ %, при III — $49,3 \pm 8,3$ и $41,4 \pm 8,6$ % (медиана 48,9 мес) и при IV стадии — $38,4 \pm 9,3$ и $26,9 \pm 9,6$ % соответственно (медиана 30,6 мес) (рис. 6).

При анализе отдаленных результатов в зависимости от гистологического типа опухоли (табл. 7) отмечено, что частота прогрессирования была наименьшей при аденокистозном раке — 33,3 %, в основном за счет отдаленных метастазов. При аденокарциноме прогрессирование отмечено в 58,6 % случаев за счет регионарных и отдаленных метастазов (по 17,2 %).

Таблица 7. Отдаленные результаты лечения в зависимости от гистологического типа опухоли, n (%)

Гистологический тип опухоли	Число пациентов, n	Прогрессирование	Местный рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
Аденокистозный рак	33	11 (33,3)	4 (12,1)	2 (6,1)	5 (15,2)	24 (72,7)	9 (27,3)
Аденокарцинома	29	17 (58,6)	3 (10,3)	5 (17,2)	5 (17,2)	14 (48,3)	15 (51,7)
Мукоэпидермоидная карцинома	19	10 (52,6)	1 (5,3)	2 (10,5)	1 (5,3)	11 (57,9)	8 (42,1)
Рак в плеоморфной аденоме	10	4 (40,0)	—	1 (10,0)	—	6 (60,0)	4 (40,0)
Ацинозно-клеточная опухоль	3	2 (66,7)	1 (33,3)	—	—	2 (66,7)	1 (33,3)
Протоковая карцинома	7	4 (57,1)	1 (14,3)	1 (14,3)	—	4 (57,1)	3 (42,9)
Миоэпителиальная карцинома	2	1 (50,0)	—	—	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Плоскоклеточный рак	2	2 (100)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	—	2 (100)
Полиморфная аденокарцинома	3	—	—	—	—	3 (100)	—
Цистаденокарцинома	2	2 (100)	1 (50,0)	—	—	—	2 (100)
Базально-клеточная аденокарцинома	1	1 (100)	—	1 (100)	—	—	1 (100)
Всего	111	54 (48,7)	12 (10,8)	13 (11,7)	13 (11,7)	65 (58,6)	46 (41,4)

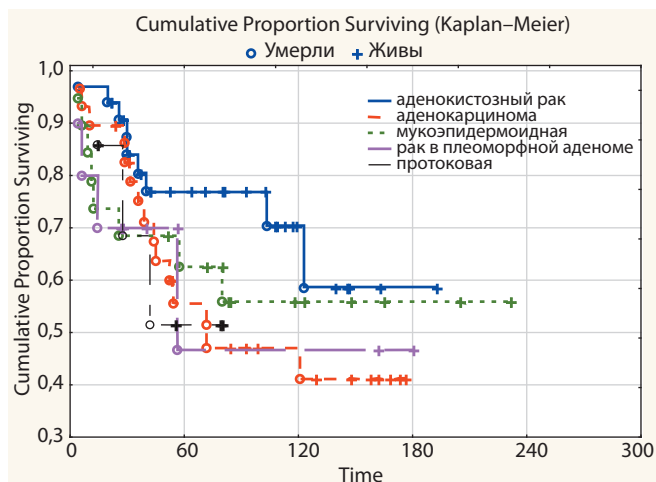


Рис. 7. Кривые ОВ в зависимости от гистологического типа опухоли

Группы с ацинозно-клеточной, миоэпителиальной карциномой, плоскоклеточным раком, полиморфной аденокарциномой низкой степени злокачественности, цистаденокарциномой и базально-клеточной аденокарциномой далее не анализировались нами из-за малого числа пациентов ($n = 1-3$).

Пяти- и десятилетняя ОВ при аденокистозном раке была самой высокой в исследуемой группе и составила $76,8 \pm 7,7$ и $70,4 \pm 9,4$ % соответственно. При карциноме слюнных протоков 5-летняя ОВ составила $51,4 \pm 20,4$ %, 10-летняя ОВ не была достигнута ($p \geq 0,1$) (рис. 7). Такая же тенденция наблюдалась и при анализе БРВ: при аденокистозном раке — $71,9 \pm 7,9$ и $62,2 \pm 9,4$ % соответственно для 5- и 10-летней выживаемости; при карциноме слюнных протоков $38,1 \pm 19,9$ % — 5-летняя, 10-летняя БРВ не достигнута ($p \geq 0,1$).

Проанализировав отдаленные результаты в зависимости от локализации, можно сделать вывод, что достоверно лучшие ОВ и БРВ наблюдаются при локализации злокачественной опухоли в малых слюнных железах твердого неба (100 и $83,3 \pm 15,2$ % соответственно) по сравнению с группой больных при локализации процесса в околоушной слюнной железе ($57,3 \pm 6,2$ и $47,5 \pm 6,5$ % соответственно; медиана $79,5$ мес; $p = 0,012$). Худшая выживаемость отмечена при локализации процесса в поднижнечелюстной слюнной железе ($36,7 \pm 13,1$ и $36,7 \pm 13,1$ %; медиана $47,6$ мес; $p = 0,005$). В остальных случаях различия не достигли стати-

Таблица 9. Однофакторный регрессионный анализ по Коксу для ОВ

Характеристика	ОР	95 % ДИ	p
Пол	1,102	0,618—1,968	0,741
Возрастная группа	0,912	0,758—1,096	0,325
Патоморфологические признаки	1,889	1,209—2,951	0,005
T (1—4)	1,335	0,983—1,812	0,064
N (0—2)	1,633	1,154—2,311	0,006
Стадия (I—IV)	1,481	1,082—2,028	0,014
Выраженный патоморфоз	0,194	0,027—1,406	0,105
Локализация	0,680	0,504—0,916	0,011
Морфология	1,089	0,983—1,207	0,1
Комбинированное/комплексное лечение	1,635	0,689—3,882	0,265
Эффект ЛТ	2,699	1,539—4,733	0,0006
Степень дифференцировки G	2,134068	1,450051—3,140751	0,0001

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

стической значимости. Такая же тенденция наблюдалась при анализе БРВ. Отдаленные результаты в зависимости от проведенного лечения представлены в табл. 8.

Отдаленные результаты немного хуже в группе комплексного лечения, так как большую ее часть составляли пациенты с IV стадией. Так, 5- и 10-летняя ОВ для группы комбинированного лечения составила $63,0 \pm 5,2$ и $55,7 \pm 5,5$ % соответственно, для комплексного — $61,5 \pm 13,5$ % — 5-летняя, а 10-летняя ОВ не достигнута (различия не являются значимыми).

Мы исследовали взаимосвязь между выживаемостью и клинико-патоморфологическими характеристиками, представленными в табл. 9. По данным анализа отмечена взаимосвязь между ОВ и патоморфологическими характеристиками (благоприятные/неблагоприятные признаки) ($p = 0,005$), наличием регионарных метастазов ($p = 0,006$), локализацией опухолевого процесса ($p = 0,011$), эффектом ЛТ ($p = 0,0006$), степенью дифференцировки опухоли ($p = 0,0001$) и клинической стадией заболевания ($p = 0,014$).

Таблица 8. Отдаленные результаты терапии в зависимости от вида лечения

Вид лечения	Число пациентов	Прогрессирование	Местный рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
Комбинированное	98	47 (48,0)	10 (10,2)	12 (12,4)	10 (10,2)	58 (59,2)	40 (40,8)
Комплексное	13	7 (53,9)	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (23,1)	7 (53,9)	6 (46,2)

Таблица 10. Многофакторный регрессионный анализ по Коксу для ОВ

Фактор	ОР	95 % ДИ	p
Характер операции	1,933	1,168–3,201	0,010
Локализация	0,705	0,521–0,953	0,023
Степень дифференцировки G	1,825	1,245–2,677	0,002

В результате многофакторного регрессионного анализа по Коксу значимыми независимыми признаками (благоприятными факторами) для ОВ остаются патоморфологический характер опухоли (благоприятные патоморфологические признаки удаленной опухоли) (ОР 1,933; $p = 0,010$), локализация процесса (в малых слюнных железах твердого неба) (ОР 0,705; $p = 0,010$) и степень дифференцировки (высокая степень дифференцировки) (ОР 1,825; $p = 0,010$) (табл. 10).

Анализ оценки прогностических факторов, влияющих на БРВ, проведен аналогично предыдущему и представлен в табл. 11.

В результате многофакторного регрессионного анализа по Коксу значимыми независимыми признаками (благоприятными факторами) для БРВ остаются патоморфологическая характеристика опухоли (благоприятные патоморфологические признаки опухоли) (ОР 2,177; $p = 0,001$), отсутствие регионарных метастазов (ОР 1,543; $p = 0,013$), локализация опухоли в малых слюнных железах твердого неба (ОР 0,700; $p = 0,014$), ответ на ЛТ (полная регрессия опухоли) (ОР 1,767; $p = 0,042$), степень

Таблица 12. Многофакторный регрессионный анализ по Коксу для БРВ

Фактор	ОР	95 % ДИ	p
Патоморфологические признаки	2,177	1,371–3,457	0,001
N (0–2)	1,543	1,095–2,172	0,013
Локализация	0,700	0,525–0,931	0,014
Эффект ЛТ	1,767	1,020–3,063	0,042
Степень дифференцировки G	1,754	1,186–2,594	0,005

дифференцировки G (высокая) (ОР 1,754; $p = 0,005$) (табл. 12).

Таким образом, по данным проведенного анализа, отдаленные результаты ОВ и БРВ выше в группе с полным эффектом после предоперационной ЛТ (полная регрессия и полный лечебный патоморфоз). Однако в ряде случаев после достижения хорошего ответа в ходе ЛТ (IV степень лечебного патоморфоза, наличие выраженной регрессии опухоли) отмечаются рецидивы заболевания, регионарные и отдаленные метастазы. В связи с этим определенный интерес представляет определение биологических свойств резидуальных опухолевых клеток и определение биологических свойств опухоли, выявляемых иммуногистохимическими, молекулярными и генетическими маркерами.

Достоверная оценка полного ответа опухоли на ЛТ должна включать гистологическое исследование операционного материала. При полной регрессии опухоли лишь в 81,8 % ($n = 9$) случаев отмечался полный ответ и по данным гистологического заключения (IV степень лечебного патоморфоза). ЗОСЖ являются малочув-

Таблица 11. Однофакторный регрессионный анализ по Коксу для БРВ

Фактор	ОР	95 % ДИ	p
Пол	1,102	1,398–0,820	0,219
Возрастная группа	0,939	0,791–1,113	0,467
Патоморфологические признаки	2,375	1,610–3,506	0,00001
T (1–4)	1,417	1,064–1,889	0,017
N (0–2)	1,853	1,354–2,536	0,0001
Стадия (I–IV)	1,614	1,198–2,175	0,002
Выраженный патоморфоз	0,153	0,021–1,111	0,063
Локализация	0,651	0,490–0,865	0,003
Морфология	1,087	0,986–1,199	0,1
Комбинированное/комплексное лечение	1,500	0,676–3,329	0,319
Эффект ЛТ	3,002	1,774–5,082	0,00004
Степень дифференцировки G	2,413924	1,671145–3,486849	0,000003

ствительными к ЛТ — полная регрессия опухоли и полный лечебный патоморфоз наблюдаются лишь в 8,1 % случаев. Полный лечебный патоморфоз чаще отмечается в зоне первичного очага при низкодифференцированных опухолях — 14,2 %, однако отдаленные результаты значительно хуже в группе опухолей с низкой степенью дифференцировки за счет регионарных (22,5 %) и отдаленных (18,4 %) метастазов. Полный лечебный патоморфоз фиксируется при опухолях, соответствующих клинической стадии I, — 16,7 % ($n = 2$) случаев, реже при IV стадии — 6,5 % ($n = 2$).

Выводы

- Отмечены достоверно лучшие отдаленные результаты в группе пациентов с IV степенью лечебного патоморфоза по сравнению с группой 0–III степени: 5-летняя БРВ — $88,8 \pm 10,4$ % против $53,6 \pm 5,1$ % (медиана не достигнута), $p = 0,015$.
- Самая высокая частота полной регрессии (IV степень лечебного патоморфоза) отмечена при локализации процесса в малых слюнных железах слизистой оболочки твердого неба — 16,7 % ($n = 2$), реже при локализации в околоушной слюнной железе — 9,9 % ($n = 7$). Самые высокие показатели выживаемости наблюдаются при локализации опухолевого процесса в области малых слюнных желез слизистой оболочки твердого неба и околоушной слюнной железы, самые низкие — при опухолях поднижнечелюстной слюнной железы: 5-летняя ОВ составила 100; $57,3 \pm 6,2$ и $36,7 \pm 13,1$ % соответственно, $p = 0,005$.
- Наиболее часто полный патоморфоз достигается при раке в плеоморфной аденоме — 20,0 %, в 10,3 %

случаев — при аденокарциноме, чуть реже, в 9,1 %, — при аденокистозном раке и лишь в 5,3 % — при мукоэпидермоидной карциноме. Лучшая 5-летняя выживаемость в данной группе отмечена при аденокистозном раке — $76,8 \pm 7,7$ %, худшая — при карциноме слюнных протоков — $51,4 \pm 20,4$ % ($p \geq 0,1$).

- Увеличение размеров первичной опухоли и появление регионарных метастазов достоверно связаны с ухудшением отдаленных результатов лечения больных ЗОСЖ. При опухолях малого размера (T1) полный лечебный патоморфоз достигался у 13,3 % пациентов, при опухолях больших размеров (T4) — ни в одном из случаев. Лучшая 5-летняя БРВ отмечена при I стадии, худшая — при IV $83,3 \pm 10,8$ % против $38,4 \pm 9,3$ %.

- Полный лечебный патоморфоз чаще отмечается в зоне первичного очага при низкодифференцированных опухолях — 14,2 %, однако отдаленные результаты значительно хуже в группе опухолей с низкой степенью дифференцировки за счет регионарных (22,5 %) и отдаленных (18,4 %) метастазов. Низкая степень дифференцировки опухоли достоверно связана со значительным ухудшением отдаленных результатов лечения ЗОСЖ: 5-летняя БРВ при таких опухолях составила $34,7 \pm 7,0$ %, а при высокодифференцированных — $78,6 \pm 7,2$ % ($p = 0,000001$). В связи с этим лечение ЗОСЖ низкой степени дифференцировки в обязательном порядке должно включать системный компонент.

- Комплексное лечение (комбинированная терапия + ХЛТ) не улучшает отдаленные результаты: 5-летняя БРВ при комбинированном лечении $63,0 \pm 5,2$ % против $61,5 \pm 13,5$ % при комплексном, $p > 0,05$.

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

1. Blot W.J. Cancers of the oral cavity and pharynx. In: Cancer epidemiology and prevention. By eds.: W.J. Blot, J.K. McLaughlin, S.S. Devesa et al. New York: Oxford University Press, 1996. Pp. 666–80.
2. SEER cancer statistics review 1975–2006. By eds.: M.J. Horner, L.A.G. Ries, M. Krapcho et al. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute, 2009.
3. Davies L., Welch H.G. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(3):451–7.
4. Speight P.M., Barrett A.W. Salivary gland tumours. *Oral Dis* 2002;8(5):229–40.
5. Licitra L., Grandi C., Prott F.J. et al. Major and minor salivary glands tumours. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45(2):215–25.
6. Spiro R.H., Huvos A.G., Strong E.W. Adenocarcinoma of salivary origin: Clinicopathologic study of 204 patients. *Am J Surg* 1982;144(4):423–31.
7. Spiro R.H., Huvos A.G. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am J Surg* 1992;164(6):623–8.
8. Goode R.K., Auclair P.L., Ellis G.L. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer* 1998;82(7):1217–24.
9. Nascimento A.G., Amaral A.L., Prado L.A. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer* 1986;57(2):312–9.
10. Witt R.L. Adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands. *Ear Nose Throat J* 1991;70(4):218–22.
11. IMRT Documentation Working Group, Holmes T., Das R. et al. American Society of Radiation Oncology recommendation for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1311–8.
12. Wolden S.L., Cher W.C., Pfister D.G. et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):657–62.
13. Lee N.Y., O'Meara W., Chan K. et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):459–68.
14. Hartford A.C., Palisca M.G., Eichler T.J. et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):9–14.
15. Wu Q., Manning M., Schmidt-Ullrich R., Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments

of head and neck cancer: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(1):195–205.

16. Chen A.M., Bucci M.K., Quivey J.M. et al. Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):1044–50.

17. Armstrong J.G., Harrison L.B., Spiro R.H. et al. Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role

of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116(3):290–3.

18. Eneroth C.M. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. *Cancer* 1971;27(6):1415–8.

19. Pinto A.E., Fonseca I., Martins C., Soares J. Objective biologic parameters and their clinical relevance in assessing salivary gland neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2000;7(5):294–306.

20. Белоус Т.А. Эпителиальные опухоли слюнных желез. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1978. [Belous T.A. Epithelial tumors of salivary glands. Thesis ... of candidate

of medical sciences. Moscow, 1978. (In Russ.)].

21. Renehan A.G., Gleave E.N., Slevin N.J., McGurk M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *Br J Surg* 1999;80(8):1296–300.

Прогностическая роль клинических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик рака гортани, медицинская реабилитация, количественная оценка степени функциональных нарушений при осуществлении экспертно-реабилитационной диагностики

С.Б. Шахсуварян, Б.И. Поляков, М.А. Ломая

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Самвел Бугданович Шахсуварян niti13@mail.ru

Представлены морфологическая классификация и международная классификация TNM рака гортани, распределение злокачественных новообразований данной локализации по стадиям с учетом параметров TNM. Дана клиническая характеристика заболевания в зависимости от локализации процесса. Описаны особенности диагностики и лечения пациентов, а также клинические, морфологические и молекулярно-генетические прогностические факторы. Показаны основные задачи и возможности медицинской реабилитации данного контингента больных, в том числе — сохранение функций гортани с помощью реконструктивно-восстановительных операций, методы восстановления функций голоса после выполнения ларингэктомии. Определены критерии оценки выраженности функциональных нарушений и приведен пошаговый алгоритм количественной процентной оценки степени нарушения функций организма при раке гортани.

Ключевые слова: рак гортани, морфология, классификация, структурно-функциональные особенности, прогноз, диагностика, лечение, реабилитация, реконструктивно-восстановительные операции, нарушения функций, количественная оценка

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-4-28-40

Prognostic significance of clinical, morphological and molecular-genetic characteristics of larynx cancer, medic rehabilitation, quantitative estimation of the functional impairments extent for the purposes of expert-rehabilitative diagnostics

S.B. Shakhshuvaryan, B.I. Polyakov, M.A. Lomaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University at the Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

There have been presented a morphological classification and TNM international classification of a larynx cancer, distribution of malignant neoplasms of a given localization by stages considering the TNM parameters. There has been given a clinical characteristic of the disease depending on the process localization. There have been described the peculiarities of diagnostics and treatment as well as clinical, morphological and molecular-genetic prognostic factors. The main tasks and possibilities of medical rehabilitation of a given patients' contingent have been shown including preservation of the larynx functions by means of reconstructive-restorative operations and the methods of the voice functions restoration after laryngectomy performing as well. There have been established the criteria of the functional impairments manifestation extent evaluation and there has been given stage-by-stage assessment of an extent of the body functions impairment in the larynx cancer in percent.

Key words: larynx cancer, morphology, classification, structural-functional features, prognosis, diagnostics, treatment, rehabilitation, reconstructive-restorative operations, impairments of functions, quantitative estimation

Введение

Среди первоочередных задач, стоящих перед медицинской наукой, особое место занимают лечение и профилактика злокачественных опухолей. Успехи в этой области значительны, но пока не позволяют решить проблемы ранней диагно-

стики и эффективного лечения рака, в том числе и рака гортани (РГ). По образному выражению проф. Д.И. Зимонта, «через всю историю развития методов терапии рака гортани красной нитью проходит стремление примирить трудносогласуемые между собой положения: необходимость радикаль-

ной операции и возможность сохранения этого органа» [1].

Злокачественные новообразования гортани — одна из сложнейших проблем современной онкологии. Трудности диагностики, нередко неблагоприятный прогноз при местно-распространенном поражении обуславливают возникновение целого комплекса социальных, психологических и деонтологических аспектов. Прогресс в борьбе со злокачественными новообразованиями, достигнутый в ряде развитых стран, прежде всего, обусловлен ростом осведомленности населения о ранних симптомах рака, общими достижениями медицинской практики, включая оказание высококвалифицированной специализированной помощи и реализацию скрининговых программ.

Различным аспектам РГ, которые важны для специалистов, занимающихся лор-онкологией, посвящено большое количество работ. Тем не менее в 70 % случаев злокачественные опухоли данной локализации выявляются на III–IV стадиях заболевания, что, несомненно, сказывается на эффективности лечения. Наиболее часто у этой категории больных применяется комбинированный метод лечения, позволяющий получить положительный результат у 74 % пациентов [2].

Эпидемиология

РГ по-прежнему лидирует в структуре злокачественных новообразований головы и шеи и составляет от 1 до 7 % от всех злокачественных новообразований человека [2].

Распространенность РГ в России в 2014 г. составила 30,1 на 100 тыс. населения. Среди больных с впервые установленным диагнозом в 95,0 % случаев он был подтвержден морфологически; при этом I–II стадии отмечались в 36,5 % случаев; III стадия — в 43,2 % и IV стадия (запущенный опухолевый процесс) — в 18,7 % случаев, активно были выявлены 7,3 % таких больных [3]. Летальность пациентов в течение года с момента постановки диагноза (от числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) в России в 2014 г. составила 23,9 % [3].

Международная морфологическая классификация опухолей гортани

Многообразие опухолевых процессов, возникающих в гортани, представлено в Международной гистологической классификации.

I. Эпителиальные опухоли.

А. Доброкачественные:

- 1) плоскоклеточная папиллома (папилломатоз);
- 2) оксифильная аденома (онкоцитомы);
- 3) другие.

Б. Злокачественные:

- 1) карцинома *in situ* (внутриэпителиальный рак);
- 2) плоскоклеточный рак:

- веррукозный (плоскоклеточный рак),
- веретенклеточный (плоскоклеточный рак);

- 3) аденокарцинома;
- 4) аденокистозная карцинома;
- 5) карциноид;
- 6) недифференцированный рак;
- 7) другие.

II. Опухоли мягких тканей.

А. Доброкачественные:

- 1) липома;
- 2) гемангиома;
- 3) лейомиома;
- 4) рабдомиома;
- 5) гранулезоклеточные опухоли;
- 6) нейрофиброма;
- 7) неврилеммома (шваннома);
- 8) параганглиома (хемодектома);
- 9) другие.

Б. Злокачественные:

- 1) фибросаркома;
- 2) рабдомиосаркома;
- 3) ангиосаркома;
- 4) саркома Капоши;
- 5) другие.

III. Опухоли костной и хрящевой ткани.

А. Доброкачественные:

- 1) хондрома;
- 2) другие.

Б. Злокачественные:

- 1) хондросаркома;
- 2) другие.

IV. Опухоли лимфоидной и кроветворной ткани.

V. Опухоли смешанного генеза.

VI. Вторичные опухоли.

VII. Опухолеподобные состояния:

- 1) псевдоэпителиальная гиперплазия;
- 2) эпителиальные аномалии (кератоз-гиперплазия или кератоз без атипии);
- 3) дисплазия (кератоз с атипией);
- 4) онкоцитарная метаплазия и гиперплазия;
- 5) кисты;
- 6) интубационная гранулема, или «контактная» язва;
- 7) полипы голосовых складок (фиброзные, сосудистые, гиалинизированные, миксоидные);
- 8) амилоидные отложения;
- 9) инфекционная гранулема;
- 10) плазмноклеточная гранулема;
- 11) гранулема Стюарта;
- 12) гранулема Вегенера;
- 13) остеохондропластическая трахеопатия.

Международная клиническая классификация рака гортани TNM

Распространенность опухолевого процесса определяется согласно Международной клинической клас-

сификации РГ TNM (2011, 7-е издание), где представлены анатомо-топографические особенности гортани, ее отделы и анатомические части [4].

Правила классификации. Классификацию применяют к карциномам, при этом требуется гистологическое подтверждение новообразования.

При оценке категорий T, N и M используются следующие методы:

категория T: физикальное обследование, ларингоскопия и лучевые методы исследования;

категория N: физикальное обследование и лучевые методы исследования;

категория M: физикальное обследование и лучевые методы исследования.

Анатомические области и отделы

I. Надсвязочная область (C32.1):

- 1) часть надгортанника выше подъязычной кости, включая верхушку, язычную (переднюю) (C10.1) и гортанную поверхности;
- 2) черпалонадгортанная связка с гортанной стороны;
- 3) черпаловидный хрящ;
- 4) часть надгортанника ниже подъязычной кости;
- 5) складки преддверия (ложные связки).

II. Голосовая щель (связочная область) (C32.0):

- 1) голосовые связки;
- 2) передняя комиссура;
- 3) задняя комиссура.

III. Подсвязочная часть (C32.2).

Регионарные лимфатические узлы (ЛУ). Регионарными являются ЛУ шеи.

Клиническая классификация TNM

T — первичная опухоль:

Tx — первичная опухоль не может быть оценена;

T0 — отсутствие данных о первичной опухоли;

Tis — карцинома *in situ*.

Надсвязочная область

T1 — опухоль ограничена одним отделом надсвязочной области, подвижность голосовых связок не нарушена.

T2 — опухоль поражает слизистую оболочку более чем одного смежного отдела надсвязочной или связочной области либо участки за пределами надсвязочной области (слизистую оболочку основания языка, желоба, медиальной стенки грушевидного синуса) без фиксации гортани.

T3 — опухоль ограничена гортанью, нарушает подвижность голосовых связок и/или прорастает в любую из следующих структур: заперстневидную область, преднадгортанное, околоязычное пространства и/или внутренний корковый слой щитовидного хряща.

T4a — опухоль прорастает щитовидный хрящ и/или распространяется на ткани за пределами горта-

ни: трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие/наружные мышцы языка (подбородочно-язычная, подъязычно-язычная, небно-язычная и шиловязочная мышцы), подъязычную мышцу, щитовидную железу, пищевод.

T4b — опухоль прорастает в предпозвоночное пространство, сонную артерию или структуры средостения.

Связочная область (голосовая щель)

T1 — опухоль ограничена голосовыми связками (могут вовлекаться передние и задние комиссуры), подвижность сохранена:

T1a — опухоль ограничена одной голосовой связкой;

T1b — опухоль поражает обе связки.

T2 — опухоль распространяется на надсвязочную и/или подсвязочную области и/или нарушает подвижность голосовых связок.

T3 — опухоль ограничена гортанью, нарушает подвижность голосовых связок и/или прорастает в околоязычное пространство и/или внутренний слой щитовидного хряща.

T4a — опухоль прорастает в наружный корковый слой щитовидного хряща и/или в ткани за пределами гортани: трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие/наружные мышцы языка (подбородочно-язычная, подъязычно-язычная, небно-язычная и шиловязочная мышцы), подъязычную мышцу, щитовидную железу, пищевод.

T4b — опухоль прорастает в предпозвоночное пространство, сонную артерию или структуры средостения.

Подсвязочная область

T1 — опухоль ограничена подсвязочной областью.

T2 — опухоль распространяется на голосовую связку/связки с нарушением их подвижности или без него.

T3 — опухоль ограничена гортанью, подвижность голосовых связок нарушена.

T4a — опухоль прорастает перстневидный или щитовидный хрящ и/или распространяется на ткани за пределами гортани: трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие/наружные мышцы языка (подбородочно-язычная, подъязычно-язычная, небно-язычная и шиловязочная мышцы), подъязычную мышцу, щитовидную железу, пищевод.

T4b — опухоль прорастает в предпозвоночное пространство, сонную артерию или структуры средостения.

N — регионарные ЛУ*:

N — регионарные ЛУ не могут быть оценены;

N0 — метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют;

N1 — метастаз в 1 ЛУ на стороне поражения не более 3 см в наибольшем измерении;

* Срединные ЛУ расцениваются как ЛУ на стороне поражения.

N2a — метастаз более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении в 1 ЛУ на стороне поражения;

N2b — метастазы не более 6 см в наибольшем измерении в нескольких ЛУ на стороне поражения;

N2c — метастазы не более 6 см в наибольшем измерении в ЛУ с обеих сторон или с противоположной стороны;

N3 — метастазы в ЛУ более 6 см в наибольшем измерении.

М — отдаленные метастазы:

M0 — нет отдаленных метастазов;

M1 — есть отдаленные метастазы.

Патологоанатомическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют T и N; pM — отдаленный метастаз подтвержден при гистологическом исследовании; pN0 — при частичной лимфодиссекции в области шеи гистологическое исследование должно включать не менее 6 ЛУ, при радикальной или модифицированной лимфодиссекции — не менее 10 ЛУ. Если метастазы в ЛУ не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то классифицируют как pN0. Если для классификации pN в качестве критерия используют размер метастаза, то измеряют метастаз, а не ЛУ.

Гистологическая классификация

G — гистологическая степень злокачественности:

Gx — степень дифференцировки не может быть определена;

G₁ — высокодифференцированная опухоль;

G₂ — умеренно дифференцированная опухоль;

G₃ — низкодифференцированная опухоль;

G₄ — недифференцированная опухоль.

В таблице представлена группировка видов РГ по стадиям.

Основным правилом классификации опухолей, как совершенно справедливо отметили А.В. Козлова и соавт. (1979), является описание только нелеченых

опухолей [1]. Операционные находки и изменения опухолей и метастазов в процессе лечения не должны менять первоначальную характеристику новообразования.

Клинические проявления РГ многообразны и зависят, прежде всего, от локализации первичного очага и функций, которые выполняет пораженная зона, распространенности процесса, формы роста опухоли, ее морфологической структуры.

Структурные особенности и функции гортани

В области гортани выделяют 3 рефлексогенные зоны:

1) гортанная поверхность надгортанника, края черпалонадгортанных складок;

2) передняя поверхность черпаловидных хрящей, пространство между их голосовыми отростками;

3) нижний этаж гортани (внутренняя поверхность перстневидного хряща).

Рефлексогенные зоны 1 и 2 обеспечивают дыхательную и защитную функции, а зона 3 вместе с рецепторами суставно-мышечного аппарата гортани — акт фонации [5].

Дыхательная функция гортани заключается не только в проведении воздуха, но и в регуляции акта дыхания. Количество воздуха, поступающего в нижние дыхательные пути, определяется размером голосовой щели, расширение и сужение которой осуществляется посредством нервно-мышечного аппарата гортани. Спокойное дыхание характеризуется незначительным расширением голосовой щели при вдохе и сужением при выдохе; при глубоком вдохе она максимально расширяется, а при задержке дыхания — предельно сужается.

Защитная функция гортани многообразна, она заключается в том, что здесь происходит согревание

TNM-стадирование РГ

Стадия заболевания	Стадия T	Стадия N	Стадия M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVa	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a, T4b	N0, N1	M0
IVb	Любая T	N3	M0
	T4b	Любая N	M0
IVc	Любая T	Любая N	M1

и увлажнение воздуха, нейтрализация газообразных примесей и очищение их от пыли. Гортань приподнимается при глотании выше уровня пищевого комка, в результате чего надгортанник прикрывает вход в гортань, изолируя дыхательные пути от путей, проводящих пищу в пищевод (разделительная функция).

Важным защитным механизмом является рефлексорный кашель — толчкообразный форсированный звучный выдох, который обеспечивает эвакуацию из гортани различных инородных тел, твердых, жидких и газообразных частиц.

Функции голоса тесно связаны с дыхательными и речевыми функциями. В голосообразовании принимают участие ряд органов (диафрагма, легкие с плеврой, бронхи и трахея, гортань и глотка, полости рта и носа, околоносовые пазухи), а свой естественный тембр голос приобретает благодаря резонаторам (различные по объему и форме воздухоносные полости, расположенные выше и ниже голосовой щели). Однако основная роль в обеспечении функций голоса принадлежит голосовым складкам: наибольшее значение в формировании звука имеют их поперечные колебания. Голос образуется во время выдоха, при смыкании голосовых складок, которые способны изменять форму и длину. Высоту голоса определяет частота колебаний голосовых складок, зависящая, в свою очередь, от их длины (у мужчин 18–25 мм, у женщин 14–21 мм), ширины, упругости и натяжения (осуществляется перстнещитовидной мышцей).

Клинико-анатомическая характеристика рака различных отделов гортани

Рак надскладочного отдела гортани диагностируется примерно у 60–70 % больных. Эта локализация отличается наиболее неблагоприятным течением заболевания, что связано с анатомическими особенностями гортани. Прорастание опухоли в преднадгортанниковое пространство встречается в 25–27 % наблюдений (рис. 1) [6].

На ранних стадиях заболевания рак надскладочного отдела гортани, как правило, протекает бессимптомно. Пациенты с этой локализацией опухоли к лор-онкологу попадают уже довольно поздно. Последовательность появления симптомов определяется исходной локализацией опухоли и направлением ее роста. Очередность их возникновения привели, основываясь на данных литературы и собственных наблюдениях, в своей работе А.В. Козлова и соавт. (1979):

- 1) парестезии;
- 2) боли при глотании;
- 3) ощущение инородного тела в глотке;
- 4) охриплость;
- 5) поперхивание;
- 6) кровохарканье;
- 7) неприятный запах изо рта [1].

Большое число слизистых желез в подслизистом слое и развитая лимфатическая сеть надскладочного отдела гортани определяют высокую частоту метастазирования опухоли в регионарные ЛУ (в основном в среднюю и верхнюю группы ЛУ глубокой яремной цепи) — 50–60 % [7].

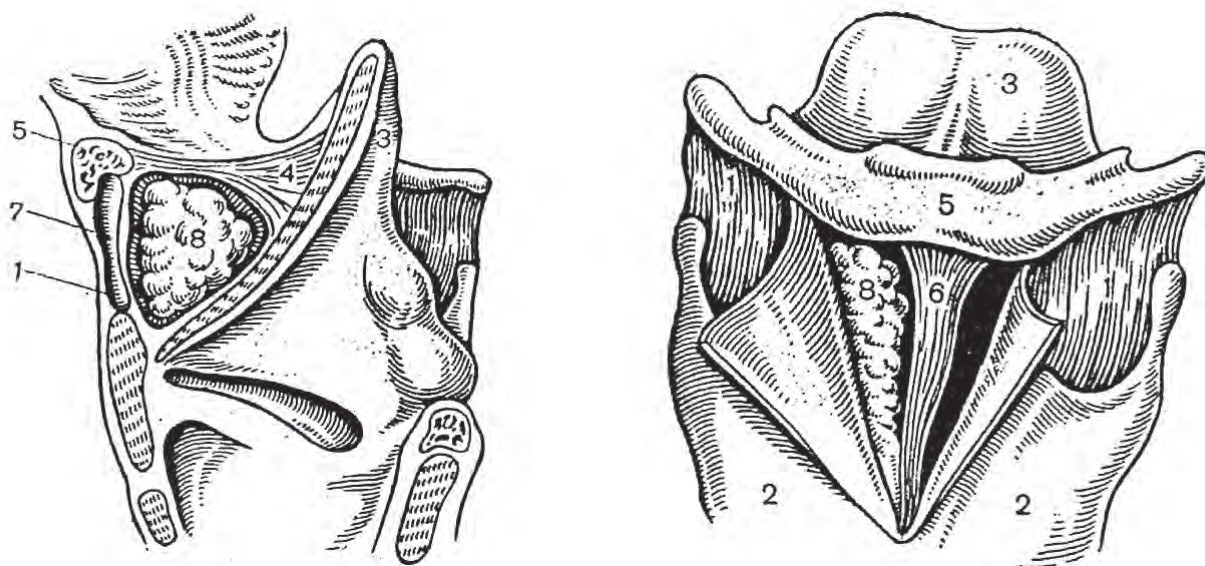


Рис. 1. Преднадгортанниковое пространство (по М.И. Светлакову, 1964): 1 — щитоподъязычная мембрана; 2 — пластинка щитовидного хряща; 3 — надгортанник; 4 — надгортанно-подъязычная мембрана; 5 — подъязычная кость; 6 — срединные соединительнотканые волокна; 7 — слизистая сумка; 8 — жировое тело

Рак складочного отдела гортани характеризуется сравнительно благоприятным течением и встречается в 20–30 % случаев. Рак голосовых складок, как правило, диагностируется на ранних стадиях, так как даже при небольших размерах поражения появляется стойкая прогрессирующая охриплость голоса, нередко переходящая в афонию. Позднее к этому симптому присоединяются кашель, боль, а в последующем — стеноз гортани [7].

Опухоли голосовых складок растут обычно в направлении передней комиссуры, где переходят на голосовую складку противоположной стороны. Более агрессивно ведет себя рак заднего отдела голосовой складки, который быстро прорастает в гортанный желудочек или черпаловидный хрящ. Опухоли голосовых складок у 10–11 % больных метастазируют в средние глубокие яремные ЛУ [7].

Рак подскладочного отдела гортани характеризуется появлением прогрессирующего затруднения дыхания на фоне медленно усиливающейся охриплости. Распространение опухоли происходит в подслизистом слое по тканевым прослойкам, чаще вниз, по направлению к трахее. Регионарные метастазы рака подскладочного отдела гортани (в основном в нижние глубокие яремные ЛУ) отмечаются в 9–10 % случаев [7].

Таким образом, основными клиническими проявлениями злокачественных опухолей гортани являются стойкая охриплость голоса, ощущение инородного тела в глотке и боль при глотании. Рост образования сопровождается общими для всех локализаций рака гортани симптомами, такими как кашель, охриплость голоса, поперхивание, кровохарканье, неприятный запах изо рта, боль с односторонней иррадиацией в ухо, стеноз гортани. Метастазирование в отдаленные органы наблюдается сравнительно редко (1–7 % случаев) и происходит гематогенным путем, чаще при наличии распространенной формы РГ.

Клинико-морфологическая характеристика форм роста опухолей гортани

Существенную роль в распространении процесса и регионарном метастазировании играет форма роста опухоли. Макроскопически в гортани встречаются 3 основные формы: экзофитная (папиллярная), эндофитная (инфильтративно-язвенная) и смешанная.

При экзофитной форме роста опухоль имеет вид папилломы на широком основании с четкими границами; растет медленно, редко метастазирует. Эндофитная форма роста характеризуется наличием плоского или крупнобугристого инфильтрата без четких границ, нередко с изъязвлением, часто метастазирует. При смешанной форме сочетаются признаки, присущие как экзофитному росту, так и эндофитному.

Гистологическая структура злокачественных новообразований гортани в 98 % случаев представлена

плоскоклеточным раком. Микроскопически выделяют следующие гистологические формы:

- 1) рак *in situ*;
- 2) плоскоклеточный (ороговевающий и неороговевающий) рак;
- 3) веррукозная эпидермоидная карцинома;
- 4) веретенчатая эпидермоидная карцинома;
- 5) аденокарцинома;
- 6) аденоидно-кистозный рак;
- 7) недифференцированный рак.

Методы диагностики больных раком гортани

РГ, несмотря на относительную доступность для визуального осмотра и инструментального исследования, продолжает оставаться достаточно трудным для диагностики. Это обусловлено многими факторами, и прежде всего анатомо-топографическими и функциональными особенностями гортани. Определенные сложности вызывает и морфологическая трактовка опухоли.

Оценка степени распространенности опухолевого процесса, определение радикальности хирургического вмешательства, а также доклиническое выявление рецидивов заболевания требуют применения методов уточняющей диагностики и мониторинга больных РГ.

Основные методы диагностики пациентов с РГ, помимо клинического обследования, включают следующие:

1) визуализирующие — непрямая (зеркальная) ларингоскопия, фиброларингоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) ЛУ шеи, рентгенологическое исследование, включающее боковую рентгенографию гортани и передне-заднюю томографию на различной глубине, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и др.;

2) морфологические — цитологическое и гистологическое исследования;

3) молекулярно-генетические — серологическое (реакция Вассермана, ВИЧ, гепатиты В и С), лабораторные (клинические анализы крови и мочи и т.д.), маркерная диагностика РГ и рака гортаноглотки.

Клиническое обследование при новообразованиях гортани играет значимую роль, так как от первоначального решения врача о природе заболевания в значительной мере зависят дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия. Обследование больного необходимо начать с тщательного изучения анамнестических данных, которые позволяют установить сроки заболевания, особенности клинической симптоматики и ориентировочно определить локализацию первичного опухолевого процесса. Крайне важно при обследовании пациента выяснить имеющиеся у него жалобы, провести осмотр и пальпацию гортани.

Жалобы больного позволяют, прежде всего, определить симптоматику опухоли гортани (охриплость

голоса, боли при глотании, нарушение функции дыхания и др.) и указывают на локализацию и распространенность поражения. Следует помнить, что нередко новообразования гортани на начальных этапах развития жалоб не вызывают.

Наружный осмотр дает возможность оценить конфигурацию шеи (например, сглаживание вырезки щитовидного хряща свидетельствует о поражении преднадгортанникового пространства), составить представление об общем состоянии пациента. Необходимо прислушаться к дыханию и голосу больного, стараясь не пропустить признаки стеноза гортани и дисфонии, следует тщательно определить тургор и окраску кожных покровов.

Пальпация включает исследование гортани и регионарных ЛУ. При пальпации шеи уточняют объем, конфигурацию и смещаемость массива гортани, при этом важное диагностическое значение имеет симптом крепитации (появление характерного хруста вследствие трения рожков щитовидного хряща о позвоночник), специфичный для РГ; увеличение ЛУ шеи, что может быть следствием как воспалительной реакции, так и наличия метастазов.

Визуализирующие методы исследования широко применяются при новообразованиях гортани на начальных этапах обследования, так как позволяют определить первичную локализацию опухоли, ее распространенность, форму роста, иногда предположить ее гистологическую структуру. Наиболее доступным методом при подозрении на наличие новообразования гортани является непрямая (зеркальная) ларингоскопия.

Непрямая (зеркальная) ларингоскопия — основной метод ранней диагностики РГ. Обязательным условием ее эффективности является осмотр передней комиссуры. Исследование гортани должно включать осмотр в 3 позициях:

1) спокойное дыхание: голосовая щель умеренно зияет в виде треугольника с вершиной у основания надгортанника, над истинными голосовыми складками и параллельно им определяются ложные голосовые складки розового цвета, а снаружи и сверху от ложных складок — черпалонадгортанные складки и межчерпаловидное пространство;

2) произнесение звуков «Э» или «И»: истинные голосовые складки приближаются одна к другой, и просвет между ними исчезает;

3) глубокий вдох: наблюдается широкое расхождение истинных голосовых складок, под которыми хорошо видна передняя стенка гортани и трахеи (рис. 2).

Основное внимание при ларингоскопии обращают на симметричность и подвижность всех отделов гортани, цвет слизистой оболочки, объем и цвет истинных и ложных голосовых складок, характер и выраженность смыкания истинных голосовых складок при фонации, а также состояние их внутренних краев. Ларингоско-

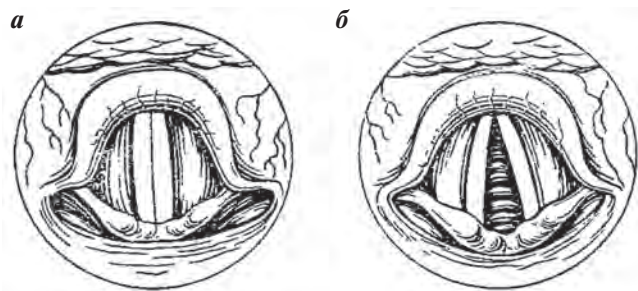


Рис. 2. Ларингоскопическая картина в норме: а — при фонации; б — при дыхании

пическая картина у больных с поражением надскладочного отдела характеризуется наличием инфильтрата в области гортанной поверхности надгортанника, который в дальнейшем распространяется на вестибулярные складки. Опухоли складочного отдела имеют преимущественно экзофитную форму роста и чаще всего располагаются в передней трети складки по ее свободному краю на широком основании бледно-розового цвета. Опухоли подскладочного отдела длительное время не видны, при росте определяется наличие инфильтрата, который распространяется под переднюю комиссуру, переходит на противоположную сторону гортани и изъязвляется.

Фиброларингоскопия служит для уточнения распространенности и характера патологического процесса гортани. Эндоскопическая система выводит запись осмотра на широкий экран и позволяет детально рассмотреть подскладочный отдел гортани, обзор которого при непрямой ларингоскопии ограничен.

Микроларингоскопия заключается в осмотре гортани с использованием оптики в 9–14-кратном увеличении.

Определенное значение в диагностике РГ придается методу электронной стробоскопии, с помощью которого обнаруживаются даже незначительные нарушения в колебании голосовых складок, не выявляющиеся при обычном осмотре зеркалом, что позволяет выявить инвазию на ранних стадиях.

Как полагают М.В. Ростовцев и соавт. [8], метод выбора лучевой диагностики определяется на основании данных клинического обследования (сбор анамнеза, осмотр больного, пальпация шеи и непрямая ларингоскопия) и зависит от локализации и распространенности патологического поражения гортани. В каждом отдельном случае необходимость и последовательность применения различных технологий, а также их комплексное использование обуславливаются разрешающей способностью и информативностью интроскопического метода. Своевременное и достоверное выявление неопластических заболеваний гортани является чрезвычайно важным фактором, влияющим на результаты лечения, которые во многом зависят от стадии процесса.

Необходимую информацию для диагностики РГ дает рентгенологическое исследование, включающее боковую рентгенографию гортани и передне-заднюю томографию на различной глубине, КТ и МРТ. Задачи рентгенологического обследования:

- 1) определить наличие опухоли;
- 2) выяснить функциональное состояние гортани;
- 3) установить особенности роста, локализацию, размеры и распространенность опухоли;
- 4) оценить степень сужения просвета гортани и начальной части трахеи.

При рентгенологическом исследовании гортани на основе использования проникающих рентгеновских лучей получают теневые изображения органа и окружающих его тканей. Необходимо отметить, что рентгенография позволяет улавливать лишь сравнительно грубые различия в плотности тканей и надежно дифференцировать по плотности только 4 типа структур: кости, хрящи, мягкие ткани (мышечную и жировую), скопления газов. К недостаткам линейной томографии относят большую толщину выделяемого слоя и наложение размазанных слоев тканей, расположенных впереди и сзади от выбранного слоя [8].

Боковые рентгенограммы наиболее информативны при поражении надгортанника или черпалонадгортанных складок, а прямая томография показана при опухолях, расположенных в нижележащих отделах гортани.

Рентгеновская КТ определяет опухолевую инвазию тех структур гортани, которые трудно визуализировать традиционными методами диагностики, или в случае, если информации, полученной этими методами исследования, недостаточно. Яркость изображения элемента на КТ обусловлена способностью поглощения рентгеновского излучения соответствующим участком тканей — чем выше поглощение, тем ярче изображение. Следовательно, этот вид КТ содержит количественные данные о рентгеновской плотности ткани, которые можно сравнивать, что помогает в диагностике, в частности при оценке тканевой принадлежности образования или границ инфильтратов.

КТ позволяет определить характер процесса, состояние соседних с гортанью структур и распространение опухолевого процесса под неизменными участками слизистой оболочки при подслизистой локализации опухоли, что необходимо для правильного выбора метода лечения.

В то же время хорошо известны ограничения разрешающей способности КТ, обусловленные артефактами, возникающими на границах сред, резко отличающихся по плотности. Значительные трудности в интерпретации КТ-изображений возникают при проведении функциональных проб — не всегда удается избежать двигательных артефактов. Преимущества мультиспиральной КТ заключаются в том, что на ос-

нове аксиальных срезов с малой толщиной (до субмиллиметровых) выполняются полиплоскостные реформации изображений, обладающие высокой разрешающей способностью [8].

МРТ дает возможность визуализации мягких тканей, в том числе сосудов (как с помощью контрастных средств, так и без контраста, за счет использования специальных программ), что является существенным преимуществом метода. Яркость изображенного на МРТ объекта зависит от его магнитных характеристик, и мягкие ткани хорошо дифференцируются друг от друга, однако визуализация костных тканей значительно хуже, чем на КТ.

Препятствием для получения качественных МРТ-изображений гортани в некоторых случаях является подвижность ее элементов. Наибольшие трудности при МРТ гортани возникают в связи с выполнением функциональных проб, так как получение МРТ-изображений в разных импульсных последовательностях требует большего интервала времени, чем при традиционных рентгенологическом исследовании, УЗИ или рентгеновской КТ [8].

Таким образом, методы КТ и МРТ дополняют друг друга, но, несмотря на уникальные возможности, позволяющие определить распространенность опухоли и ее соотношение с окружающими тканями, не лишены недостатков. Прежде всего, эти исследования сопряжены с лучевой нагрузкой, что ограничивает их применение у некоторых групп пациентов (беременные женщины, дети и т.д.).

Преимуществами УЗИ перед другими лучевыми методами диагностики являются высокая информативность, полная безопасность, а также быстрота получения результатов, что и определяет его применение в клинической ларингологии.

Показаниями к УЗИ гортани являются:

- 1) неясная ларингоскопическая картина;
- 2) непрямая ларингоскопия невозможна или затруднена;
- 3) хронические воспалительные заболевания;
- 4) опухолевидные процессы и опухоли гортани.

К недостаткам метода относятся:

- 1) повышенная оксификация щитовидного хряща, затрудняющая осмотр гортани;
- 2) в большинстве случаев не дифференцируются грушевидные синусы и желудочки гортани;
- 3) не визуализируется подскладочное пространство.

По данным И.В. Литвиненко (2010), чувствительность, специфичность и точность УЗИ в обнаружении РГ составили 87,1; 91,7 и 88,4 % соответственно [8].

УЗИ используется для выявления так называемых «скрытых метастазов», локализующихся в непальпируемых ЛУ шеи и не проявляющихся клинически. Метастазы РГ в ЛУ шеи наблюдаются у 45–70 % больных,

и УЗИ во всех случаях позволяет получить информацию об объеме и локализации этих ЛУ. Для злокачественных поражений характерны неправильная форма ЛУ, значительные размеры в сочетании с неоднородной внутренней структурой, а также множественность поражения (свыше 15 ЛУ).

Разрешающая способность УЗИ гораздо выше, чем у физикального исследования: минимальные размеры глубоких образований шеи, выявляемых пальпаторно, составляют 1,0–1,5 см, тогда как при УЗИ — 0,4 см. С помощью УЗИ удастся выявить ЛУ шеи у 70 % здоровых лиц; обычно они определяются в виде гипоехогенной зоны округлой или овальной формы с ровными контурами. Полагают, что возможности УЗИ в выявлении ЛУ шеи превосходят не только клиническое исследование, но также КТ и МРТ [9].

Морфологические методы диагностики являются обязательными, если установлен клинический диагноз РГ.

Биопсия — завершающий этап обследования. Назначение специального лечения требует гистологического подтверждения диагноза, поэтому биопсию необходимо выполнять всем больным с подозрением на опухоль гортани. Нередко верифицировать диагноз РГ, особенно на начальных стадиях заболевания, не удастся, что может быть обусловлено как трудностью оценки патоморфологической картины, так и определенными техническими сложностями выполнения биопсии из-за возможности прогрессирования имеющегося стеноза гортани. В таких случаях врачу приходится проводить диагностическую операцию — ларингофиссуру с иссечением части опухоли и ее срочным гистологическим исследованием. Визуализация положения иглы в реальном времени при выполнении тонкоигльной аспирационной биопсии увеличенных ЛУ шеи достигается с помощью УЗИ, которое значительно повышает точность процедуры.

Цитологическое исследование также широко применяется для верификации клинического диагноза РГ. Суть метода заключается в получении отдельных клеток опухоли через тонкую иглу (наружный диаметр 0,8 мм и менее) за счет аспирации шприцем. Цитологическому исследованию подвергаются пунктаты из метастазов, первичной опухоли или соскобы с ее поверхности. Цитологическое исследование при РГ I и II стадии обнаруживает элементы злокачественного новообразования в 80–87 % случаев. Метод может быть рекомендован при подозрении на метастаз ЛУ, для раннего распознавания рака на фоне предопухолевых заболеваний. В этом случае с помощью соскоба может быть исследована вся поверхность подозрительного на озлокачествление участка, что затруднительно при биопсии [7]. При явной клинической картине РГ цитологическое подтверждение злокачественности процесса можно считать достаточным для проведения радикального лечения [1]. К преимуществам цитоло-

гического исследования относят высокую эффективность, хорошую переносимость метода, а также быстрое получение морфологического заключения.

Таким образом, современные методы диагностики при комплексном их применении достаточно информативны в распознавании опухолей гортани, причем главная роль отводится морфологическим (цитологическому и гистологическому) исследованиям.

Вспомогательные методы исследования являются общеизвестными и дают лишь дополнительную информацию о состоянии больного, поэтому в рамках данной статьи, на наш взгляд, будет целесообразно остановиться только на молекулярно-генетической диагностике РГ, которая имеет важное диагностическое и прогностическое значение.

Четких **молекулярно-генетических** маркеров риска развития и критериев оценки РГ, позволяющих проводить его раннюю диагностику и способных прогнозировать течение злокачественного процесса, в настоящее время не существует. Очевидна насущная потребность в принципиально новых подходах, направленных, во-первых, на расширение методов ранней диагностики и, во-вторых, на повышение их специфичности и чувствительности. Необходим также поиск молекулярно-биологических и вирусно-генетических маркеров, позволяющих формировать группы лиц повышенного риска развития злокачественной патологии, проводить скрининг пациентов с предопухолевыми заболеваниями и способных с высокой точностью предсказывать как вероятность развития, так и течение злокачественного процесса [10].

В настоящее время известно большое количество маркеров опухолевого роста, доступных для практического анализа с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода, среди которых условно можно выделить 3 группы: маркеры пролиферации опухолевых клеток, маркеры регуляции клеточного цикла и маркеры ангиогенеза. Представляется логичным, что комплексное использование клинических данных и молекулярно-биологических признаков с большей вероятностью будет способствовать определению индивидуального прогноза у онкологических больных вообще и при плоскоклеточном РГ в частности, однако результаты исследований носят достаточно противоречивый характер [11].

Прогностическое значение ряда ИГХ-маркеров при развитии лимфогенных метастазов изучал Р.Н. Кулагин в 85 наблюдениях плоскоклеточного РГ. ИГХ-исследованию подвергалась ткань опухолей с метастазами в регионарные ЛУ и без таковых. Использовались моноклональные антитела против белков p53 и циклина D1, маркеров пролиферации (PCNA и Ki-67), ангиогенеза (CD34) и межклеточной адгезии (CD44v6). Обнаружена статистически достоверная связь между экспрессией PCNA и наличием метастазов в регионар-

ные ЛУ; уровень маркеров ангиогенеза в группе с метастазами также был выше ($p > 0,05$). Экспрессия других ИГХ-маркеров не коррелирует с наличием метастазов. Как полагает автор исследования, индекс PCNA является важным прогностическим критерием лимфогенного метастазирования при РГ. Также был сделан вывод о возможности использования Ki-67 как одного из критериев для корректировки планируемого лечения, поскольку экспрессия данного маркера значительно выше у пациентов с неблагоприятным исходом болезни [12]. Анализ индекса пролиферации опухолей также выявил существенные различия при разном клиническом течении РГ. При плоскоклеточном РГ с наличием метастазов в большей части наблюдений отмечалась высокая пролиферативная активность, в то время как среди плоскоклеточного РГ без метастазов преобладали опухоли с низким или умеренным уровнем экспрессии Ki-67. Установлена прямая корреляционная связь пролиферативной активности с наличием метастазов при плоскоклеточном РГ ($r = +0,27$; $p < 0,001$). Вероятность развития метастазов при плоскоклеточном РГ с высоким индексом пролиферации была в 2,8 раза выше, чем в опухолях с экспрессией Ki-67 < 30 %. При анализе экспрессии онкобелка p53 установлено, что вероятность наличия метастазов при p53-положительных опухолях в 2,4 раза выше, чем при опухолях с отрицательным статусом.

Таким образом, в исследовании доказана связь экспрессии молекулярных маркеров p53 и Ki-67 с наличием метастазов плоскоклеточного РГ в регионарные ЛУ, что позволяет рекомендовать исследование данных маркеров в качестве прогностических факторов [12].

Прогностическое значение молекулярных маркеров, необходимость их глубокого изучения объясняются их высокой информативностью для назначения эффективной терапии, ее индивидуализации и разработки профилактических мероприятий [13, 14].

Общие принципы лечения больных раком гортани

В настоящее время при лечении больных РГ применяются все известные в онкологии методы: хирургический, лучевой, комбинированный, химиолучевой, криогенный, лазерная и фотодинамическая терапия.

Тактика лечения плоскоклеточного РГ определяется исходя из возраста и пола больного, показателей TNM, локализации процесса, гистологического типа и степени дифференцировки опухоли, степени ее инвазии, а также общего состояния пациента. Существующие предикторы, значимые при выборе тактики лечения, можно подразделить на несколько групп:

- 1) клинические;
- 2) морфологические;
- 3) молекулярно-генетические.

Клинические и морфологические предикторы включают вошедшие в клиническую практику харак-

теристики, необходимые для определения тактики ведения онкологического больного (возраст, пол, локализация опухоли, TNM, гистологический тип и степень дифференцировки и др.), и достаточно эффективны при выборе адекватного локального и системного лечения, однако они не являются индивидуальными.

Молекулярно-генетические предикторы, характеризующие биологические особенности опухолевых клеток и их реакцию на противоопухолевое лечение, являются предикторами эффективности противоопухолевой терапии [13].

При выборе конкретного метода лечения помимо перечисленных факторов, определяющих прогноз и, соответственно, имеющих особое значение, необходимо учитывать также социальный статус больного и ориентироваться на достижение максимально высокого качества жизни [14, 15].

Основными принципами *хирургического метода лечения* пациентов с РГ являются радикальность и максимальное сохранение функций гортани. В основе радикальности хирургического вмешательства лежит соблюдение абластики; при этом необходимо следовать основному правилу онкологии: операция должна проходить в пределах здоровых тканей с учетом границ опухоли до лучевой терапии (ЛТ) [1].

В настоящее время хирургическое лечение строится на четких показаниях к той или иной операции в зависимости от локализации и распространенности ракового поражения гортани. Исходя из этого, радикальные хирургические вмешательства можно разделить на: 1) различные виды резекций гортани; 2) полное удаление гортани; 3) расширенные и комбинированные операции удаления гортани. В отечественной и зарубежной литературе перечисленные операции довольно хорошо разработаны и описаны.

ЛТ для лечения РГ назначается, только если диагноз верифицирован морфологически. Выбор метода ЛТ осуществляется с учетом локализации опухоли, характера ее роста и степени распространенности. При этом следует помнить, что степень дифференцировки опухолей гортани уменьшается по направлению к верхним отделам и увеличивается в нижних отделах, в соответствии с этим изменяется и их радиочувствительность. Показания к ЛТ широкие: рак голосовых и вестибулярных складок, экзофитные формы опухоли желудка гортани (морганиев желудочек), надгортанника, экзофитный рост опухоли любой локализации, все неоперабельные случаи. ЛТ также используется как один из компонентов комбинированного метода лечения до или после операции.

Комбинированный метод, включающий предоперационное облучение, показан при опухолях, распространяющихся за пределы гортани, при наличии метастазов в ЛУ, распространении процесса на основание надгортанника. Целью предоперационного облучения

является уничтожение или подавление злокачественных клеток в зоне предстоящего оперативного вмешательства и создание условий операционной абластики. Предоперационную ЛТ при РГ проводят в обычном режиме фракционирования (разовая очаговая доза 1,5–2,0 Гр 5 раз в неделю; суммарная очаговая доза 30–40 Гр). Операцию выполняют через 2–3 нед после курса ЛТ [1].

Существует ряд противопоказаний, ограничивающих возможность лучевого лечения при РГ: выраженный стеноз гортани, причиной которого может стать obturация голосовой щели опухолью или воспалительным процессом; распадающаяся опухоль; общее тяжелое состояние больного, вызванное сопутствующими заболеваниями; рубцовые и склеротические изменения в тканях шеи.

В настоящее время разработан ряд схем **химиолучевого лечения**. Они заключаются в выполнении 1–3 курсов химиотерапии в сочетании с ЛТ по радикальной программе (если регрессия опухоли после суммарной очаговой дозы 40 Гр составляет более 50 %). «Золотым стандартом» химиолучевой терапии больных распространенным раком органов головы и шеи, в том числе РГ, является разработанный в Университете Детройта (M. Rooney et al., 1985) режим неoadьювантной химиотерапии: цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м² в виде внутривенной пролонгированной инфузии с 1-го по 5-й день [16].

Реабилитация больных раком гортани

Реабилитация больных РГ играет все более значимую роль, что связано с увеличивающимся числом излеченных пациентов после проведенной радикальной терапии. При лечении местно-распространенного РГ до настоящего времени основным остается комбинированный метод, когда на хирургическом этапе больному выполняется удаление гортани. Эта операция, оправдывающая себя с онкологических позиций, крайне неудовлетворительна в социальном аспекте, поскольку весьма тяжело переносится психологически и, лишая больного полноценного общения с окружающими людьми, не дает возможности вести привычный образ жизни.

Состояние таких пациентов нередко характеризуется, в первую очередь, различными психическими нарушениями. В большинстве случаев у них выявляются депрессивные расстройства разной степени выраженности. На фоне сниженного настроения отмечаются плаксивость, раздражительность или апатия, повышенная утомляемость, нарушения сна и т.д. Круг интересов в этих случаях обычно сужен, больной замыкается на собственных переживаниях.

Все это указывает на необходимость комплексного проведения реабилитационных мероприятий, которые должны быть направлены не только на восстановление

утраченных в результате удаления гортани жизненно важных функций, но и на улучшение психического состояния и социальную адаптацию больных. Поэтому реабилитация таких пациентов проводится с привлечением различных специалистов — логопеда, протезиста, психолога, а в ряде случаев, при клинически очерченных психопатологических синдромах, психиатра.

Медицинская реабилитация больных РГ заключается в выполнении реконструктивно-восстановительных операций, позволяющих сохранить функции гортани. Единственным и наиболее эффективным методом ранней реабилитации этой категории пациентов является проведение первичных и отсроченных реконструктивно-пластических хирургических вмешательств, при этом более перспективным является одномоментное закрытие дефектов глотки и шейного отдела пищевода, позволяющее не только провести раннюю реабилитацию, но и значительно сократить сроки госпитализации.

Для устранения дефектов глоточно-пищеводного пути наряду с традиционными методами местной пластики с привлечением окружающих тканей или круглого кожно-жирового стебля (стебель Филатова) стали применять перемещенные на длину сосудистой ножки лоскуты с осевым кровообращением, которые, однако, могли использоваться лишь для замещения относительно близлежащих дефектов. В настоящее время, после внедрения в клиническую практику микрохирургии, появилась реальная возможность аутотрансплантации комплекса тканей.

Одной из наиболее трудных задач реабилитации пациентов после ларингэктомии является **восстановление функций голоса**, которое осуществляется посредством обучения пищеводному голосу, путем эндопротезирования или с помощью голосовых аппаратов.

Методика обучения пищеводному голосу (безгортанный голос, или голос эруктации, «отрывания») основана на заглатывании воздуха в пищевод и желудок и его постепенном отрывании с произнесением согласных «П», «Т», «К». Существенные недостатки безгортанного голоса — его отличие от естественного, а также низкая интенсивность звучания, не превышающая уровень 20–30 дБ (для речевого общения необходимо не менее 60 дБ). Кроме того, процесс обучения пищеводному голосу достаточно длительный (не менее 4–16 мес), требует усидчивости и терпения. Противопоказаниями к использованию методики служат местные осложнения в области трахеостомы, а также сопутствующая патология (гипертоническая болезнь, перенесенный инфаркт миокарда и др.).

Трахеопищеводное шунтирование — создание соустья между трахеей и пищеводом [17]. В настоящее время применяется модифицированная хирургическая методика — трахеопищеводное шунтирование с клапанным протезированием. После закрытия трахеосто-

мы больной может перенаправить поток воздуха из легких в пищевод, что заставляет вибрировать его стенки, создавая вполне громкий и ровный управляемый голос. Использование специального силиконового клапана (голосовой протез) позволяет пропускать в пищевод воздух, не допуская при этом попадания в трахею содержимого пищевода. Противопоказаниями для выполнения трахеопищеводного шунтирования с использованием протезов являются местные осложнения в области трахеостомы и сопутствующие заболевания (хронические воспалительные заболевания легких и др.).

Голосообразующие аппараты для восстановления голосовой функции могут быть различных конструкций: это электронные гортани, транзисторные звукогенераторы, которые для создания определенного звука необходимо приложить к коже подбородочной области, слизистой оболочке полости рта или зубным протезам, что позволяет сопровождать речь артикуляцией. Сконструированы голосообразующие аппараты в виде курительной трубки или вмонтированные в оправу очков. Широкого распространения электрогортани не получили из-за низкого качества голоса, воспроизводимого с их помощью, — монотонная речь, сопровождающаяся постоянным шумом с металлическим, роботоподобным оттенком, не всегда разборчива. Тем не менее следует подчеркнуть, что голосообразующие аппараты продолжают совершенствоваться, не потеряли своей актуальности и являются методом выбора.

На медико-социальную экспертизу больные РГ направляются после проведенного лечения, поэтому в процессе экспертно-реабилитационной диагностики наряду с оценкой клинико-морфологической характеристики заболевания, социально-гигиенических и психологических данных пациента учитываются эффективность проведенных методов лечения и реабилитации, а также осложнения.

Злокачественные новообразования гортани (C32)

Незначительные нарушения функций. Стадия T1N0M0. Поражение одной голосовой складки при сохранении ее подвижности. Операция — хордэктомия. Данная методика позволяет полностью восстановить голосовую функцию гортани в ближайшие 2 нед после операции. Трахеостому не накладывают. Без местных осложнений. *Незначительные нарушения функций соответствуют 10 %.*

Стадии T1N0M0 и T2N0M0. Складочная локализация опухоли после проведенного курса ЛТ по радикальной программе и благоприятный исход лечения (полная резорбция опухоли), при отсутствии противопоказаний в работе по основной профессии. *Незначительные нарушения функций соответствуют 20 %.*

Стадия T2N0M0. Поражение голосовой и вестибулярной складок, гортанного желудочка и одной из сто-

рон подскладочного отдела. Операция — боковая латеральная резекция гортани. По завершении операции формируют ларингостому. Оптимальный срок пластического закрытия ларингостомы — 2–4 мес. Без местных и общих осложнений. *Незначительные нарушения функций соответствуют 30 %.*

Стадия T3N0M0. После ЛТ по радикальной программе с полной резорбцией опухоли или после условно-комбинированного лечения — ЛТ с последующей частичной резекцией гортани с сохранением голосообразования и дыхания через естественные пути. Без местных и общих осложнений. *Незначительные нарушения функций соответствуют 30 %.*

Тем не менее, несмотря на отсутствие признаков инвалидности, эти больные нуждаются в специальном динамическом наблюдении в лечебных учреждениях по месту жительства.

Умеренные нарушения функций. Стадия T2N0M0. Поражение надгортанника с распространением на передние отделы вестибулярных складок. Операция — типичная надскладочная горизонтальная резекция, осложненная хроническим рубцовым стенозом гортани, что требует постоянного ношения канюли. Выявленные изменения приводят к умеренным нарушениям функции голоса, ограничивают способность к общению и трудовой деятельности. *Умеренные нарушения функций соответствуют 40 %.*

Стадия T3N0M0. Проведение ЛТ с последующей ларингэктомией. Функция голосообразования отсутствует, акт дыхания осуществляется через постоянную трахеостому. Выявленные изменения ограничивают способность к общению и трудовой деятельности. *Умеренные нарушения функций соответствуют 50 %.*

Стадия T4N0M0. ЛТ с последующей типичной ларингэктомией приводит к умеренным нарушениям функций голоса, дыхания, приема нутриентов. Выявленные изменения ограничивают способность к общению и трудовой деятельности. *Умеренные нарушения функций соответствуют 60 %.*

Выраженные нарушения функций. Стадия T4N2M0. Проведенная ЛТ с последующей расширенной ларингэктомией и операцией Крайля. Функция голосообразования отсутствует, акт дыхания осуществляется через трахеостому; нарушения функций приема нутриентов, повреждение шейного сплетения с нарушениями церебральной гемодинамики в системе внутренней сонной артерии. *Выраженные нарушения функций соответствуют 70 %.*

Стадия T2N0M0. После ЛТ по радикальной программе, проведенной по поводу рака надскладочного отдела гортани, с выраженными постлучевыми осложнениями (хондроперихондрит гортани), выявленный рецидив опухоли гортани или наличие подвижных метастазов в регионарных ЛУ без прорастания в сосу-

дисто-нервный пучок. *Выраженные нарушения функций соответствуют 80 %.*

Значительно выраженные нарушения функций. Стадия T4N2M1. Прогрессирование основного заболевания, метастазы в отдаленные органы (легкие, кости, средостение, головной мозг и т.д.) или шейные ЛУ с прорастанием в сосудисто-нервный пучок. *Значи-*

тельно выраженные нарушения функций соответствуют 90 %.

Наличие обширных дефектов глотки и шейного отдела пищевода, создающих необходимость использования назогастрального зонда и постоянной посторонней помощи. *Значительно выраженные нарушения функций соответствуют 100 %.*

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

1. Козлова А.В., Калина В.О., Гамбург Ю.Л. Опухоли ЛОР-органов. М.: Медицина, 1979. 352 с. [Kozlova A.V., Kalina V.O., Gamburg Yu.L. ENT tumors. Moscow: Meditsina, 1979. 352 p. (In Russ.).]
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: ДЕ-ЮРЕ, 1996. 479 с. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: DE-JURE, 1996. 479 p. (In Russ.).]
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 236 с. [Status of the oncologic assistance to the population of Russia in 2014. Eds. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen MSROI – branch of FSBE NMIRC at the Healthcare Ministry of Russia, 2015. 236 p. (In Russ.).]
4. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM: Классификация злокачественных опухолей. М.: Логосфера, 2011. С. 35–9. [Sobin L.H., Gospodarovich M.K., Wittekind K. TNM: classification of malignant tumors. Moscow: Logosfera, 2011. Pp. 35–9. (In Russ.).]
5. Солдатов И.Б. Лекции по отоларингологии. М.: Медицина, 1994. 288 с. [Soldatov I.B. Lectures in otolaryngology. Moscow: Meditsina, 1994. 288 p. (In Russ.).]
6. Светлаков М.И. Раковые опухоли гортани (клиника и лечение). М.: Медицина, 1964. 312 с. [Svetlakov M.I. Larynx cancer tumors (clinic and treatment). Moscow: Meditsina, 1964. 312 p. (In Russ.).]
7. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 1983. С. 24–6. [Paches A.I. Tumors of the head and the neck. Moscow: Meditsina, 1983. Pp. 24–6. (In Russ.).]
8. Ростовцев М.В., Кармазановский Г.Г., Литвиненко И.В. Лучевая диагностика рака гортани (тактика, трудности и ошибки). М.: ВИДАР, 2013. 96 с. [Rostovtsev M.V., Karmazanovsky G.G., Litvinenko I.V. Radial diagnosis of the larynx tumor (tactics, difficulties and mistakes). Moscow: VIDAR, 2013. 96 p. (In Russ.).]
9. Коновалов В.А. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы и диагностические интервенционные вме-
- шательства. Нижний Новгород: НГМА. 2005. 32 с. [Kononov V.A. Ultrasonic diagnostics of the thyroid gland diseases and diagnostic interventions. Nizhny Novgorod: NGMA, 2005. 32 p. (In Russ.).]
10. Шилова О.Ю., Уразова Л.Н. Молекулярно-генетические методы прогноза и течения рака гортани. Сибирский онкологический журнал 2010;5(41):64–70. [Shilova O.Yu., Urazova L.N. Molecular & genetic methods of the prognosis and treatment of the larynx cancer. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncologic Magazine 2010;5(41):64–70. (In Russ.).]
11. Горбань Н.А. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика и прогностические критерии плоскоклеточного рака гортани. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. 108 с. [Gorban N.A. Clinical & morphological and immunohistochemical characteristics and prognostic criteria of the larynx squamous cell cancer. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2008. 108 p. (In Russ.).]
12. Кулагин Р.Н. Молекулярные прогностические маркеры лимфогенного метастазирования плоскоклеточного рака гортани (иммуногистохимическое исследование). Вестник оториноларингологии 2011;(5):11–4. [Kulagin R.N. Molecular prognostic markers of lymphogenous metastasis of squamous cell carcinoma of the larynx (an immuno-histochemical study). Vestnik otorinolaringologii = Vestnik Otorinolaringology 2011;(5):11–4. (In Russ.).]
13. Горбань Н.А., Попучиев В.В., Барышев В.В. Прогностические критерии течения плоскоклеточного рака гортани (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2013;(1):33–8. [Gorban N.A., Popuchiev V.V., Baryshev V.V. Prognostic criteria for the course of squamous cell carcinoma of the larynx (a review of literature). Oukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2013;(1):33–8. (In Russ.).]
14. Ковтуненко А.В., Тымчук С.Н., Шпортько Б.В. Прогностическое значение молекулярных маркеров у больных раком гортани относительно метастазирования. Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. 27–29 мая 2013. Онкохирургия 2013;5(1):86. [Kovtunen A.V., Tymchuk S.N., Shportko B.V. Prognostic value of molecular markers and patients with larynx cancer in relation to the metastasis. Materials of the I Interdisciplinary Congress on Head and Neck Organs' Diseases. May 27–29 2013. Onkokhirurgiya = Oncosurgery 2013;5(1):86. (In Russ.).]
15. Дедова М.Г. Морфологическая картина сыворотки крови больных раком гортани средней и старшей возрастных групп. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с. [Dedova M.G. Morphological pattern of the bloods serum of middle and elderly group patients with the larynx cancer. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2014. 24 p. (In Russ.).]
16. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С., Панкратов В.А., Рожнов В.А. Рак гортани. В кн.: Терапевтическая радиология. Руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: Медицинская книга, 2010. С. 67–104. [Andreev V.G., Mardynskiy Yu.S., Pankratov V.A., Rozhnov V.A. Larynx cancer. In: Therapeutic radiology. Guidance for physicians. Eds. by A.F. Tsyba, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: Meditsinskaya Kniga, 2010. P. 67–104. (In Russ.).]
17. Олышанский В.О., Кожанов Л.Г. Эндопротезирование в хирургии рака гортани. Российский онкологический журнал 1997;(3):17–21. [Olshansky V.O., Kozhanov L.G. Endoprosthesis in the larynx cancer surgery. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Oncologic Magazine 1997;(3):17–21. (In Russ.).]
18. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 224 с. [Zaridze D.G. Cancer prophylactics. Moscow: IMA-PRESS, 2009. 224 p. (In Russ.).]
19. Фалилеев Г.В. Опухоли шеи. М.: Медицина, 1978. 168 с. [Falileev G.V. Neck tumors. Moscow: Meditsina, 1978. 168 p. (In Russ.).]
20. Шилова О.Ю. Ассоциация рака гортани с вирусами папилломы человека и Эпштейна–Барр. Сибирский онкологический журнал 2007;(2):126–7. [Shilova O.Y. Association of the larynx cancer with human papilloma and Epstein–Barr viruses. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncologic Magazine 2007;(2):126–7. (In Russ.).]

Брахитерапия злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки

А.М. Жуманкулов^{1,2}, Т.В. Остринская², А.П. Литвинов¹, Ж.С. Лебедева¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»;
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;
Россия, 198255, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56

Контакты: Татьяна Валентиновна Остринская tatyanaostrinskaya@yandex.ru

Введение. Одним из методов лучевой терапии злокачественных опухолей полости рта и орофарингеальной области на сегодняшний день является внутритканевая лучевая терапия — брахитерапия, позволяющая создавать оптимальные дозы облучения в очаге опухоли, необходимые для ее разрушения, без тяжелых лучевых реакций в окружающих неизмененных тканях. Брахитерапия имеет следующие преимущества: высокая прецизионность — возможность локального подведения высоких разовых доз в ограниченном объеме ткани, хорошая переносимость, короткий период лечения. На данное время брахитерапия применяется в качестве паллиативной терапии, а также как компонент радикального лечения.

Целью данной статьи является обзор литературы о современных достижениях внутритканевой брахитерапии при злокачественных опухолях полости рта и ротоглотки.

Ключевые слова: злокачественные опухоли полости рта и ротоглотки, внутритканевая брахитерапия, сочетанная лучевая терапия, химиолучевая терапия

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-4-41-47

Brachytherapy in the treatment of the oral and oropharyngeal cancer

A.M. Zhumankulov^{1,2}, T.V. Ostrinskaya², A.P. Litvinov¹, Z.S. Lebedeva¹

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6/8 L. Tolstoy St., Saint-Petersburg, 197022, Russia;

²Saint-Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint-Petersburg, 198255, Russia

Background. One of the methods of radiotherapy of malignant tumors of oral cavity and oropharyngeal region today is interstitial radiation therapy — brachytherapy, allowing you to create the optimum dose of irradiation to the tumor, necessary for its destruction, without severe radiation reactions in the surrounding tissues unchanged. Brachytherapy has the following advantages: high precision — the ability of the local summarization of high single doses in a limited volume of tissue; good tolerability; a short time of treatment. At this time, brachytherapy is the method of choice used as palliative therapy and as a component of radical treatment.

Objective: The purpose of this article is a literature review about the latest achievements of interstitial brachytherapy in malignant tumors of the oral cavity and oropharynx.

Key words: malignant tumors of the oral cavity and oropharynx, interstitial brachytherapy, combined radiation therapy, chemoradiotherapy

Лечение плоскоклеточного рака органов полости рта и орофарингеальной области является трудоемкой и до конца не решенной проблемой современной онкологии. Анатомические и функциональные особенности данных областей, склонность злокачественных новообразований данной локализации к быстрому инфильтративному росту, раннее метастазирование в лимфатические узлы шеи обуславливают тяжелое течение заболевания и создают значительные трудности в лечении [1–4]. В мире заболеваемость составляет 1,1 %, в Российской Федерации — 5,18 % [5]. Около 60 % пациентов поступают на лечение уже с наличием

местно-распространенного (III–IV стадия) опухолевого процесса. По статистическим данным, 5-летняя выживаемость при III стадии составляет 33–52 %, при IV — 5–10 % [6, 7]. Показатель смертности в течение года с момента установления диагноза в России на протяжении последних 30 лет остается на уровне 40 % [5]. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований удельный вес опухолей слизистой оболочки полости рта и ротоглотки составляет 2,8 %. Чаще болеют мужчины в возрасте старше 40 лет, соотношение мужчин к женщинам — от 4:1 до 9:1 и более [5]. Основными методами лечения

данной категории пациентов являются химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ) и их комбинации. В самостоятельном виде ХТ применяется только в паллиативных целях, позволяя получить частичный регресс в 25–40 % случаев, медиана продолжительности ремиссии 4–6 мес, продолжительность жизни 6–10 мес. При самостоятельном применении ЛТ 5-летняя выживаемость при местно-распространенном опухолевом процессе составляет не более 20 %.

При проведении дистанционной ЛТ больным злокачественными опухолями возможно возникновение 2 проблем: неполная регрессия опухоли и повреждение окружающих здоровых тканей. Характерными чертами лучевых повреждений слизистой оболочки полости рта и ротоглотки являются длительное прогрессирующее течение, инфекционные осложнения, нарушения микроциркуляции, возникновение трофических и обменных процессов в облученных тканях. Лучевые повреждения слизистой оболочки нередко нивелируют достигнутые результаты лечения основного заболевания, отдалают возможность проведения дальнейшего этапа хирургического лечения, создают риск развития послеоперационных осложнений.

Среди вариантов ЛТ злокачественных опухолей полости рта и орофарингеальной области необходимо отметить метод контактной и внутритканевой ЛТ — брахитерапии, позволяющий создавать оптимальные дозы облучения в очаге опухоли, необходимые для ее разрушения, без тяжелых лучевых реакций в окружающих неизмененных тканях. Данная методика существует более 110 лет, с момента, когда в 1901 г. французский доктор Danlos впервые с успехом применил радий для лечения злокачественных новообразований. Терапия заключалась в прикладывании непосредственно к поверхности опухоли элемента радия, заключенного или в стеклянные трубочки, или равномерно распределенного в слое липкого пластыря. Сообщение Danlos привлекло пристальное внимание многих клиницистов. Период увлечения радиевой терапией сменился периодом «разочарования». Исследователи полагали, что радий может найти применение лишь при сравнительно поверхностных раковых поражениях кожи, без инфильтрации подкожной клетчатки. Таким образом, перед врачами встал вопрос: каким путем можно расширить сферу действия излучения радия на массив опухоли? Одним из ответов на этот вопрос послужило предложение ряда авторов вводить в ткань опухоли радий и другие радиоактивные вещества в виде растворов (Czerny) или препаратов, заключенных в трубочки (Abbe). Из этого предложения в дальнейшем фактически развился метод внутритканевой ЛТ.

Впервые введение раствора радия путем инъекции в ткань опухоли в целях лечения было предложено в 1904 г. Czerny. Происходило этапное развитие методики, ее усовершенствование. Периоды активного

использования в онкологии внутритканевого лечения, как например в 1930-е годы, сменялись периодами «разочарования» (1940–50-е годы) [8].

Большой вклад в развитие брахитерапии внесло предложение N.K. Henschke и соавт. (1963) разделить имплантацию источников излучения на 2 этапа. Это положило начало качественно новой фазе развития внутритканевой терапии. На 1-м этапе в опухолевую ткань вводятся интрастаты, на 2-м в них помещаются источники излучения. Данный прием известен в зарубежной литературе как “afterloading”, а в отечественной — как «метод последовательного введения». Применение этой техники при проведении внутритканевой терапии позволяет снизить лучевые нагрузки на медицинский персонал путем сокращения времени контакта с радиопрепаратами, добиться более точного размещения полых интрастатов в условиях радиационной безопасности с помощью направляющих приспособлений [9].

На сегодняшний день брахитерапия применяется в основном в 2 режимах: низкодозная (low-doserate, LDR) и высокодозная (high-doserate, HDR). LDR-режим подразумевает использование радионосных игл с постоянным количеством радиоактивного элемента. Этот метод брахитерапии в лечении опухолей головы и шеи в течение многих десятилетий доказал свою эффективность и безопасность. В последнее время в клиническую практику входят аппараты, использующие технологию автоматизированного переноса элемента (afterloading system) в расчетную точку аппликатора по подводным каналам, а затем возвращения его в хранилище и работающие с источниками высокой мощности дозы (HDR). В исследованиях, сравнивавших эти 2 режима для лечения опухолей головы и шеи, не было выявлено достоверных отличий в локальном контроле [10–12]. Брахитерапия в режиме HDR с величиной разовых доз в пределах 3–4 Гр по локальному контролю и лучевым реакциям была сопоставима с режимом LDR.

Брахитерапия имеет следующие преимущества: высокая прецизионность — возможность локального подведения высоких разовых доз в ограниченном объеме ткани, хорошая переносимость, короткий период лечения, перспективы стационарзамещающих технологий, успехи аппаратостроения со снижением требований к уровню радиационной защиты, относительно невысокая стоимость по сравнению с аналогичными по прецизионности методами наружного облучения (интесивно-модулированной, стереотаксической радиотерапией, протонной терапией).

Внутритканевая терапия может применяться как самостоятельный метод лечения при ограниченных по размеру новообразованиях полости рта и ротоглотки, соответствующих I и II стадии. По данным различных авторов, после применения только внутриткане-

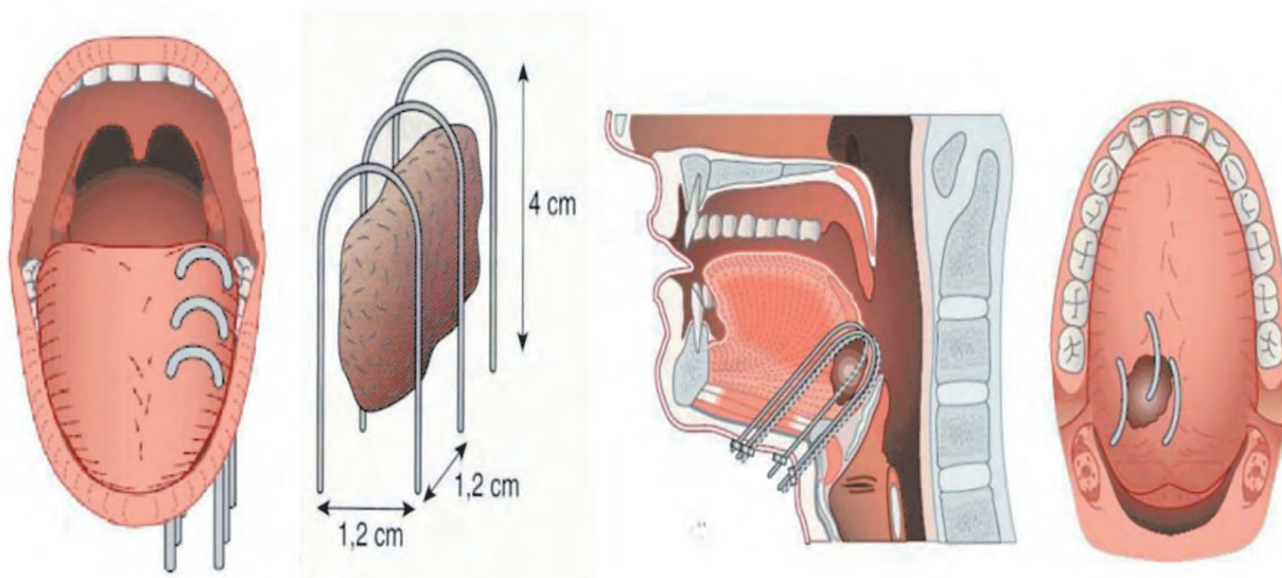


Рис. 1. Вариант позиционирования эндостатов в опухоли мобильной части языка, оценка объема опухоли и расстояния между эндостатами

вой терапии источниками ^{60}Co или ^{192}Ir общая 5-летняя выживаемость больных раком слизистой оболочки полости рта варьирует от 46 до 75 % [13–15]. При лечении более распространенных опухолей, соответствующих стадиям T2–3, внутритканевая терапия применяется в сочетании с дистанционным облучением. Наиболее часто контактная терапия используется как дополнение к дистанционной для подведения более высокой дозы на остаток опухоли без значительного облучения прилежащих тканей. Проведение внутритканевой гамма-терапии после дистанционного облучения, по мнению ряда исследователей [16–18], уменьшает опасность имплантации опухолевых клеток по ходу внедрения интрататов. Одновременно с воздействием на первичный очаг при сочетанном облучении проводят воздействие на зоны регионарного лимфооттока. Очаговые дозы дистанционной ЛТ при проведении сочетанного облучения варьируют от 20 до 40 Гр, а при более распространенном опухолевом процессе – от 40 до 50 Гр [19].

Метод внутритканевой HDR-брахитерапии требует мультимодального подхода: участия в лечебном процессе врачей-радиологов, хирургов, онкологов, медицинских физиков. Методика заключается в установке в опухоль специальных полых трубок (эндостатов) в условиях операционной. Далее следует этап дозиметрического планирования – расчет подводимой дозы на основании данных компьютерной или магнитной томографии. Этапы проведения HDR-брахитерапии представлены на рис. 1–7.

Результаты сочетанного лучевого лечения 106 больных раком языка приводят в своей работе В.К. Mohanti и соавт. (2001). Авторы отмечают, что при проведении внутритканевой терапии источниками ^{192}Ir в самостоятельном варианте очаговые дозы составляли в сред-



Рис. 2. Пациентка З., диагноз: рак корня языка III стадии (T3N0M0). Установка эндостатов в опухоль

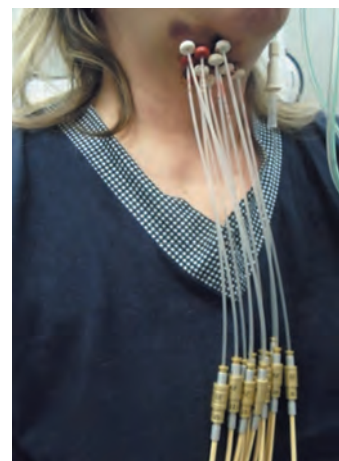


Рис. 3. Пациентка З. с установленными эндостатами



Рис. 4. Пациентка З. во время сеанса брахитерапии

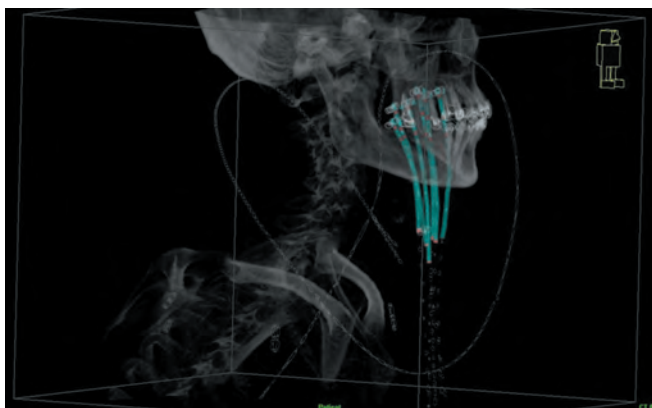


Рис. 5. 3D-модель, контроль установленных эндостатов посредством мультиспиральной компьютерной томографии

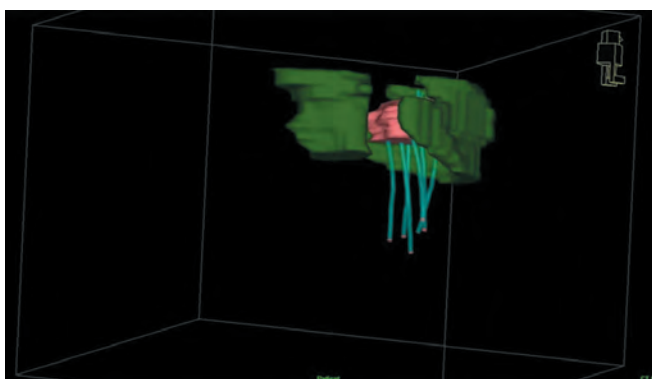


Рис. 6. 3D-модель изодозного распределения

нем 60 Гр, а при добавлении дистанционной гамма-терапии — 25 (внутриканевой компонент) и 50 (дистанционный компонент) Гр соответственно. Общая 5-летняя выживаемость в группе больных, получавших только брахитерапию, составила 52 %, а в группе сочетанного лечения — 87 % [20].

М. Pernot и соавт. (1994) сообщают, что после сочетанной ЛТ 448 больных раком органов головы и шеи,

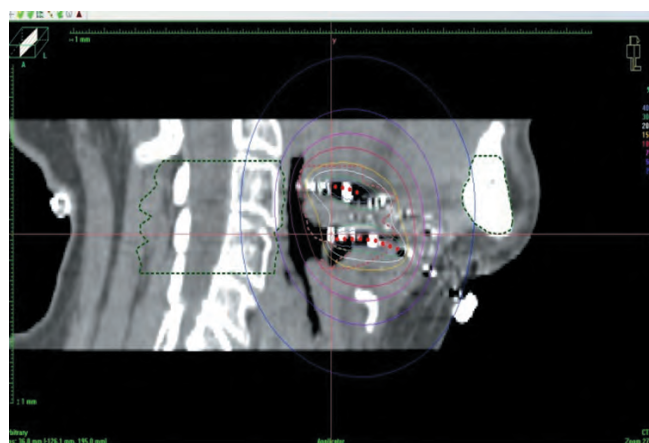
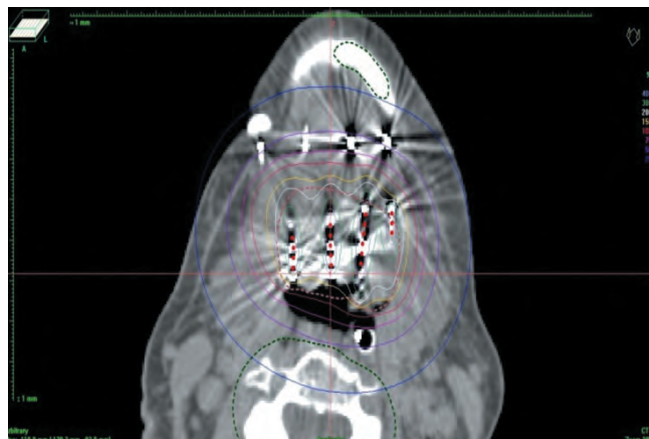


Рис. 7. Дозиметрическое планирование брахитерапии

общая 5-летняя выживаемость составила 44 %, а при III стадии — 25 %. Отмечено также, что при суммарной очаговой дозе (СОД) свыше 80 Гр значительно возрастает число осложнений [17].

Н. Kakimoto и соавт. (2003) провели сравнительную оценку результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями языка стадии T3 с применением LDR- и HDR-брахитерапии [11]. В период с 1974 по 1992 г. 61 пациент с диагнозом «рак языка стадии T3» проходил LDR-брахитерапию ^{192}Ir . С 1991 по 1999 г. 14 пациентов лечились с использованием HDR-брахитерапии. У 9 пациентов брахитерапия была применена в самостоятельном варианте. При LDR-брахитерапии СОД составила 59–94 (средняя доза — 72) Гр, время лечения — 1 нед; при HDR — 60 Гр за 10 фракций в течение 5 дней. Для 66 пациентов, леченных комбинированно с использованием дистанционной ЛТ и брахитерапии, СОД составила 12,5–60 (средняя доза — 30) Гр для дистанционного компонента и 50–120 (средняя доза — 68) Гр за 1 нед для LDR и 32–60 (средняя доза — 48) Гр за 8–10 фракций в течение 5–7 дней для HDR. В результате лечения 2- и 3-летний безрецидивный период для пациентов после LDR- и HDR-брахитерапии существенно не отличался и составил примерно 68 %: 67 и 71 % соответственно [10, 11].

В исследовании Т. Nose и соавт. (2004) HDR-брахитерапия в комбинации с дистанционным облучением или в самостоятельном варианте в период с 1993 по 2003 г. проводилась у 83 пациентов с орофарингеальным раком [21]. Средняя продолжительность наблюдения данных больных составила 26 (1–108) мес. Из 82 пациентов 76 были первичными, а 6 уже были лечены по поводу первичного заболевания. Стадия T1 установлена у 7, T2 — у 47, T3 — у 24, T4a — у 5 больных. При сочетанной ЛТ у 68 пациентов дистанционный компонент составил 46 Гр в комбинации с внутритканевым 21 Гр за 3,5 фракции в течение 2 дней (HDR). При ЛТ в самостоятельном варианте общая доза составила 48 Гр за 8 фракций в течение 5 дней (HDR). Метастатические лимфатические узлы были пролечены хирургическим методом или дистанционной boost-ЛТ в зависимости от объема поражения. Получены следующие результаты: 2-летний безрецидивный период составил 89 % для стадий T1 и T2 и 66 % для T3, T4a. Двухлетняя общая выживаемость — 89 % для T1, T2 и 66 % для T3, T4a. В качестве непосредственных осложнений в 29 % случаев наблюдался некроз мягких тканей в опухолевой и паратуморальной областях [21].

Z. Takácsi-Nagy и соавт. (2013) выполнили проспективное нерандомизированное исследование применения высокодозной брахитерапии в лечении плоскоклеточного рака корня языка. В период с 1992 по 2011 г. выполнено лечение 60 пациентов (средний возраст — 57 лет) с диагнозом «рак корня языка стадии T1–4N0–3». Местно-распространенную форму опухолевого процесса III–IV стадии имели 56 (93 %) пациентов. HDR-брахитерапия проводилась в качестве boost-ЛТ в СОД 12–30 Гр после дистанционного компонента в объеме СОД 50–70 Гр. Полихимиотерапию с использованием цисплатина получали 17 (28 %) пациентов. Достигнуты следующие результаты: 5-летний безрецидивный период составил 57 %, локорегионарный контроль — 50 %. Общая выживаемость была значительно выше в группе пациентов, получавших полихимиотерапию (69 % против 39 %). Лучевой некроз мягких тканей наблюдался у 7 (12 %) больных, остеорадионекроз челюсти — у 1 пациента [22].

В работе J. Chen и соавт. (2007) освещены результаты сочетанной ЛТ у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области. В период с 1984 по 2001 г. были пролечены 90 пациентов, из них 72 получили сочетанную ЛТ (брахитерапия в качестве boost), 11 были прооперированы после сочетанной ЛТ по поводу рецидива/рецидива, 4 были прооперированы после брахитерапии в качестве монотерапии, 3 брахитерапия была выполнена в качестве самостоятельного лечения. Средняя доза для дистанционного компонента составила 50 Гр, для брахитерапии — 24 Гр. Пятилетний безрецидивный период — 61 %, 5-летняя общая выживаемость — 31 %. Медиана наблюдения —

48,3 мес. В процессе лечения осложнения возникли у 13 пациентов, в 2 случаях они привели к гибели [23].

В исследовании L. Do и соавт. (2009) пациентам с местно-распространенным раком ротоглотки выполнялось химиолучевое лечение или ЛТ. HDR-брахитерапия применялась в качестве последнего этапа лечения для предотвращения возможного местного рецидива. Пациенты ($n = 20$) со стадией T4N0–3 подвергались химиолучевому лечению (цисплатин) или же только ЛТ с последующим курсом брахитерапии. Дистанционный компонент составил 45,0–50,4 Гр. СОД брахитерапии — 24–30 Гр, за фракцию — 3–4 Гр. Химиолучевое лечение с последующим курсом брахитерапии получили 14 пациентов, только дистанционную ЛТ с брахитерапией — 6. Пятилетний безрецидивный период составил 61 %, 5-летняя общая выживаемость — 29 % [24].

A. Pellizzon и соавт. (2005) в своей работе применяли сочетанную ЛТ для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи у 42 пациентов, медиана наблюдения составила 36 (8–111) мес. Пятилетний безрецидивный период составил 48,5 %; 5-летняя общая выживаемость — 52,5 % [25].

Работа J. Guinot и соавт. (2010) посвящена внутритканевой брахитерапии плоскоклеточного рака языка. С 1999 по 2007 г. пролечены 50 пациентов. Средний возраст составил 58 лет. Стадия T1–2 установлена у 42 пациентов, T3 — у 8, у 16 больных — N+, у 34 — N0. В самостоятельном варианте брахитерапия выполнена 17 (34 %) пациентам со стадией T1–2, как дополнение к дистанционной ЛТ — 33 (66 %). Средняя доза облучения при брахитерапии в монорежиме составила 44 Гр (4 Гр за фракцию) и 18 Гр (3 Гр за фракцию) при брахитерапии как дополнение к дистанционному компоненту (50 Гр). Средняя медиана наблюдения была 44 мес. Для стадии T1–2 3- и 5-летний безрецидивный период составил 94,5 и 91,0 % соответственно, для T3 — по 43 % (в группах с хирургическим компонентом и без). Некроз мягких тканей наблюдался в 16 % случаев, постлучевой остеомиелит — в 4 % [26].

N. Patra и соавт. (2009) представили результаты сочетанной ЛТ у пациентов с диагнозом «рак полости рта и ротоглотки». В период с 2004 по 2006 г. брахитерапия (^{192}Ir) проведена у 33 пациентов после курса дистанционной ЛТ. Пятнадцать пациентов имели I–II стадии опухолевого процесса и 18 — III–IV стадии. Дистанционная ЛТ проводилась в объеме 46–66 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного лимфооттока. В случае наличия остаточных метастатических лимфатических узлов выполняли их хирургическое лечение. Брахитерапия в комбинации с дистанционной ЛТ проводилась в объеме от 14 до 21 Гр (3,0–3,5 Гр за фракцию, по 2 фракции в день). Продолжительность наблюдения составила 18–40 мес. На момент окончания лечения у 79 % пациентов наблюдался полный ответ, у 21 % —

частичный (применяли «хирургию спасения»). Таким образом, 3-летняя выживаемость составила 100 % для ранних стадий опухолевого процесса и 78 % — для местно-распространенных форм. Отдаленные метастазы в процессе наблюдения выявлены не были. Постлучевой мукозит III степени имел место в 12 % случаев, кровотечение из опухоли на фоне ЛТ развилось у 3 (9 %) пациентов, вторичная инфекция присоединилась у 1 (3 %), тяжелая форма дисфагии — у 1 (3 %) больного, в 15 % случаев развилась выраженная ксеростомия III–IV степени, в 85 % — ксеростомия I–II степени [27].

Работа В. Patton и соавт. (2010) посвящена лечению рака корня языка посредством брахитерапии и дистанционной ЛТ. С 1998 по 2009 г. наблюдались 89 пациентов, средний возраст — 57 лет. Распространенность опухолевого процесса: T1 — у 7 % больных, T2 — у 44 %, T3 — у 28 %, T4 — у 17 %, N2–3 — у 80 %. Дис-

танционная ЛТ выполнялась в дозе 45–72 Гр, внутритканевая брахитерапия — 9–30 Гр. Полихимиотерапия проводилась в 81 % случаев, шейная диссекция — в 79 %. Дистанционную ЛТ выполнили в формате 2D — 61 % пациентов, IMRT — 39 %, средняя доза составила 63 и 60 Гр соответственно. Медиана наблюдения была 38 мес, 3-летний безрецидивный период — 97 %, 3-летняя общая выживаемость — 90 % [28].

Анализируя многочисленные данные литературы, следует признать, что комбинация сочетанной ЛТ и химиотерапии является перспективным направлением при лечении рака органов полости рта и ротоглотки. В то же время выбор наиболее рациональной тактики лечения остается открытым. Внутритканевая брахитерапия в различных сочетаниях с дистанционной гамма-терапией является эффективным методом локального воздействия на злокачественные опухоли слизистой оболочки полости рта и ротоглотки.

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

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 1983. 416 с. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 1983. 416 p. (In Russ.)].
2. Любаев В.Л. Хирургический метод в лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1985. 324 с. [Lubaev V.L. Surgical method in the treatment of the locally spread cancer of the mucous membrane of the mouth and nasopharynx. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 1985. 324 p. (In Russ.)].
3. Vokes E.E., Kies M.S., Haraf D.J. et al. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1652–61.
4. Sanderson R.J., Ironside J.A. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ* 2002;325(7368):822–7.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М., 2011. 188 с. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Status of the oncologic assistance to the population of Russia in 2010. Moscow, 2011. 188 p. (In Russ.)].
6. Барышев В.В., Андреев В.Г., Панкратов В.А. и др. Сравнительная характеристика методик лечения больных раком гортани T3N1–3M0 при проведении самостоятельного лучевого и комбинированного лечения. *Сибирский онкологический журнал* 2006;1(17):9–13. [Baryshev V.V., Andreev V.G., Pankratov V.A. et al. Comparative characteristics of methods of treatment of patients with T3N1–3M0 larynx cancer at the independent radical and combined treatment. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncologic Magazine* 2006;1(17):9–13. (In Russ.)].
7. Красноперова Л.Д., Муфазалов Ф.Ф., Сакаева Д.Д. и др. Методика химиолучевого лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи. Методические рекомендации МЗ РБ. Уфа, 2007. 24 с. [Krasnoperova L.D., Mufazalov F.F., Sakaeva D.D. et al. Methods of the chemical & radial treatment of the locally spread squamous head and neck cancer. Methodic recommendations of the Healthcare Ministry of the Republic of Bashkiria. Ufa, 2007. 24 p. (In Russ.)].
8. Павлов А.С. Внутритканевая гамма- и бетатерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1967. [Pavlov A.S. Inter-tissue gamma- and betatherapy of malignant tumors. Moscow: Meditsina, 1967. (In Russ.)].
9. Henschke U.K., Hilaris B.S., Mahan G.D. Afterloading in interstitial and intracavitary radiation therapy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1963;90:386–95.
10. Kakimoto N., Inoue T., Inoue T. et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: influence of the non-irradiated period. *Anticancer Res* 2006;26(5B):3933–7.
11. Kakimoto N., Inoue T., Inoue T. et al. Results of low- and high-dose-rate interstitial brachytherapy for T3 mobile tongue cancer. *Radiother Oncol* 2003;68(2):123–8.
12. Fijuth J. Is there any place for LDR brachytherapy for head and neck carcinomas in HDR era? *J Contemp Brachyther* 2009;1(1):62–6.
13. Lefebvre J.L., Coche-Dequeant B., Buiset E. et al. Management of early oral cavity cancer. Experience of Centre Oscar Lambret. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;303B:216–20.
14. Mazon R. Brachytherapy in head and neck cancers. Techniques. Athens, 2013.
15. Mazon J.J., Ardieth J.M., Haie-Méder C. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91(2):150–6.
16. Pernot M., Malissard L., Aletti P. et al. Iridium-192 brachytherapy in the management of 147 T2N0 oral tongue carcinomas treated with radiation alone: comparison of two treatment techniques. *Radiother Oncol* 1992;23(4):223–8.
17. Pernot M., Malissard L., Hoffstetter S. The study of tumoral, radiobiological and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):673–9.
18. Pernot M., Aletti J.M., Carolus J. et al. Indications, techniques and results of postoperative brachytherapy in head and neck cancer of the oral cavity. *Radiother Oncol* 1995;35(3):186–92.
19. Puthawala A.A., Syed A.M., Eads D.L. et al. Limited external beam and interstitial ¹⁹²iridium irradiation in the treatment of carcinoma of the base of the tongue: a ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(5):839–48.

20. Mohanti B.K., Bansal M., Bahadur S. et al. Interstitial brachytherapy with or without external beam irradiation in head and neck cancer: Institute Rotary Cancer Hospital experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13(5):345–52.
21. Nose T., Koizumi M., Nishiyama K. High-dose-rate interstitial brachytherapy for oropharyngeal carcinoma: results of 83 lesions in 82 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):983–91.
22. Takácsi-Nagy Z., ObernaF, Koltai P. et al. Long-term outcomes with high-dose-rate brachytherapy for the management of base of tongue cancer. *Brachytherapy*, 2013;12(6):535–41.
23. Chen J., Pappas L., Moeller J.H. et al. Treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma with external beam radiation combined with interstitial brachytherapy. *Head Neck* 2007;29(4):362–9.
24. Do L., Puthawala A., Syed N. et al. Interstitial brachytherapy as boost for locally advanced T4 head and neck cancer. *Brachytherapy* 2009;8(4):385–91.
25. Pellizzon A.C., dos Santos Novaes P.E., Conte Maia M.A. et. al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy combined with cervical dissection on head and neck cancer. *Head Neck* 2005;27(12):1035–41.
26. Guinot J.L., Santos M., Tortajada M.I. et al. Efficacy of high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with oral tongue carcinoma *Brachytherapy* 2010;9(3): 227–34.
27. Patra N.B., Goswami J., Basu S. et al. Outcomes of high dose rate interstitial boost brachytherapy after external beam radiation therapy in head and neck cancer – an Indian (single institutional) learning experience. *Brachytherapy* 2009;8(2): 248–54.
28. Patton B., Hu K., Perksy M., Urken M. et al. Survival and toxicity outcomes in base of tongue cancer treated with brachytherapy boost combined with 2D or IMRT: a ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3):S61.

Особенности клинического течения меланомы слизистых оболочек головы и шеи. Обзор литературы

А.В. Игнатова¹, А.М. Мудунов², С.О. Подвязников¹

¹Кафедра онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

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

Контакты: Анастасия Валерьевна Игнатова annasurge@gmail.com

Меланома — злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов. Меланомы слизистых оболочек головы и шеи составляют 0,2–8,0 % всех меланом, 1 % всех новообразований головы и шеи, и более 50 % всех меланом слизистых оболочек. В отечественной и зарубежной литературе в основном встречаются описания лишь отдельных клинических случаев заболевания. Несмотря на единый гистогенез, меланомы слизистых оболочек головы и шеи имеют ряд особенностей в силу специфического анатомо-топографического расположения очага и характеризуются более неблагоприятным клиническим прогнозом по сравнению с кожными формами. При этом меланомы слизистых оболочек обладают высоким метастатическим потенциалом. Пятилетняя общая выживаемость не превышает 30 %. Понимание особенностей клинического течения меланомы слизистых оболочек головы и шеи необходимо для определения прогноза заболевания.

В данной статье выполнен анализ публикаций, посвященных описанию клинических проявлений заболевания и характерным особенностям клинического течения в зависимости от локализации опухоли.

Ключевые слова: меланома, голова и шея, меланома слизистой оболочки, прогноз, выживаемость, клинический исход, метастатический потенциал

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-4-48-52

Clinical features of the head and neck mucosal melanoma. A review

A. V. Ignatova¹, A. M. Mudunov², S. O. Podvaznikov¹

¹Department of Oncology, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education at the Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

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

Melanoma is an aggressive and rare neoplasm of melanocytic origin. Mucosal melanomas of the head and neck account for 1 % of neoplasms, 0,2–8,0 4 % of all melanomas and over 50 % of all mucosal melanomas. To date, in Russian and foreign literature only few retrospective series and case reports have been reported on mucosal melanoma. Despite melanoma's common histological origin, head and neck mucosal melanoma presentation has some specific features due to its anatomical localization and poor clinical outcomes compared with those of cutaneous melanomas. Mucosal melanoma has a high metastatic potential. Five-year overall survival does not exceed 30 %. Advances in understanding of the clinical presentation can be used for prediction of behaviour and prognosis of this disease. We considered and analysed articles devoted to clinical features of head and neck mucosal melanoma according to its localization.

Key words: melanoma, head and neck, mucosal melanoma, prognosis, survival, clinical outcome, metastatic potential

Введение

Первичные меланомы слизистых оболочек (МСО) были описаны в 1859 г. К.О. Вебером и с тех пор рассматриваются как редко встречающиеся опухоли [1, 2]. Они чаще всего локализуются в области верхних дыхательных и пищеварительных путей, а именно — в околоносовых пазухах и полости рта [3–5].

Первичные МСО головы и шеи (МСОГШ) составляют около 0,7–3,8 % всех меланом и локализуются (в убывающем порядке по частоте встречаемости) в околоносовых пазухах, полости рта, глотке, гортани

и верхней трети пищевода [2, 4–6]. МСОГШ ассоциируются с плохим клиническим исходом и обладают высоким метастатическим потенциалом, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет от 0 до 20 % [8–11].

Несмотря на единый гистогенез, МСОГШ имеют ряд особенностей в силу специфического анатомо-топографического расположения очага и клинического прогноза заболевания. Локализация на слизистой оболочке значительно затрудняет обнаружение образования самими пациентами, что приводит к несвоев-

ременной диагностике и, в конечном итоге, к большому проценту летальных исходов.

Этиопатогенез

По данным литературы, у человеческих эмбрионов меланоциты в слизистой оболочке полости рта определяются с 20-й недели гестационного периода и обнаруживаются даже в эпителии слюнных желез на 23-й неделе гестации (Lourenço, неопубликованные данные, 2013). Роль таких меланоцитов плохо изучена, однако имеются свидетельства их антимикробной и иммунологической активности, а именно антигенпрезентирования и продукции цитокинов [12, 13].

Этиопатогенез МСОГШ остается неизвестным, существует мнение, что они чаще возникают на фоне меланоза слизистых оболочек [14]. В отличие от кожных и глазных форм, МСОГШ не связаны с воздействием ультрафиолета [15]. С учетом близкого расположения анатомических областей (нижней носовой раковины, верхнечелюстных пазух, твердого неба, десен верхней челюсти), некоторые авторы полагают, что патогенез МСОГШ связан с нарушением эмбрионального развития [16]. Согласно последним исследованиям, основным патогенетическим механизмом образования меланом считаются генетические изменения во внутриклеточных сигнальных путях.

Эпидемиологические показатели

МСО составляют около 0,03 % всех онкологических заболеваний [18]. По данным Национальной онкологической базы данных США (The National Cancer Database), включающей 84836 случаев кожных и нежных форм меланом, МСО составляют 1,3 %, из которых 55 % локализируются в области головы и шеи [19]. Эти данные совпадают с результатами, опубликованными C.W. Wong и соавт. [20]: из 36 пациентов с МСО у 20 (55,5 %) опухолей располагались на слизистых оболочках головы и шеи. Меланомы придаточных пазух носа и верхних дыхательных и пищеварительных путей не являются дерматологической патологией. С учетом анатомо-топографических особенностей МСОГШ, анализ публикаций, посвященных описанию клинических проявлений заболевания в зависимости от локализации опухоли, может быть полезен для понимания особенностей их течения.

Пик заболеваемости МСОГШ приходится на 40–70 лет. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 60 лет, у пациентов моложе 30 лет данная патология встречается крайне редко [20].

Существуют значительные отличия в показателях заболеваемости в зависимости от расовой принадлежности. Так, у японцев частота встречаемости МСО намного выше (8 % всех меланом) по сравнению с показателями у пациентов европеоидной расы (1 %) [21–24]. Более того, 7,5 % всех меланом у японцев развиваются

в полости рта (1 % у пациентов европеоидной расы) [25, 26]. Уровень заболеваемости у мужчин и женщин, по данным большинства исследований, одинаковый [4, 5, 26–29], но согласно некоторым исследованиям среди мужчин этот показатель несколько выше [1, 30–33]. По S. Kanetaka и соавт., в Японии соотношение между мужчинами и женщинами составило 3:10 [25].

Патоморфология

В отличие от меланомы кожи, МСОГШ в большинстве случаев диагностируется на поздних стадиях, в единичных случаях описаны опухоли *in situ*. По некоторым данным, клиническое течение заболевания при локализованных и распространенных формах МСО не отличается от такового при меланомах кожи [5].

Для указанных редких форм меланомы в настоящее время не разработана единая классификация в связи с отсутствием точных критериев оценки опухолевого поражения. Классификации, используемые для кожных форм (по Clark (1967), Breslow (1970) [26, 27], TNM меланомы кожи), не могут быть использованы ввиду анатомо-топографических особенностей [19]. В 2004 г. M.L. Prasad и соавт. [34] предложили классификацию, основанную на уровне глубины инвазии, которая включает 3 степени: уровень 1 – *in situ*, уровень 2 – поверхностная инвазия, уровень 3 – глубокая инвазия. По их мнению, наиболее важным патоморфологическим предиктором низкой выживаемости является глубина инвазии опухоли, таким образом образования больших размеров (уровень 3) имеют наиболее неблагоприятный исход [34]. В литературе описаны различные фенотипы опухолевых клеток – веретенновидные, плазмочитарные и эпителиоидные [5, 34]. По данным исследования, включавшего 35 случаев МСО полости рта, опухоли, сочетающие в себе разные (смешанные) фенотипы клеток, обладают более агрессивным течением и ассоциированы с более высокой частотой сосудистой инвазии и метастазирования [5].

Опухолевые клетки с высоким содержанием пигмента меланина нетрудно идентифицировать при обычном гистологическом исследовании слизистой оболочки. Однако беспигментные МСО встречаются в 25–50 % случаев и могут иметь гистологическое сходство с низкодифференцированными карциномами, лимфомами и саркомами. В таких случаях для постановки правильного диагноза необходимо проведение иммуногистохимического исследования с использованием меланомоспецифических маркеров S-100, меланина-А, НМВ-45 [11, 34].

Согласно результатам анализа 21 научной работы (962 пациента), посвященной МСО, 5-летняя выживаемость составила 17,1 %, а 10-летняя – всего 4,8 % [4]. Больные МСО полости носа имели наиболее благоприятный клинический исход (5-летняя выживае-

мость — 30,9 %) по сравнению с пациентами с МСО ротоглотки и полости рта (5-летняя выживаемость — 13,3 и 12,3 % соответственно). Все больные с МСО придаточных пазух носа погибли в течение 5 лет с момента постановки диагноза [15].

Меланома слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух

Злокачественные МСО полости носа и околоносовых пазух относятся к редкому типу МСО и составляют менее 1 % всех меланом и менее 5 % всех новообразований данной локализации [35, 36]. Большая часть таких опухолей располагаются в полости носа [4, 9], чаще всего в области носовых раковин, боковых стенок носа и носовой перегородки [4, 9, 37]. Самой частой околоносовой локализацией является верхнечелюстная пазуха. Вдыхание канцерогенов, особенно табака и формальдегида, занимает важное место в патогенезе как МСО полости носа и околоносовых пазух, так и других злокачественных опухолей полости носа [3, 21]. При распространенных процессах часто бывает трудно определить изначальную локализацию опухоли [14].

При МСО полости носа и околоносовых пазух самыми частыми симптомами являются заложенность носа и носовые кровотечения [38]. Реже встречаются диплопия, экзофтальм, боли и деформация контуров лица.

Чаще всего на момент появления на слизистой оболочке меланома представляет собой полиповидную рыхлую опухоль черного цвета, которая внешне мало похожа на классические доброкачественные полипы слизистой оболочки. Опухоли, расположенные на слизистой оболочке полости носа или носовой перегородке, имеют более благоприятный прогноз по сравнению с меланомами околоносовых пазух [15]. Эти различия объясняются более легкой ранней диагностикой и, следовательно, выявлением на ранних стадиях. На момент постановки диагноза 70–80 % случаев представлены локализованными формами заболевания, в 10–20 % имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы и менее чем в 10 % — отдаленные метастазы. Однако в течение болезни у 20 % пациентов развиваются метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 40–50 % — в легкие, кости, печень, головной мозг [36]. Сосудистая и перинеуральная инвазия выявляется в 40 % случаев [39]. Также злокачественная МСО полости носа и околоносовых пазух характеризуется ранними и многократными местными рецидивами. При обследовании пациентов с данной патологией всегда необходимо проверять на наличие отдаленных метастазов.

Меланомы слизистой оболочки полости рта

Первичные МСО полости рта являются редкими опухолями, которые образуются вследствие злокачественной трансформации меланоцитов и составляют 0,2–8,0 % всех меланом [35, 41–43] и 0,5 % всех злока-

чественных новообразований полости рта [38, 41–43]. Показатели заболеваемости выше у азиатов, афроамериканцев, испанцев и индусов [41–46]. Заболевание развивается в возрасте от 9 лет до 91 года, пик приходится на 60 лет, распределение показателей между мужчинами и женщинами — 1:1 [5, 41, 43, 44].

МСО полости рта не связаны с избыточной инсоляцией, но такие факторы, как этническая принадлежность, семейный анамнез и предшествующие заболевания способствуют их развитию. По данным исследований, меланомы этой локализации имеют более агрессивное клиническое течение и ассоциируются с худшим прогнозом по сравнению с меланомой кожи [5, 42, 43].

На ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно и диагностируется на поздних стадиях, когда появляются такие симптомы, как боль, изъязвление и кровоточивость [42, 44, 46].

Первичный очаг может быть макулярным или узловым и иметь различную окраску: белую, коричневую, серую или черную, синюю, фиолетовую и даже красную [43, 45]. В области верхней челюсти, преимущественно на слизистой оболочке твердого неба, десны и альвеолярного отростка, локализуются 80 % указанных меланом. Данное расположение характеризуется ранней инвазией в подлежащие костные структуры, что является причиной неблагоприятного прогноза заболевания. Другие локализации включают слизистую оболочку щеки, губы, дна полости рта и язычка [5, 41–43, 45].

Гистологически МСО полости рта представлены различными фенотипами опухолевых клеток: веретеновидные, плазмочитарные, эпителиоидные, и располагаются на границе между эпителием и соединительной тканью с инвазией в последнюю. Пигмент меланин обнаруживается в 90 % случаев [45, 47].

Классификации, наиболее часто используемые для оценки прогноза меланомы кожи (по Clark, Breslow [26, 27]), не могут быть использованы ввиду анатомо-топографических и гистологических особенностей. В 1995 г. Западное общество специалистов по заболеваниям полости рта (Western Society of Teachers of Oral Pathology) определило, что МСО полости рта следует рассматривать отдельно от кожных форм [34, 41, 46].

Меланомы слизистых оболочек глотки и гортани

Первичные злокачественные МСО глотки и гортани также являются редкой патологией: в литературе описано около 60 таких случаев [48–54], 80,6 % пациентов — мужчины 35–86 лет (средний возраст 60,5 года). Согласно данным исследования V.E. Reuter и J.M. Woodruff, 66 % пациентов с МСОГШ были курильщиками, вследствие чего был сделан вывод, что курение предрасполагает к развитию данной патологии, так же как и плоскоклеточного рака гортани

[50]. Главным проявлением заболевания является осиплость голоса (66,6 %), остальные симптомы представлены першением, болью в горле и дисфагией [49, 53, 54]. В одном исследовании у 23 (62,2 %) пациентов первичный очаг располагался в преддверии гортани, у остальных 14 (37,8 %) опухоль локализовалась в области голосовых связок [49]. При локализации в глотке меланомы могут вызвать кровотечение, изменение голоса, нарушения слуха и глотания, затруднение дыхания. Эти симптомы развиваются на поздних стадиях заболевания. К тому же у пациентов с меланомой носоглотки часто бывает серозный отит.

Диагноз меланомы гортани ставится на основании патоморфологического исследования [53]. Дифференциальный диагноз проводится между плоскоклеточным раком, нейроэндокринным раком, неходжкинскими злокачественными лимфомами, плазмоцитомами, парагангиомами и саркомами [54]. Метастазы в лимфатические узлы шеи наблюдаются в 65,5 % случаев, отдаленные метастазы — в 59,3 %. Несмотря на новые терапевтические подходы в лечении МСО гортани, 5-летняя общая выживаемость остается крайне низкой (7,1 %) [49].

Заключение

МСОГШ встречаются достаточно редко, вследствие чего характерные особенности клинического течения и прогноза заболевания мало изучены. В оте-

чественной и зарубежной литературе в основном встречаются описания лишь отдельных случаев.

Злокачественная МСО характеризуется худшим прогнозом в сравнении с кожными формами. Несмотря на единый гистогенез, МСОГШ имеют ряд особенностей в силу специфического анатомического расположения очага и клинического прогноза заболевания. Согласно статистическим данным, пациенты с МСО полости носа имели наиболее благоприятный клинический исход (5-летняя выживаемость 30,9 %) в отличие от больных МСО ротоглотки и полости рта (5-летняя выживаемость составила 13,3 и 12,3 % соответственно). Все пациенты с МСО придаточных пазух носа погибли в течение 5 лет с момента постановки диагноза.

Локализация на слизистой оболочке значительно затрудняет обнаружение образования самими пациентами, что приводит к несвоевременной диагностике и, в конечном итоге, к большому проценту летальных исходов. Более того, беспигментные МСО встречаются в 25–50 % случаев и могут иметь гистологическое сходство с низкодифференцированными карциномами, лимфомами и саркомами.

Учитывая агрессивное клиническое течение заболевания и крайне низкие показатели выживаемости, МСОГШ требуют дальнейшего тщательного изучения.

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

- Nandapalan V., Roland N.J., Helliwell T.R. et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23(2):107–16.
- Weber C.O. Surgical experience and research, in addition to interesting observations from the surgical clinic and the protestant hospital bonn. Berlin, 1859. Pp. 304–5.
- McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A. et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005;103(5):1000–7.
- Manolidis S., Donald P.J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997;80(8):1373–86.
- Lourenço S.V., Sanguenza M., Sotto M.N. et al. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *Am J Dermatopathol* 2009;31(4):323–30.
- Anderson L.J., Berthelsen A., Hansen H.S. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. *J Otolaryngol* 1992;21(3):180–5.
- Ross M.I., Henderson M.A. Mucosal melanoma. In: C.M. Balch, A.N. Houghton, A.J. Sober et al. (eds.). *Cutaneous melanoma*. St. Louis, 2009. Pp. 337–50.
- Thompson L.D., Wieneke J.A., Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol* 2003;27(5):594–611.
- Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24(3):247–57.
- Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(8):864–8.
- Barrett A.W., Raja A.M. The immunohistochemical identification of human oral mucosal melanocytes. *Arch Oral Biol* 1997;42(1):77–81.
- Mackintosh J.A. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. *J Theor Biol* 2001;211(2):101–13.
- Plonka P.M., Passeron T., Brenner M. et al. What are melanocytes really doing all day long...? *Exp Dermatol* 2009;18(9):799–819.
- Trapp T.K., Fu Y.S., Calcaterra T.C. Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113(10):1086–9.
- Papasprou G., Garbe C., Schadendorf D. et al. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res* 2011;21(6):475–82.
- Gorsky M., Epstein J.B. Melanoma arising from the mucosal surfaces of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86(6):715–9.
- Kaufman H.L., Kirkwood J.M., Hodi F.S. et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(10):588–98.
- Patrick R.J., Fenske N.A., Messina J.L. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5):828–34.
- Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer* 1998;83(8):1664–78.
- Wong C.W., Fan Y.S., Chan T.L. et al. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *J Clin Pathol* 2005;58(6):640–4.

21. Takagi M., Ishikawa G., Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974;34(2):358–70.
22. Cheng Y.F., Lai C.C., Ho C.Y. et al. Toward a better understanding of sinonasal mucosal melanoma: clinical review of 23 cases. *J Chin Med Assoc* 2007;70(1):24–9.
23. Batsakis J.G., Regezi J.A., Solomon A.R., Rice D.H. The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas, part 13. *Head Neck Surg* 1982;4(5):404–18.
24. Liversedge R.L. Oral malignant melanoma. *Br J Oral Surg* 1975;13(1):40–55.
25. Kanetaka S., Tsukuda M., Takahashi M. et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Exp Ther Med* 2011;2(5):907–10.
26. Stern S.J., Guillaumondegui O.M. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1991;13(1):22–7.
27. Gilligan D., Slevin N.J. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol* 1991;64(768):1147–50.
28. Shibuya H., Takeda M., Matsumoto S. et al. The efficacy of radiation therapy for a malignant melanoma in the mucosa of the upper jaw: an analytic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;25(1):35–9.
29. Krenqli M., Masini L., Kaanders J.H. et al. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. *A Rare Cancer Network study. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):751–9.
30. Berthelsen A., Andersen A.P., Jensen S., Hansen H.S. Melanomas of the mucosa in the oral cavity and upper respiratory passages. *Cancer* 1984;54(5):907–12.
31. Guzzo M., Grandi C., Licitra L. et al. Mucosal malignant melanoma of head and neck: forty-eight cases treated at Istituto Nazionale Tumori of Milan. *Eur J Surg Oncol* 1993;19(4):316–9.
32. Nakashima J.P., Viegas C.M., Fassizoli A.L. et al. Postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of primary head and neck mucosal melanomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70(6):344–51.
33. Rapini R.P., Golitz L.E., Greer R.O. et al. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer* 1985;55(7):1543–51.
34. Prasad M.L., Patel S.G., Huvois A.G. et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 2004;100(8):1657–64.
35. Mendenhall W.M., Amdur R.J., Hinerman R.W. et al. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2005;28(6):626–30.
36. Medhi P., Biswas M., Das D., Amed S. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature. *J Cytol* 2012;29(3):208–10.
37. Ravid J.M., Esteves J.A. Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose. *Arch Otolaryngol* 1960;72:431–44.
38. McLean N., Tighiouart M., Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol* 2008;44(11):1039–46.
39. Prasad M.L., Busam K.J., Patel S.G. et al. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(8):997–1002.
40. van Dijk M., Sprenger S., Rombout P. et al. Distinct chromosomal aberrations in sinonasal mucosal melanoma as detected by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;36(2):151–8.
41. Aguas S.C., Quarracino M.C., Lence A.N., Lanfranchi-Tizeira H.E. Primary melanoma of the oral cavity: ten cases and review of 177 cases from literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(6):E265–71.
42. Femiano F., Lanza A., Buonaiuto C. et al. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2008;37(7):383–8.
43. Sortino-Rachou A.M., Cancela Mde C., Voti L., Curado M.P. Primary oral melanoma: population-based incidence. *Oral Oncol* 2009;45(3):254–8.
44. Garzino-Demo P., Fasolis M., Maggiore G.M. et al. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32(4):251–7.
45. Hicks M.J., Flaitz C.M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000;36(2):152–69.
46. Moreira R.N., Santos C.R., Lima N.L. et al. Oral and cutaneous melanoma: similarities and differences. *J Clin Med Res* 2010;2(4):155–8.
47. Guevara-Canales J.O., Gutiérrez-Morales M.M., Sacsquispe-Contreras S.J. et al. Malignant melanoma of the oral cavity. Review of the literature and experience in a Peruvian Population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(2):e206–11.
48. Arabi Mianroodi A., Mirshekari T., Taheri A. Malignant melanoma metastatic to the larynx: a case report. *Ear Nose Throat J* 2013;92(1):E8–9.
49. Terada T., Saeki N., Toh K. et al. Primary malignant melanoma of the larynx: a case report and literature review. *Auris Nasus Larynx* 2007;34(1):105–10.
50. Reuter V.E., Woodruff J.M. Melanoma of the larynx. *Laryngoscope* 1986;94(4):389–93.
51. Buchholz W. Melanoblastomas in the region of the upper respiratory & gastrointestinal tracts. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1958;37(9):549–54.
52. Moore E.S., Martin H. Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity. *Cancer* 1955;8(6):1167–76.
53. Kim H., Park C.I. Primary malignant laryngeal melanoma – report of a case with review of literature. *Yonsei Med J* 1982;23(2):118–22.
54. Wenig B.M. Laryngeal mucosal malignant melanoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of four patients and a review of the literature. *Cancer* 1995;75(7):1568–77.

Местно-распространенный рак щитовидной железы. Случай из практики

Р.И. Азизян¹, О.А. Саприна¹, А.Х. Бекашев¹, Д.С. Белов¹, Т.Г. Гаспарян¹, Е.С. Горобец¹,
В.В. Баландин¹, Г.В. Унгиадзе¹, Е.Л. Дронова¹, А.В. Васильев¹, М.В. Ломая²

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Оксана Александровна Саприна isabekian@mail.ru

В статье представлены результаты лечения пациентки с местно-распространенным раком щитовидной железы с опухолевым тромбом внутренней яремной вены с поражением гортани, трахеи и с «гигантским» метастазом в кости свода черепа.

Ключевые слова: местно-распространенный рак, фолликулярный рак, поражение гортани, поражение трахеи, опухолевый тромб, отдаленные метастазы

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-4-53-57

Locally advanced thyroid cancer: case report

R.I. Azizyan¹, O.A. Saprina¹, A.Kh. Bekyashev¹, D.S. Belov¹, T.G. Gasparyan¹, E.S. Gorobets¹,
V.V. Balandin¹, G.V. Ungiadze¹, E.L. Dronova¹, A.V. Vasil'ev¹, M.V. Lomaya²

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University at the Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

The paper gives the results of treatment in a female patient with locally advanced thyroid cancer with a tumor thrombus in the internal jugular vein with laryngeal or tracheal involvement, and a giant metastasis into the bone of the vault of the skull.

Key words: locally advanced cancer, follicular cancer, laryngeal or tracheal involvement, tumor thrombus, distant metastases

Рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет 1–3 % от всех опухолей человека [1]. Около 80 % из них — это дифференцированные варианты РЩЖ [2]. Фолликулярный рак является вторым по частоте встречаемости после папиллярного. Эти опухоли характеризуются возможным мультифокальным поражением и низким индексом регионарного метастазирования. Однако около 10–15 % таких образований могут характеризоваться агрессивным течением, как местным, так и отдаленным метастазированием, резистентностью к лечению и, соответственно, повышенным уровнем летальности [3]. Отдаленное метастазирование чаще всего происходит в легкие, кости, головной мозг и печень [4–7]. Внутричерепные метастазы встречаются крайне редко и составляют около 1 % [8]. Отмечено избирательное поражение органов в зависимости от гистологического типа РЩЖ. Так, фолликулярный рак метастазирует в кости черепа, в то время как папиллярный — в вещество головного мозга.

К прогностическим факторам относятся возраст, степень злокачественности, размер опухоли, наличие

метастазов. Наиболее важным прогностическим фактором является экстрагортное распространение. У таких больных высока частота рецидивов, регионарного и отдаленного метастазирования. Чаще всего при экстрагортном распространении отмечается поражение мышц, возвратного гортанного нерва, трахеи, гортани, пищевода и констрикторов глотки. Также в процесс могут быть вовлечены сонная артерия, внутренняя яремная вена, блуждающий и диафрагмальный нервы. Как правило, поражение связано с непосредственной инвазией опухолью прилежащих структур. Что касается сосудистой инвазии, то, согласно современным представлениям, это должно быть полиповидное выпячивание либо «закупоривающая» масса опухоли правильной округлой формы, покрытая эндотелием [9]. Опухолевые тромбы нехарактерны для РЩЖ, однако в литературе описаны единичные случаи метастазов рака почки в щитовидную железу с опухолевым тромбом внутренней яремной вены [10].

Основным фактором в прогнозе больных с агрессивным местно-распространенным РЩЖ является

хирургическое лечение: удаление всей опухоли, сохранение жизненно важных, функционально важных структур, применение адъювантной терапии. Компромисс между радикальным удалением в счет ущерба для жизненно важных структур остается непонятным.

При отдаленных метастазах, как правило, проводится лечение радиоактивным йодом, применяются различные варианты лучевой терапии, а также лекарственное лечение. Хирургическое вмешательство на зону отдаленного метастазирования применяется редко. Однако при наличии быстрого роста и распада, а также при локализации метастазов в значимых зонах операции с последующей адъювантной терапией являются неотъемлемой частью успешного лечения. Также хотелось бы отметить, что у 25–66 % больных с отдаленными метастазами развивается частичная или полная резистентность к радиоiodтерапии, что, в свою очередь, подтверждает необходимость хирургического этапа и лекарственного лечения.

Учитывая редкость встречаемости местно-распространенного РЩЖ с опухолевым тромбом внутренней яремной вены и «гигантским» метастазом в кости черепа, мы считаем необходимым представить данное клиническое наблюдение.

Пациентка М., 62 года, обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с диагнозом «хондросаркома правой теменной кости», с жалобами на наличие образования в проекции теменной области и осиплость голоса.

Из анамнеза известно, что опухоль появилась после травмы теменной области в 2014 г., в течение нескольких месяцев увеличивалась. Также с 1997 г. пациентка отмечала появление образования в проекции правой доли щитовидной железы, обследование не проходила.

При осмотре в теменно-затылочной области справа определяется объемное образование до 20 см в диаметре, эластичной консистенции, несмещаемое относительно подлежащих тканей, безболезненное, кожа над образованием истончена (рис. 1). Наблюдается выраженная



Рис. 1. Внешний вид пациентки: метастаз в теменную кость



Рис. 2. Внешний вид пациентки: выраженная деформация шеи

деформация шеи справа и спереди за счет массивной опухоли в проекции правой доли щитовидной железы, которая распространяется на нижнюю и среднюю трети шеи. Образование плотной консистенции размером 10 × 6 см, безболезненное, несмещаемое относительно гортани и трахеи. Нижний полюс опухоли не определяется, распространяется в верхнее средостение (рис. 2).

При фиброларингоскопии отмечается паралич гортани справа; гортань смещена влево. От уровня перстневидного хряща и до 4-го кольца трахеи определяется компрессия на правую боковую стенку извне с поражением слизистой оболочки. Просвет в зоне наибольшего сужения сужен на 3/4 (в проекции перстневидного хряща и 1–2-го колец трахеи). Расстояние от карины до нижней границы опухоли составляет около 6 см.

По данным компьютерной томографии (КТ) шеи и органов грудной клетки в средней и нижней трети шеи справа с распространением на надключичную, яремную области, а также верхнее средостение определяется массивный опухолевый конгломерат, исходящий из правой доли щитовидной железы, неоднородной структуры, размером 8,0 × 6,0 × 3,8 см. Верхний полюс опухоли достигает подъязычной кости, сонная артерия на 2/3 окружена опухолью, граница прослеживается на всем протяжении. Нижний полюс опухоли распространяется на область яремной вырезки, в верхнее средостение и прилежит к левой плечеголовной вене, плечеголовному стволу и, на небольшом участке, к правой плечеголовной вене (рис. 3).

По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) и КТ головного мозга в проекции затылочной и теменной кости определяется массивная опухоль, преимущественно с экстракраниальным компонентом, размером 10,5 × 11,0 × 11,3 см. Размер интракраниального компонента составляет 7,5 × 3,0 × 7,8 см. Признаков вставания в вещество головного мозга не выявлено (рис. 4).

При комплексном обследовании диагностированы метастазы в остистый отросток С2.

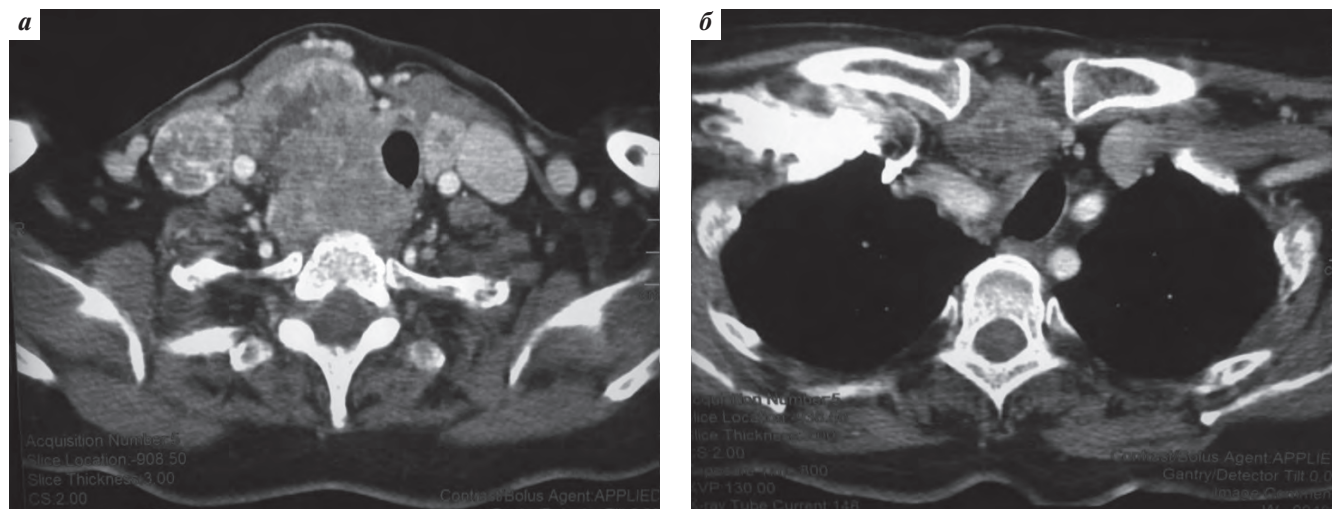


Рис. 3. Аксиальные срезы КТ с внутривенным контрастированием мягких тканей нижней трети шеи: а — на уровне Th1 и I ребра; б — на уровне яремной вырезки (проекционно — позвонок Th3)

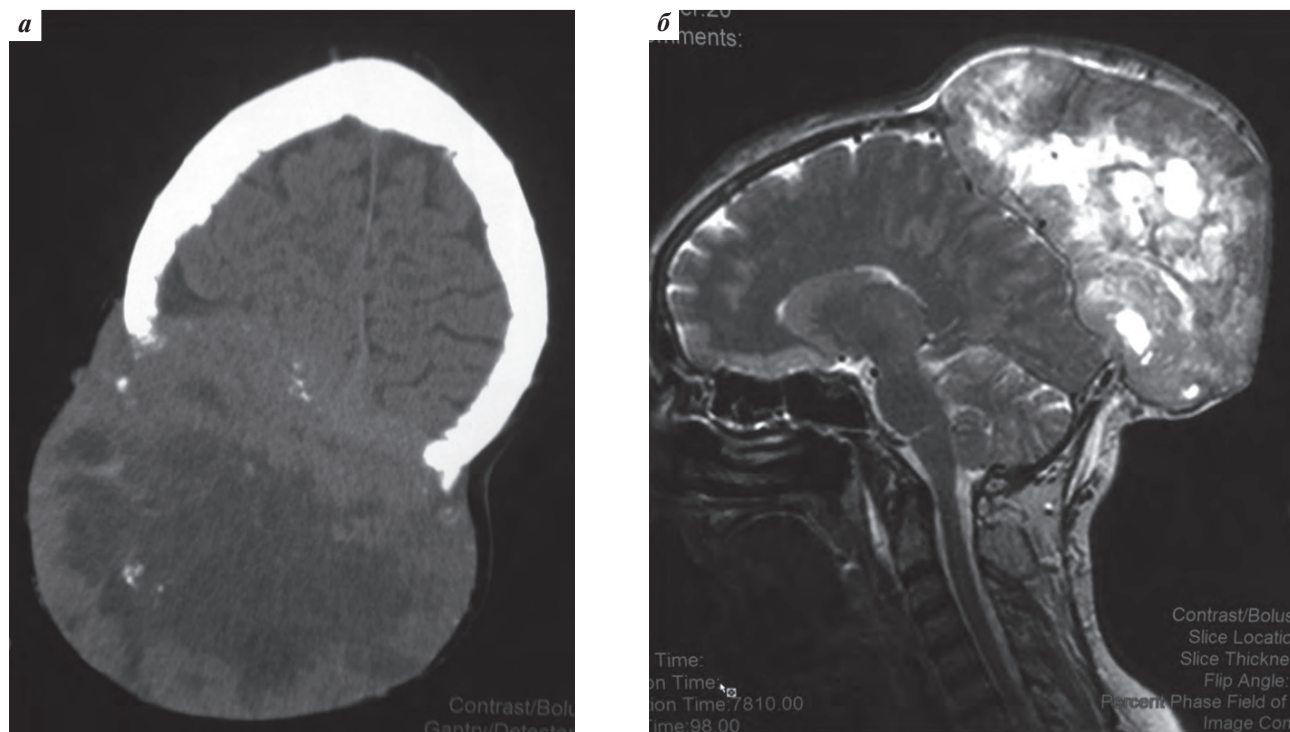


Рис. 4. Пациентка М.: а — аксиальный срез КТ (без внутривенного контрастирования) на уровне верхних отделов теменных и лобных долей, определяется массивная экстракраниальная опухоль с зоной некроза, разрушающая теменные кости; б — сагиттальный срез МРТ, T2-взвешенное изображение (без внутривенного контрастирования), срез проходит практически по средней линии, определяется массивная опухоль, разрушающая задние отделы теменных костей и затылочную кость; граница с извилинами головного мозга прослеживается отчетливо

Учитывая наличие стеноза трахеи, на первом этапе была выполнена операция в объеме тиреоидэктомии, ларингэктомии, резекции 5 колец трахеи, операции Крайля справа. В связи с тем, что опухолевый тромб локализовался во внутренней яремной вене, достигая устья подключичной вены, но не распространялся в последнюю, было принято решение начать операцию с шейного доступа с мобилизацией проксимального от-

дела внутренней яремной вены и ее перевязки (рис. 5) в целях исключения возможной тромбоэмболии. Далее была мобилизована клетчатка шеи бокового треугольника вдоль сосудистого пучка и аксессуарной зоны и подведена к первичному очагу. Выделена правая доля щитовидной железы, правая половина гортани, острым путем опухолевый конгломерат отсечен от пищевода на всем протяжении. Нижний полюс опухоли прилегал

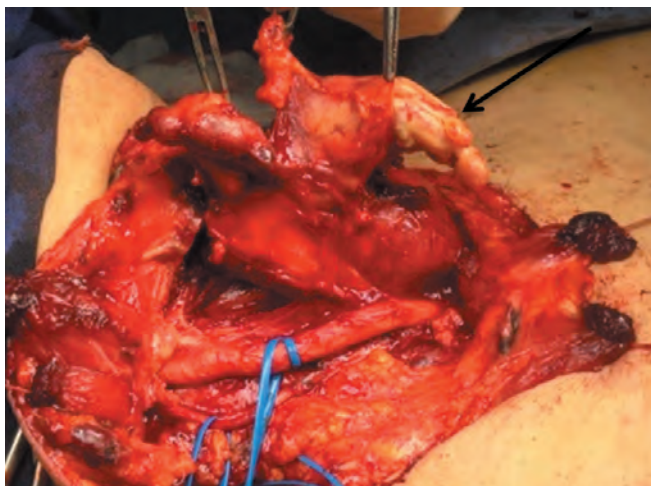


Рис. 5. Этап операции: во внутренней яремной вене визуализируется опухолевый тромб. Опухоль интимно прилежит к пищеводу

к плечеголовным сосудам, после их визуализации из шейного доступа удалось выделить нижний полюс. Затем были мобилизованы левая доля щитовидной железы и гортань, после пересечения надподъязычных мышц и мобилизации трахеи была произведена ларингэктомия с резекцией 5 колец трахеи. Сформирована трахеостома на уровне 6-го кольца (рис. 6).

По данным гистологического исследования выявлен фолликулярный тип опухоли, врастающей в стенку гортани и трахеи с тромбом в просвете внутренней яремной вены. Послеоперационный период протекал без особенностей, заживление раны первичным натяжением.

На 14-е сутки вторым этапом было выполнено удаление метастаза из правой теменно-затылочной области; врастания в вещество головного мозга не выявлено. При гистологическом исследовании подтвержден метастаз фолликулярного РЩЖ в теменную кость. Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление раны первичным натяжением.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, пациентке рекомендовано лечение радиоактивным йодом, заместительная терапия.

Представленное нами наблюдение является редким случаем ввиду наличия массивного опухолевого тромба во внутренней яремной вене при фолликулярном РЩЖ и может представлять интерес для практикующих врачей.

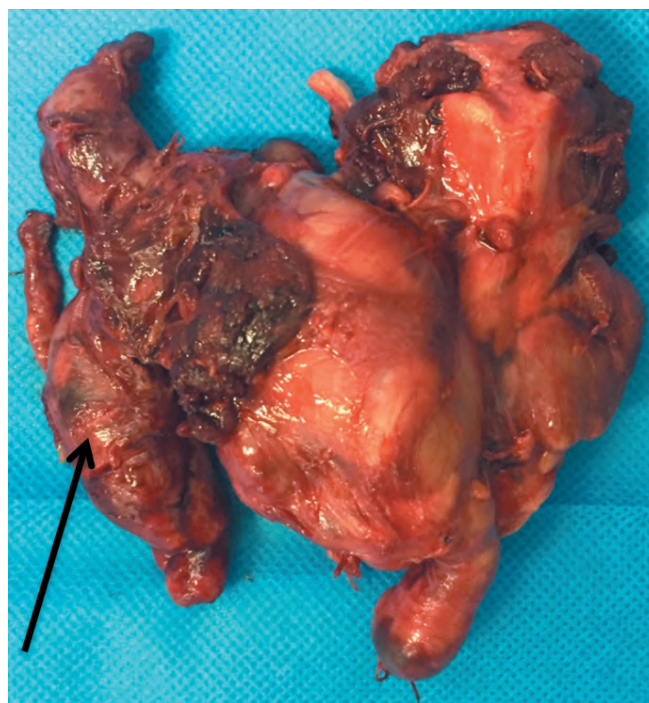
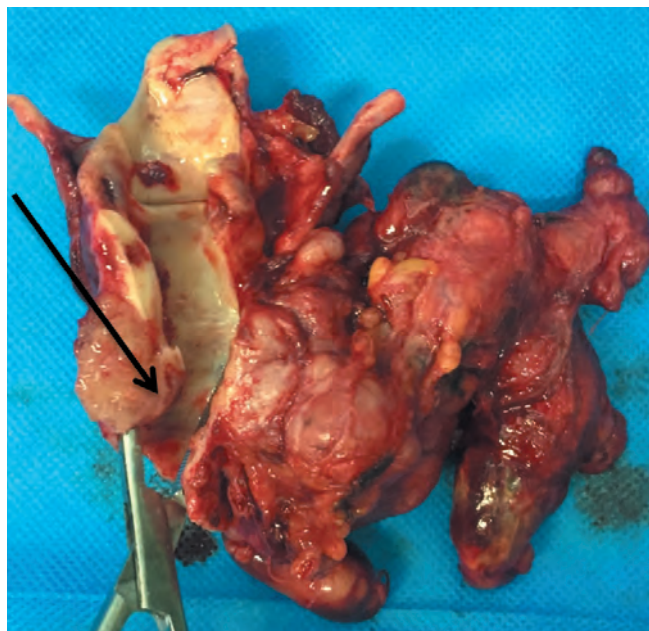


Рис. 6. Макропрепарат: массивный опухолевый тромб во внутренней яремной вене; врастание опухоли в подскладочный отдел гортани и трахею

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Avenia N., Monacelli M., Sanguinetti A. et al. Therapeutic options in locally advanced thyroid carcinoma. Our experience. Ann Ital Chir 2012;83(6): 481–5.

2. Shaha A.R. Controversies in the management of thyroid nodule. Laryngoscope 2000;110(2 Pt 1):183–93.
3. Cody H.S. 3rd, Shah J.P. Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer. 22 years'

experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Am J Surg 1981;142(4): 480–3.

4. Rosai J., Carcangui M.L., de Lellis R.A. In: Tumors of the thyroid gland. Atlas

- of tumor pathology. By eds.: Rosai J., Sobin L.E. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
5. LiVolsi V.A. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1990.
6. Franssila K.O., Ackerman L.V., Brown C.L., Hedinger C.E. Follicular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2(2):101–22.
7. Mazzaferri E.L. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9(5):421–7.
8. Карахан В.Б., Севян Н.В., Бекашев А.Х. и др. Черепные и внутричерепные метастазы рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2013;(4):29–32. [Karahana V.B., Sevyana N.V., Bekyashev A.Kh. et al. Cranial and intracranial metastasis of the thyroid gland cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and neck tumors 2013;(4):29–32. (In Russ.)].
9. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004. Pp. 49–124.
10. Яковлева Л.П., Романов И.С., Туркин И.Н. и др. Метастаз рака почки в щитовидную железу: особенности диагностики и лечения (описание клинического случая). Онкоурология 2010;6(4): 87–92. [Yakovleva L.P., Romanov I.S., Turkin I.N. et al. Kidney cancer metastasis to the thyroid gland: diagnosis and treatment peculiarities (clinical case description). *Onkourologiya* = *Oncourology* 2010;6(4): 87–92. (In Russ.)].

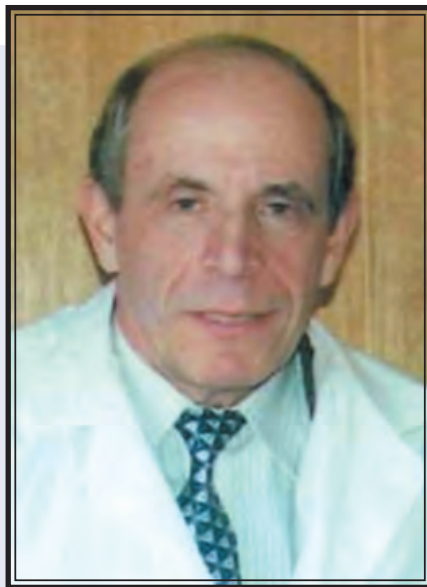
Памяти Владимира Олеговича Ольшанского

Владимир Олегович Ольшанский родился 18 июля 1930 г. в г. Одессе в семье служащего. В начале Великой Отечественной войны семья эвакуировалась в г. Ташкент, где Владимир Олегович окончил школу с золотой медалью и поступил на лечебный факультет Ташкентского медицинского института.

По окончании в 1953 г. Ташкентского медицинского института с отличием В.О. Ольшанский начал свою трудовую деятельность в качестве отоларинголога противотуберкулезной больницы г. Курска. Далее была учеба в клинической ординатуре, а затем в аспирантуре ЛОР-клиники Московского центрального научно-исследовательского института туберкулеза. В 1961 г. под руководством проф. А.Н. Вознесенского Владимир Олегович успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиническая, рентгенологическая и морфологическая характеристика гортани у туберкулезных больных», однако особый интерес для молодого ученого представляла клиническая онкология, в частности одно из сложных ее направлений — опухоли головы и шеи.

С 1960 г. жизнь Владимира Олеговича неразрывно связана с Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П.А. Герцена. Здесь он прошел путь от младшего научного сотрудника до руководителя клиники опухолей головы и шеи, которую возглавлял на протяжении 18 лет. После рабочей командировки в Йеменскую Арабскую Республику (1965–1967) он вернулся на работу в МНИОИ им. П.А. Герцена, где продолжил свою научно-практическую деятельность по улучшению диагностики и лечения новообразований головы и шеи. В 1977 г. В.О. Ольшанский защитил докторскую диссертацию на тему «Диагностическая информация о раке гортани и ее использование для планирования комбинированного и лучевого лечения», а в 1978 г. ему было присвоено звание профессора.

В.О. Ольшанский является ярким представителем онкологической школы МНИОИ им. П.А. Герцена, для которой характерны решения научных проблем, неразрывно связанных с клинической практикой, глубоким анализом научных данных, высоким врачебным искусством. В результате многолетних исследований вместе с кол-



11 сентября 2015 г. после продолжительной болезни ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор В.О. Ольшанский, один из ведущих специалистов в области опухолей головы и шеи

лективом руководимого им отделения Владимир Олегович осуществил свою заветную идею — сохранение голосовой функции у больных раком гортани после хирургических операций, включая ларингэктомию. Им предложены различные варианты резекций гортани и впервые в нашей стране разработана и внедрена в практику методика трахеопищеводного шунтирования с применением голосовых протезов.

Научно-практическая деятельность В.О. Ольшанского всегда была направлена на совершенствование методов комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей головы и шеи. Совместно с сотрудниками НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко он внес существенный вклад в разработку проблемы краниоорбитофациальных резекций при опухолях полости носа и околоносовых пазух, прорастающих в переднюю черепную ямку. Большой научный и практический интерес представляют его научные

работы, связанные с функционально-сохранными операциями при раке гортаноглотки, исследования по проблеме рака щитовидной железы. В последние годы Владимир Олегович занимался вопросами непальпируемых опухолей щитовидной железы и разрабатывал способы их лечения без хирургического вмешательства.

В.О. Ольшанский — автор 304 научных работ, среди которых 4 монографии, 47 его изобретений защищены авторскими свидетельствами и патентами. Блестящий хирург, прекрасный педагог, талантливый руководитель, Владимир Олегович большое внимание уделял подготовке высококвалифицированных кадров, развивал творческий потенциал учеников. Под его руководством защищено 6 докторских и 15 кандидатских диссертаций. В настоящее время его ученики возглавляют кафедры медицинских институтов, руководят отделениями опухолей головы и шеи онкологических диспансеров. При активном участии В.О. Ольшанского в 18 регионах нашей страны организованы профильные отделения опухолей головы и шеи.

В 1991 г. в составе творческого коллектива сотрудников МНИОИ им. П.А. Герцена за разработку и внедрение функционально-сохранных операций в онкологии профессору В.О. Ольшанскому была присуждена Государственная премия Российской Федерации, а в 1998 г. ему присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

В.О. Ольшанский являлся академиком международной Академии оториноларингологии — хирургии опухолей головы и шеи, входил в состав редакционного совета журнала "Folia otorhinolaryngologiae", в редколлегии журналов «Вестник оториноларингологии», «Опухоли головы и шеи».

Владимир Олегович был врачом, умудренным огромным клиническим опытом, одним из ведущих специалистов в области хирургии опухолей головы и шеи. Ему были свойственны беззаветное служение науке, большой творческий потенциал, работоспособность, высокое понимание своего врачебного долга. В нем гармонично сочетались профессорские академизм и требовательность с добротой и доступностью.

**Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи,
редакция журнала «Опухоли головы и шеи»**

Памяти Роберта Ивановича Вагнера

Роберт Иванович Вагнер родился 16 сентября 1925 г. в г. Омске в семье рабочего. В 1950 г. после окончания Омского государственного медицинского института работал главным врачом и хирургом Седельниковской районной больницы Омской области, в 1954 г. был назначен заведующим организационно-методическим кабинетом Омского областного онкологического диспансера. В 1956 г. поступил в клиническую ординатуру НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава СССР, в 1958 г. принят в аспирантуру института по специальности «клиническая онкология». В дальнейшем вся научная, клиническая, общественная и административная деятельность Р.И. Вагнера связана с НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. В 1962 г. Роберт Иванович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Анатомическая и клиническая оценка операции Крайля», которая легла в основу ставшей классической монографии «Радикальные операции на шее при метастазах рака» (1969). В 1965 г. Роберт Иванович был назначен старшим научным сотрудником торакального отделения института; приоритетным направлением его научных разработок становится проблема диагностики и хирургического лечения рака легкого. Основные результаты исследований нашли отражение в докторской диссертации «Вопросы диагностики и тактики хирургического лечения рака легкого», защищенной в 1973 г. В 1977 г. Р.И. Вагнеру присвоено ученое звание профессора, в 1986 г. он избран членом-корреспондентом РАМН, в 2003 г. — удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Роберт Иванович был известным ученым, руководителем научной школы онкологов-клиницистов, активно готовящим научные кадры высшей квалификации. Под его руководством защищено 18 докторских и 26 кандидатских диссертаций. С 1977 по 1989 г. он являлся председателем специализированного Ученого совета по защите кандидатских работ, а с 1990 по 2000 г. — докторских диссертаций. Многие годы Р.И. Вагнер работал в составе редколлегии журнала «Вопросы онкологии».



16 ноября 2015 г., на 91-м году, ушел из жизни Роберт Иванович Вагнер — известный онколог, главный научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, член редколлегии журнала «Вопросы онкологии»

Блестящий хирург, выполнявший сложнейшие операции на органах грудной полости, головы и шеи, крупных лимфатических коллекторах, Р.И. Вагнер существенное внимание уделял разработке как органосохраняющих, так и реконструктивных операций на легких, имеющих особое значение в лечении рака у пожилых больных. Вклад Роберта Ивановича в разработку и внедрение органосохраняющих бронхо-ангиопластических операций в онкологии отмечен Государ-

ственной премией РСФСР в области науки и техники (1991).

Р.И. Вагнер внес значительную лепту в разработку проблемы хирургического лечения меланомы кожи. Им создан и внедрен в клиническую практику новый метод фасциально-фулярного удаления регионарных лимфатических узлов при метастазах меланомы кожи конечностей, повышающий абластичность и радикальность операции. За цикл работ по проблеме диагностики и лечения меланомы кожи, опубликованных в виде 3 монографий в 2000 г., Роберту Ивановичу были присуждены диплом и премия Н.Н. Петрова РАМН за лучшую работу в области онкологии.

Библиография Роберта Ивановича насчитывает более 500 научных публикаций, в том числе 14 монографий и книг, 19 методических рекомендаций и научно-популярных брошюр. Характерно, что многие из этих трудов представлены в стихотворной форме, отражая еще одну грань таланта Р.И. Вагнера. За выдающийся вклад в развитие онкологии он награжден пятью медалями, в том числе золотой медалью ВДНХ (1983) за разработку системы раннего выявления рака легкого в Ленинграде при профилактической флюорографии и внедрение ее в практическое здравоохранение; за цикл работ по проблеме меланомы кожи — дипломом и премией Н.Н. Петрова РАМН за лучшую работу в области онкологии; Почетной грамотой Президиума Верховного Совета РСФСР, значком «Отличник здравоохранения». Кроме того, им было получено 6 авторских свидетельств на изобретения.

Роберт Иванович пользовался огромным авторитетом среди коллег, был примером для своих учеников. Всем, кто учился у него, знал его и работал вместе с ним, будет не хватать его энергии, опыта, идей, но светлая память о нем сохранится в наших сердцах и умах. Мы скорбим в связи с его утратой и выражаем глубокое соболезнование родным и близким.

Гражданская панихида и прощание состоялись 19 ноября 2015 г. в Большом зале НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Похоронен Роберт Иванович Вагнер на кладбище пос. Песочный Курортного района г. Санкт-Петербурга.

**Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи,
редакция журнала «Опухоли головы и шеи»**

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

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

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

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

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

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

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

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

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме** (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). **Объем резюме – от 1500 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно быть не более 10.**

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

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

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

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

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

