

# Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ежеквартальный  
научно-практический  
рецензируемый  
журнал

HEAD AND NECK TUMORS

## В НОМЕРЕ:

*Трансоральные лазерные резекции  
опухолей полости рта и ротоглотки*

*Эстеziонейробластома: клиническое  
течение, отдаленные результаты  
лечения*

*Нутритивная поддержка у больных  
плоскоклеточным раком  
орофарингеальной зоны*

# 1

2016

ТОМ 6

# Онкология

*Делать  
все*

*ВОЗМОЖНОЕ*



ООО «Эйсай»  
Россия, 117342, Москва,  
Профсоюзная улица, д. 65/1  
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027  
e-mail: info\_russia@eisai.net, www.eisai.ru

*hvc*  
human health care

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



\* Нутридринк Компакт Протеин со вкусом клубники

\*\* Фортикер

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

- ✓ **Самое<sup>1</sup> высокое содержание белка** в малом объёме
- ✓ **Высокое<sup>1</sup> содержание энергии** в малом объёме
- ✓ **Содержит в 125 мл:**
  - 18 г белка
  - 300 кКал
  - 15 минералов и 14 витаминов
  - ПНЖК и антиоксиданты

1. В рамках ассортимента продукции Нутридринк

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

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

### Рекомендации по применению:

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

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

\*\* Рекомендации ESPEN (Европейского Общества клинического питания и метаболизма) для онкологических пациентов **Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста. Материал предназначен только для медицинских работников. Материал не предназначен для передачи и использования лицами, не являющимися медицинскими работниками.**

Реклама

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

Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858)  
Адрес: 143421, Россия, Московская обл., Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», строение В.  
Телефон горячей линии: +7 (495) 228 33 88.  
Подробная информация содержится на сайтах: [www.nutricia-medical.ru](http://www.nutricia-medical.ru), [www.nutridrink-oncology.ru](http://www.nutridrink-oncology.ru)

**NUTRICIA**  
Advanced Medical Nutrition



ПЕЧЕНЬ



ПОЧКИ



ЩИТОВИДНАЯ  
ЖЕЛЕЗА

## Нексавар — первый таргетный препарат с доказанной эффективностью у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к терапии радиоактивным йодом

*Препарат Нексавар показан для лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным, печеночно-клеточным раком и для лечения пациентов с распространенным дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к терапии радиоактивным йодом<sup>1</sup>*

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

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Нексавар.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕКСАВАР № ЛСР-000093 от 19.03.2014.

 **Нексавар**  
(сорафениб) таблетки

LRUSM.04.2014.0108 Реклама



Science For A Better Life

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

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](http://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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://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](mailto: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](mailto:base@abvpress.ru)  
**Служба рекламы А.И. Беликова**,  
+7 (499) 929-96-19,  
[belikova@abvpress.ru](mailto: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.

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

Опухоли головы и шеи.  
2016. Том 6. № 1. 1—72

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 82408  
Отпечатано в типографии  
ООО «Юнион Принт»

Тираж 2000 экз.

1  
ТОМ 6  
'16

## 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 Альрализ 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)

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

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

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

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

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

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

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

**Медведев Виктор Степанович**, д.м.н., заведующий отделением 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 (Russo), 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 Лхаматренович**, 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)

**Унгиадзе 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 хирургии Азербайджанского медицинского университета (Баку, Азербайджанская Республика)

#### РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

**Алымов Юрий Владимирович** (Москва, Россия)



# Белые Ночи

22-24 июня, 2016  
Санкт-Петербург

## II ПЕТЕРБУРГСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ – 2016»



В 2016 году Форум «Белые ночи» делает акцент на обновлённом интерактивном формате представления и обсуждения современных подходов к диагностике, хирургическому, лекарственному и лучевому лечению больных онкологическими заболеваниями различных локализаций, следуя лучшим мировым практикам медицинских конгрессов.

Параллельно основной работе пленарных и лекционных залов на форуме будет больше онлайн трансляций «живой хирургии», телемостов, клинических разборов, обсуждений, круглых столов, дискуссий, тренингов, мастер-классов, семинаров, курсов и др.

У всех участников Форума будет возможность пройти цикл повышения квалификации по теме: «Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний» и получить удостоверение государственного образца.

По завершении Форума все официальные участники смогут получить сборник научных материалов.

Ориентировочное количество участников: свыше 2000 врачей-онкологов и специалистов смежных специальностей, в том числе: химиотерапевты, специалисты лучевой диагностики и терапии.

### Специальные курсы:

- Курс УЗ диагностики заболеваний молочных желез совместно с IBUS Breast Imaging School ([www.ibus.org](http://www.ibus.org))
- Школа научных исследований в онкологии совместно с School of Health Sciences (University of Tampere), College of Public Health (Taiwan University) и др.

Подробнее: [www.forum-onco.ru](http://www.forum-onco.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

#### 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](http://www.abvpress.ru)

#### Articles should be sent

to *Sergei Olegovich Podvyaznikov*  
(e-mail: [info@hnonco.ru](mailto: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](mailto: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](mailto:base@abvpress.ru)  
**Advertising Service:**  
**A.I. Belikova**, +7 (499) 929-96-19,  
[belikova@abvpress.ru](mailto: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 "Opukholi Golovy i Shei".**

**The editorial board is not responsible  
for advertising content.**

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

# 1

**VOL. 6**  
**'16**

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

Opukholi Golovy i Shei.  
2016. Vol. 6. No 1. 1–72

© PH "ABV-Press", 2016  
Pressa Rossii catalogue index:  
82408

Printed at the Union Print

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 Ophthalmocology 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)**

**Poliakov 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)*

**Brzhezovskiy 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)*

**Belotserkovskiy 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 Yury 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. Kolomyichenko 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 редактора .....	12
--------------------	----

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

<i>Т.Д. Таболиновская, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, Н.Ф. Орел, Л.Е. Комарова, Е.Р. Оганян, И.Н. Пустынский, Р.А. Хасанов, Т.А. Акетова, Н.А. Пирогова</i> Эстеziонейробластома (клиническое течение, отдаленные результаты лечения) .....	13
<i>М.В. Болотин, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, О.А. Саприна</i> Трансоральные лазерные резекции опухолей полости рта и ротоглотки .....	28
<i>Ю.В. Алымов, В.Н. Шолохов, С.О. Подвязников, А.М. Мудунов, С.Н. Бердников</i> Новые возможности ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при раке слизистой оболочки полости рта .....	33
<i>А.М. Мудунов, Д.Б. Удинцов</i> Нутритивная поддержка у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны .....	39
<i>И.М. Гельфанд, И.С. Романов, Д.Б. Удинцов</i> Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта .....	43
<i>А.В. Шабунин, Д.Д. Долидзе, С.О. Подвязников, К.В. Мельник, Р.Б. Мумладзе, А.В. Варданян, И.Н. Лебединский, З.А. Багателия, Н.Н. Гогитидзе</i> Особенности тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией из уменьшенного малотравматичного доступа .....	46

## ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>Е.Г. Тимонина, Н.Н. Тупицын, С.О. Подвязников, В.А. Спиридонова, М.А. Френкель, О.П. Колбацкая, О.А. Чегриниц</i> Результаты исследования характеристик костного мозга больных плоскоклеточным раком головы и шеи, их клиническое значение .....	55
--	----

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, В.В. Костюченко, М.В. Галкин, Е.А. Хухлаева, А.Н. Коновалов</i> Увеличение объема пилоидной астроцитомы среднего мозга: рецидив или псевдопрогрессия? Клиническое наблюдение. ....	68
---	----

<b>ЮБИЛЕЙ</b> .....	76
---------------------	----

# Contents

From edition .....	12
<b>DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS</b>	
<i>T.D. Tabolinovskaya, A.M. Mudunov, S.B. Alieva, N.F. Orel, L.E. Komarova, E.R. Oganyan, I.N. Pustynskiy, R.A. Khasanov, T.A. Aketova, N.A. Pirogova</i> <b>Esthesioneuroblastoma: clinical course, long-term results of treatment .....</b>	<b>13</b>
<i>M.V. Bolotin, A.M. Mudunov, R.I. Azizyan, O.A. Saprina</i> <b>Transoral laser resections of oral cavity and oropharyngeal tumors .....</b>	<b>28</b>
<i>Yu.V. Alymov, V.N. Sholokhov, S.O. Podvyaznikov, A.M. Mudunov, S.N. Berdnikov</i> <b>Up-to-date opportunities of cervical lymph nodes ultrasound investigation in patients, suffering from oral cavity cancer. ....</b>	<b>33</b>
<i>A.M. Mudunov, D.B. Udintsov</i> <b>Nutritional support in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area .....</b>	<b>39</b>
<i>I.M. Gel'fand, I.S. Romanov, D.B. Udintsov</i> <b>Treatment policy for localized oral cancer .....</b>	<b>43</b>
<i>A.V. Shabunin, D.D. Dolidze, S.O. Podvyaznikov, K.V. Mel'nik, R.B. Mumladze, A.V. Vardanyan, I.N. Lebedinskiy, Z.A. Bagateliya, N.N. Gogitidze</i> <b>Reduced low-traumatic access thyroidectomy with central neck dissection. ....</b>	<b>46</b>
<b>ORIGINAL REPORT</b>	
<i>E.G. Timonina, N.N. Tupitsyn, S.O. Podvyaznikov, V.A. Spiridonova, M.A. Frenkel', O.P. Kolbatskaya, O.A. Chegrinets</i> <b>Results of investigating the characteristics of bone marrow in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, their clinical value. ....</b>	<b>55</b>
<b>CASE REPORT</b>	
<i>Yu. Yu. Trunin, A.V. Golanov, V.V. Kostyuchenko, M.V. Galkin, E.A. Khukhlaeva, A.N. Konovalov</i> <b>Enlarged piloid astrocytoma of the midbrain: recurrence or pseudoprogression? A clinical case .....</b>	<b>68</b>
<b>JUBILEE .....</b>	<b>76</b>



## От редактора

### *Уважаемые читатели!*

Основанная в октябре 2010 г. Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» прошла путь от периода становления до времени, когда ее трибуна становится авторитетной. Этого удалось добиться за счет плотного и плодотворного взаимодействия специалистов различного профиля — онкологов, эндокринологов, нейрохирургов, челюстно-лицевых хирургов, офтальмологов, работающих над улучшением диагностики и лечения опухолей головы и шеи. Пример такого взаимодействия — организованные и проведенные I Конгресс Общества, 4 научно-практические конференции с международным участием и 2 Школы.

В настоящее время наша общественная организация проводит II Конгресс Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием «Открывая новые горизонты в лечении опухолей головы и шеи», на котором будут представлены последние научно-практические разработки, касающиеся диагностики и лечения опухолей головы и шеи, обсуждены и определены перспективные направления в этом разделе клинической онкологии.

Одной из главных информационных площадок Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи является ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал «Опухоли головы и шеи». В декабре 2015 г. наш журнал был включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Первый номер журнала за 2016 г. выпускается в канун II Конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи. Отдельным приложением участники Конгресса получают тезисы докладов, которые были присланы на мероприятие. Мы надеемся, что наша встреча на II Конгрессе станет основой для укрепления международных связей, повышения квалификации врачей и внедрения в практику высоких современных достижений.

Желаем читателям и участникам II Конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием «Открывая новые горизонты в лечении опухолей головы и шеи» плодотворной научной деятельности, успехов, благополучия и хороших впечатлений от новых встреч!

*Главный редактор журнала,  
вице-президент Общероссийской общественной организации  
«Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»,  
доктор медицинских наук, профессор*

*С.О. Подвязников*

## Эстеziонейробластома (клиническое течение, отдаленные результаты лечения)

Т.Д. Таболиновская, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, Н.Ф. Орел, Л.Е. Комарова,  
Е.Р. Оганян, И.Н. Пустынский, Р.А. Хасанов, Т.А. Акетова, Н.А. Пирогова

Отделение координации и внедрения опыта по диагностике и лечению злокачественных новообразований,  
отдел хирургии опухолей головы и шеи, отдел радиологии, отделение химиотерапии злокачественных опухолей  
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Татьяна Дмитриевна Таболиновская 9163847739@mail.ru

Проведено изучение редкой опухоли из группы новообразований нейроэндокринной природы. Материалом для исследования послужили данные о 78 больных эстеziонейробластомой, которые лечились и наблюдались в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1965 по 2014 г. Представлены сведения госпитальной статистики, особенности клинического течения, методы и результаты лечения. Дана оценка возможности применения TNM-классификации для полости носа, решетчатой пазухи и носоглотки при определении анатомической распространенности первичной опухоли. Полученные данные способствуют решению проблем диагностики и лечения эстеziонейробластомы на современном уровне.

**Ключевые слова:** эстеziонейробластома, полость носа, решетчатый лабиринт, носоглотка, клиника, лечение, эффективность, продолжительность жизни

DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-1-13-27

### Esthesioneuroblastoma: clinical course, long-term results of treatment

T.D. Tabolinovskaya, A.M. Mudunov, S.B. Alieva, N.F. Orel, L.E. Komarova,  
E.R. Oganyan, I.N. Pustynskiy, R.A. Khasanov, T.A. Aketova, N.A. Pirogova

Department for Coordination and Introduction of Experience in Diagnosing and Treating Malignancies,  
Section for Surgery of Head and Neck Tumors, Section of Radiology, Department for Chemotherapy of Malignancies,  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia;  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

This rare tumor from a group of neuroendocrine neoplasms was studied. The material for the study was the data of 78 patients with esthesioneuroblastoma who had been treated and followed up at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in the period 1965 to 2014. Information on hospital statistics, clinical features, methods, and treatment results were presented. The possibilities of using the TNM classification for the nasal cavity, ethmoidal sinuses, and nasopharynx were assessed to determine the anatomic extent of primary tumor. The findings contribute to the solution of problems in the diagnosis and treatment of esthesioneuroblastoma at the present stage.

**Key words:** esthesioneuroblastoma, nasal cavity, ethmoidal labyrinth, nasopharynx, clinical presentation, treatment, efficiency, life expectancy

### Введение

Эстеziонейробластома (синонимы: ольфакторная нейробластома, эстеziонейрогенная опухоль, интраназальная нейробластома) (ЭНБ) входит в редкую группу злокачественных опухолей нейроэктодермальной природы, которые активно изучаются в настоящее время. Этот интерес обусловлен новыми возможностями для исследования таких опухолей на клеточном уровне и выявления биологических особенностей, способствующих решению практических задач клиници.

ЭНБ развивается из нейроэпителия обонятельных рецепторов, расположенных в верхней обонятельной зоне (стенки носовой полости, носоглотка, решетчатый лабиринт). Источником ее роста могут быть дистопические участки обонятельного эпителия. Анатомо-топографические особенности (рис. 1) дают представление о лицевой зоне черепа, где развивается ЭНБ, путях распространения ЭНБ; патоморфология детализирует структурные характеристики, потенциал роста опухоли. Обонятельный нейроэпителий имеет способность к постоянной регенерации в течение жизни.

Частота развивающихся в нейроэпителиальной зоне злокачественных опухолей среди всех образований полости носа и околоносовых пазух, по данным большинства исследователей, составляет 2,8–15,8 % [1–7], среди неэпителиальных злокачественных опухолей – 61,9 % [8]. Первая публикация, в которой проанализированы 100 наблюдений ЭНБ, датирована 1924 г. В 1997 г. был представлен обзор литературы, включающий 2145 случаев ЭНБ во всем мире [5]. В отечественных публикациях с 1966 г. по настоящее время описаны как единичные наблюдения, так и исследование, включающее 77 случаев ЭНБ [3, 9–11]. Данное заболевание встречается одинаково часто у лиц обоих полов, также имеются описания случаев ЭНБ у детей [3, 12, 13]. Все авторы отмечают агрессивность течения этого заболевания. Опухоль обладает инфильтративным ростом, проникает в параназальные синусы, орбиту, основание и полость черепа, метастазирует в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) в 7,8–44,0 % случаев и отдаленные органы – в 3,8–46,0 % [9, 10, 14–17]. ЭНБ диагностируется на поздней стадии, когда выходит за пределы первичной локализации, у 81,7 %, на ранней стадии – у 18,3 % пациентов [5, 17–20]. Клиническая симптоматика на раннем этапе развития опухоли неспецифична и, усугубляясь неосведомленностью врачей об этой редкой патологии, приводит к диагностическим ошибкам и неадекватному лечению.

Морфологическое разнообразие структурных сочетаний в опухолевой ткани позволяет выделить 3 варианта строения: непосредственно ЭНБ, эстезио-нейроцитому, эстезио-нейроэпителиому. Мы не встретили в литературе работ по изучению влияния структурных особенностей ЭНБ на клиничко-биологическое

течение опухоли и прогноз. По мнению ряда исследователей, определяющим прогностическим фактором является степень дифференцировки опухолевых клеток [21–25]. В клетках ЭНБ была обнаружена экспрессия маркеров невральной дифференцировки [23, 26–29], подтверждающих нейроэктодермальную природу опухоли, а также аномалии кариотипа – транслокация  $t(11;22)(q24;q12)$  [30].

Иммуногистохимические (ИГХ) и цитогенетические (ЦГ) исследования позволили определить «маркерные» дифференциальные признаки, исключающие ошибки в постановке морфологического диагноза ЭНБ. Дифференциально-диагностическая панель антител применяется отечественными патоморфологами с 2010 г., а молекулярно-генетические исследования находятся пока на начальной стадии. Данная работа включает описание всего арсенала методов по лечению ЭНБ, используемых в тот или иной период в онкологической практике и учитывающих факторы прогноза.

Определяющими прогностическими критериями во все времена являются распространенность и степень дифференцировки опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов. По данным самого большого обобщенного опубликованного статистического материала [5], больные с локализованным процессом подвергались хирургическому лечению в 18,2 % случаев, лучевой терапии (ЛТ) в самостоятельном варианте – в 18,4 %, химиотерапии (ХТ) – в 13,2 %, чаще всего применялся комбинированный метод, сочетающий операцию с пред- или послеоперационной ЛТ, – в 43,2 %. Объем хирургического вмешательства предполагает радикальное удаление опухоли от малоинвазив-

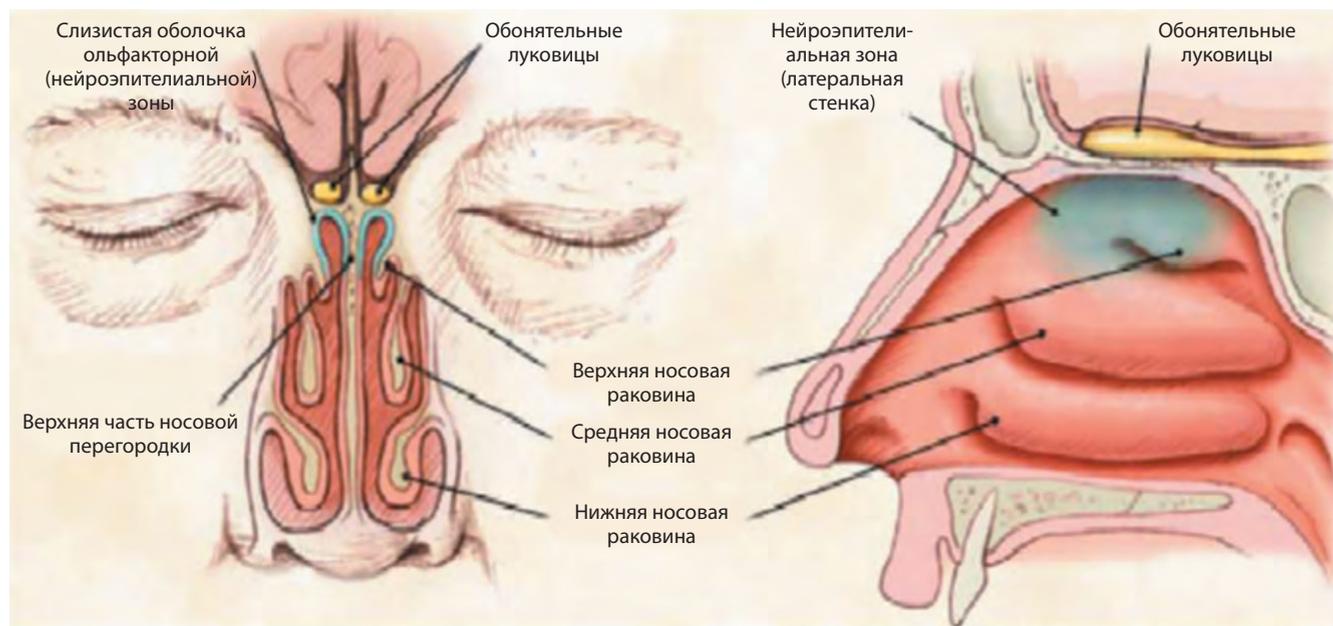


Рис. 1. Фас и профиль нейроэпителиальной зоны, по С. Д. Клетт, 2000

ных эндоскопических операций [3, 31–36] до обширных краниофациальных резекций при распространенном процессе и интракраниальном росте опухоли [4, 37–40].

Продолжается дискуссия о месте ЛТ в лечении ЭНБ: как самостоятельный метод, как пред- или послеоперационное воздействие в комбинированном лечении, в сочетании с ХТ и операцией в комплексном лечении или в сочетании с ХТ в качестве самостоятельного консервативного метода. ЛТ, вследствие радиочувствительности нейроэктодермальных структур и возможности не только лечебного, но и превентивного воздействия на регионарные зоны, играет важную роль в достижении локального контроля над опухолью [10, 17, 41]. Большинство исследователей при комбинированном лечении отдают предпочтение предоперационной ЛТ [6, 8, 19, 20, 42–45], а послеоперационную рекомендуют лишь в случае нерадикальных вмешательств [14, 26, 47].

Применение ХТ в лечении распространенных форм ЭНБ включает проведение ее курсов в сочетании с ЛТ последовательно или одновременно и операцию на завершающем этапе [34, 47, 48]. Авторы отмечают эффективность данного подхода, проявляющуюся в регрессии опухоли, иногда выраженной (более 50–70 %). Это создало условия для консервативной химиолучевой терапии (ХЛТ), проводимой в максимальных режимах и дозах, сочетающих свою активность, когда операция выполняется только в случае наличия остаточной опухоли [4, 31, 37, 49]. Наиболее эффективно используемые препараты: цисплатин, адриамицин, доксорубин, ифосфамид, эпопозид, винкристин, циклофосфамид. Аджьювантную ХТ рекомендуют в случае неоперабельной остаточной опухоли, локального и регионарного рецидива, отдаленных метастазов. Она способствует увеличению общей 5-летней выживаемости [50]. Отдаленные 5-летние результаты лечения ЭНБ, представленные на большом клиническом материале (234 наблюдения), составили для хирургического метода 62,5 %, для ЛТ – 53,8 %, для комбинированного лечения – 72,5 %, общая безрецидивная выживаемость – 68,4 % [5]. Анализ литературы показал колебание данных по общей 5-летней выживаемости для ЭНБ в среднем от 34,7 до 93,0 %, что характеризует разнородность клинического материала вследствие отсутствия единой оценки распространенности процесса, предпочтительных подходов авторов к методам лечения, малой выборки исследуемых групп из-за редкости данного заболевания.

В настоящем исследовании мы представили свой клинический опыт и практические результаты лечения ЭНБ.

#### **Материалы и методы**

В исследование включены данные о 78 больных ЭНБ, которые лечились и наблюдались в РОНЦ

им. Н.Н. Блохина в период с 1965 по 2014 г. Представлена характеристика пациентов по ряду информационных признаков, например половозрастному, клинико-морфологическому (локализация, характер и степень распространения опухоли, уровень пролиферативной активности), которые внесены в базу данных разработанного для ЭНБ кодификатора. Изучены отдаленные результаты лечения, частота и характер метастазирования. Материал обработан методом математической статистики (Kaplan–Meier Life Table). Среди всех злокачественных образований полости носа и околоносовых пазух доля ЭНБ составила 10,8 % (78 из 724 больных). При локализации в полости носа ЭНБ диагностирована у 14,7 % (41 из 278), околоносовых пазух – у 6,7 % (30 из 446) пациентов. У 7 больных исходной локализацией ЭНБ была носоглотка. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Соотношение полов составило 1:1,4. Заболеваемость зарегистрирована в каждой возрастной группе. Среди женщин распределение по возрастным группам было относительно равномерным, с некоторым подъемом в 40–49 лет, среди мужчин большинство (56,4 %) были в возрасте 40–59 лет. Средний возраст женщин – 40 лет, мужчин – 47 лет. Возраст всех 12 пациентов младшей возрастной группы находился в диапазоне от 10 до 17 лет (10 лет – 1, 12 лет – 2, 14 лет – 1, 16 лет – 3, 17 лет – 5). В старшей возрастной группе наблюдалось всего 2 (2,6 %) пациента. Сравнительный анализ показателей заболеваемости ЭНБ и другими злокачественными образованиями полости носа и околоносовых пазух выявил преобладание лиц более старшего возраста (пик заболеваемости – 60–75 лет). У большей части больных (59,0 %) опухоль локализовалась слева, у 30,8 % – справа, у 10,2 % исходную локализацию установить не удалось.

Развиваясь в верхнем отделе полости носа и клетках решетчатого лабиринта, опухоль заполняет соответствующую половину носовой полости, разрушая латеральную стенку, проникает в гайморову пазуху, из клеток решетчатого лабиринта через медиальную стенку орбиты распространяется в полость глазницы, через решетчатую пластинку проникает в переднюю черепную ямку. При значительном распространении в опухолевый процесс вовлекаются основание черепа, основная пазуха, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка, мягкие ткани и костные структуры верхней челюсти, крылонебная и подвисочная ямки, турецкое седло, лобная пазуха, процесс переходит на другую половину полости носа и околоносовых пазух. В нашем исследовании передний отдел основания черепа был поражен у 44 (56,4 %) пациентов, средний отдел основания черепа – у 34 (43,6 %). Сочетанное поражение полости носа, околоносовых пазух, костных и мягкотканых структур лицевого черепа имело место у всех больных,

Таблица 1. Половозрастная характеристика больных

Пол	Возрастные группы, лет							%	Всего
	0–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79		
Мужской	5	3	1	9	9	5	–	41	32
Женский	7	7	8	10	5	7	2	59	46
%	15,4	12,8	11,5	24,4	17,9	15,4	2,6	100	
Всего	12	10	9	19	14	12	2		78

у 67 (85,9 %) пациентов этот процесс носил распространенный характер (рис. 2).

Полость носа была вовлечена в процесс у 58 (74,4 %) пациентов, клетки решетчатого лабиринта – у 46 (60,0 %), гайморова пазуха – у 38 (48,7 %), глазница – у 32 (41,0 %), основная пазуха – у 20 (25,6 %), лобная пазуха – у 10 (12,8 %), носоглотка – у 13 (16,7 %), мягкие ткани и костные структуры верхней челюсти – у 7 (9,0 %). Интракраниальный рост ЭНБ в полость черепа зафиксирован у 14 (18 %) больных, причем у 13 из них опухоль распространялась в переднюю черепную ямку, у 1 – в среднюю черепную ямку.

В настоящее время степень распространенности ЭНБ большинством авторов оценивается по классификации, предложенной S. Kadish и соавт. в 1976 г. [46], в которой авторы выделяют 3 стадии:

А – опухоль ограничена полостью носа;

В – опухоль поражает придаточные пазухи носа;

С – опухоль распространяется за пределы полости носа и околоносовых пазух.

Распределение больных по данной классификации и степень метастазирования представлены в табл. 2.

Таким образом, в клинику обратились пациенты с распространенным опухолевым процессом: 19,2 % имели стадию В, 80,8 % – стадию С. Регионарные метастазы на момент поступления обнаружены у 21,8 %, отдаленные метастазы – у 3,8 % пациентов стадии С. Регионарные метастазы выявлены преимущественно в ЛУ верхней и средней яремной групп, в околоушных, поднижнечелюстных, реже – в надключичных ЛУ на стороне поражения. Двусторонние множественные метастазы зарегистрированы у 4 больных. Отдаленные метастазы локализовались в печени, мягких тканях, ЛУ средостения.

В классификации S. Kadish и соавт. оценивается локальный процесс без учета таких факторов, как то: первичная или рецидивная опухоль, продолженный рост или остаточная опухоль после неэффективного лечения. Эти важные показатели необходимо рассматривать при выборе тактики лечения и оценке прогноза заболевания.

Учитывая тот факт, что ЭНБ развивается из клеток нейроэпителия, расположенных в слизистой оболочке носо-решетчатого комплекса, мы решили для описания анатомической распространенности первичной опухоли

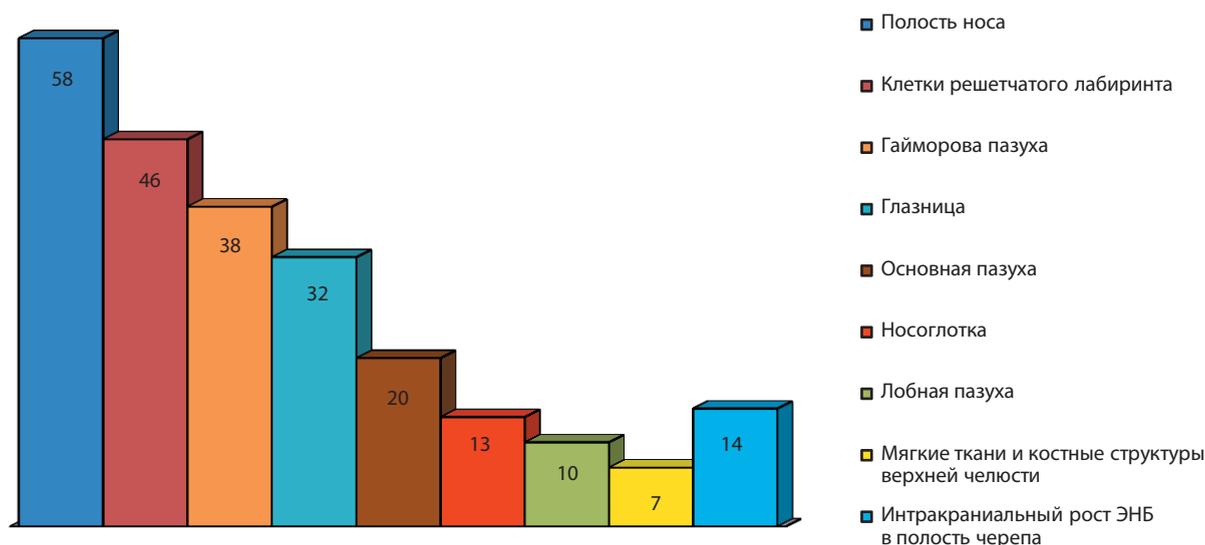


Рис. 2. Степень вовлеченности в опухолевый процесс различных локализаций лицевых зон черепа, n

Таблица 2. Распространенность опухолевого процесса при ЭНБ

Стадия	Число пациентов	Регионарные метастазы				Отдаленные метастазы	%
		N0	N1	N2	N3		
A	—	—	—	—	—	—	—
B	15	15	—	—	—	—	19,2
C	63	46	8 (1*)	6 (1*)	3 (1*)	3	80,8
%		78,2	10,3	7,7	3,8	3,8	100
Всего	78	61	8	6	3	3	

\* Пациенты с отдаленными метастазами.

ли применить TNM-классификацию для полости носа, решетчатой пазухи и носоглотки [51]. В этой классификации более наглядно и детально оценены распространенность первичной опухоли, степень и особенность регионарного метастазирования ЭНБ (табл. 3).

Среди первичных ( $n = 68$ ) больных I–II стадия определялась у 9 (13,2 %) пациентов, III – у 17 (25,0 %), IV – у 42 (61,8 %). Регионарные метастазы имели место у 16 (23,5 %) больных. У 7 пациентов опухолевый процесс локализовался в полости носа, у 6 – в решетчатой пазухе и у 3 – в носоглотке, в большинстве случаев регионарные метастазы носили множественный инфильтративный характер и в сочетании с распространенной первичной опухолью и отдаленными метастазами свидетельствовали о генерализованном процессе.

После неэффективного лечения ЭНБ в других учреждениях в нашу клинику поступили 10 (12,8 %) из 78 пациентов. Продолженный рост диагностирован у 4 больных: после нерадикальной операции – у 2, после комбинированного лечения – у 1, после ком-

плексного лечения – у 1. С остаточной опухолью направлены 3 пациента: после нерадикальной операции – 2, после ХЛТ – 1. Рецидивы выявлены у 2 больных после нерадикальной операции через 3 года, у 1 – после комбинированного лечения через 1 год. Таким образом, нерадикально оперированным больным ( $n = 6$ ) морфологического исследования до операции не проводилось. Одна пациентка с остаточной опухолью после нерадикальной операции обратилась с регионарными метастазами во впередишных и поднижнечелюстных ЛУ.

По степени злокачественности ЭНБ была представлена низкодифференцированными ( $G_3$ ) и недифференцированными ( $G_4$ ) типами опухолей в 78,3 % случаев, высокодифференцированными ( $G_1$ ) и умеренно дифференцированными ( $G_2$ ) опухоли составили 17,4 %, в 4,3 % случаев степень дифференцировки в различных участках опухоли различалась.

Клинические проявления ЭНБ разнообразны, неспецифичны, определяются локализацией опухоли

Таблица 3. Распределение пациентов с ЭНБ по стадиям и в соответствии с TNM-классификацией

Стадия	T	Число пациентов	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	N3b	M1
I	T1	1	1 (1**)	—	—	—	—	—	—	—
II	T2	8	8	—	—	—	—	—	—	—
III	T3	17	14 (1**)	1	—	2	—	—	—	—
IVA	T4	5	3 (2**)	1 (1**)	—	—	—	—	1 (1**)	—
	T4a	22	18	2	1	—	1	—	—	—
IVB	T4b	12	8	2	—	—	1	1	—	—
IVC	T3	1	—	—	—	—	—	—	1 (1*, **)	1
	T4a	2	—	1 (1*)	—	—	1 (1*)	—	—	2
Всего		68	52	7	1	2	3	1	2	3

\* Пациенты с отдаленными метастазами.

\*\* Пациенты с локализацией процесса в носоглотке.

и вовлечением в процесс соседних структур. Начальный период заболевания часто протекает на фоне хронических воспалительных процессов или под «маской» острых респираторных заболеваний, что является одной из причин поздней диагностики. Клиническая картина проявлялась односторонней заложенностью носа, нарушением носового дыхания, слизистыми, слизисто-гнойными, сукровичными выделениями из полости носа, носовыми кровотечениями, припухлостью корня носа у 82,1 % больных. С жалобами на увеличенные шейные ЛУ обратились 6,4 % пациентов, еще 6,4 % — на полипозные образования в носовом ходе, 3,8 % — на боль и подвижность зубов, 1,3 % — на anosmia (рис. 3).

Клинические проявления в дальнейшем зависят от направления роста опухоли и характеризуются степенью вовлечения в процесс окружающих структур. Агрессивный инфильтративный рост приводит к распространению опухоли в полость носа, околоносовые пазухи, орбиту, основание и полость черепа, разрушая костные структуры, вызывает деформацию наружного носа и лица, по мере роста обуславливая соответствующий симптомокомплекс.

В активный период заболевания офтальмологические проявления характеризуются нарушением функции глазодвигательных нервов (ограничение движения глазного яблока, его смещение), экзофтальмом, диплопией, слезотечением, прогрессирующей потерей зрения (вплоть до полной слепоты), появлением компонента опухоли у медиального угла глаза, в полости глазницы.

Клиническая картина при распространении процесса в полость носа характеризуется бугристой полиповидной опухолью красновато-синюшного цвета, obturiruyushchey obshchiy nosovoy hod so smeshcheniem ili razrusheniem nosovoy peregorodki, вовлечением в патологический процесс здоровой стороны.

Разрушение латеральной стенки полости носа приводит к распространению процесса в верхнечелюстную пазуху с разрушением ее стенок и выходом в мягкие ткани щеки, скуловой области, подвисочную и крыло-небную ямки, деструкцией альвеолярного края верхней челюсти. Характерными симптомами являются: зубная боль с иррадиацией по ходу тройничного нерва, расшатывание зубов, нарушение кожной чувствительности, отек, инфильтрация мягких тканей, переходной складки верхней челюсти.

Опухоль, obturiruyaya prosвет nosoglotki chastichno ili polnost'yu, infiltriruyaya svod i bokovye stenki, raspstranyayetsya v rotoglotku, parafaringealnoye prostranstvo, na osnovaniye i v polost' cherepa. Progressirovaniye v nashe issledovaniye soprovozhdalos' vyrazhennoy golovnoy bol'yu u 20 % patsiyentov; bol'yu v glaznice, korne nosa, infiltratsiyey i kozhnymi simptomami v oblasti lobnykh pazux v 6,4 % sluchayev.



Рис. 3. Клинические симптомы в начальный период заболевания

Неврологическая симптоматика наблюдалась у 18 % пациентов с интракраниальным распространением ЭНБ. Регионарное и отдаленное метастазирование завершают клиническую картину опухолевого процесса.

Период от первых клинических проявлений болезни до установления диагноза и начала лечения колебался у наших пациентов от 1 до 125 мес, в среднем составив 14,4 мес. В течение 1 мес обратились 6,9 %, 3 мес — 20,7 %, 6 мес — 27,6 %, 12 мес — 17,2 %, 24 мес — 17,2 %. У 10,4 % больных диагноз был установлен через 4, 7 и 10 лет. Таким образом, ранняя диагностика была проведена незначительному числу пациентов. Причиной этого являются позднее обращение к специалисту из-за неверной оценки своего состояния (вирусная инфекция, аллергическая реакция, хронический ринит, синусит) и отсутствие онкологической настороженности у практикующих врачей. В течение 2–10 лет с диагнозами: вазомоторный ринит, рецидивирующий полипозный синусит, абсцедирующая киста гайморовой пазухи, периостит, — лечились и наблюдались 27,5 % больных. Неоднократно удаляли так называемые «полипы» без гистологического исследования, удаляли зубы, выскабливая опухолевые массы из лунок, рассекали опухолевый инфильтрат.

Период клинического течения для ЭНБ оценить довольно сложно, так как диагноз в основном устанавливается уже при распространенной стадии. В литературе описаны «случайные» находки заболевания

при удалении полипа или пластике носовой перегородки. Нам известен случай, когда при септопластике, подслизистой вазотомии нижней носовой раковины по поводу искривления носовой перегородки обнаружен небольшой подслизистый инфильтрат, заподозрена опухоль, но биопсия не была выполнена, больного продолжали наблюдать. Через 7 лет в связи с носовым кровотечением проведены компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Результаты исследований: верхняя и средняя носовые раковины, медиальная стенка гайморовой пазухи, орбиты утолщены, в правой гайморовой пазухе полиповидная опухоль размером  $1,9 \times 1,2$  см, передне-нижняя стенка основной пазухи узурирована. При биопсии выявлена ЭНБ. Период от случайно обнаруженного ограниченного подслизистого инфильтрата до выраженных клинических симптомов у данного больного составил 7 лет. Время с момента проявления первых клинических симптомов до исхода заболевания для всех пациентов в нашем исследовании колебалось от 1 до 312 мес (медиана – 111,8 мес). Таким образом, исходя из полученных данных, можно предположительно высказаться о примерно 16-летнем периоде течения ЭНБ.

Диагностика ЭНБ основывается на клиническом, рентгенологическом, эндоскопическом и патогистологическом исследованиях. Клиническими признаками опухоли являются: указание на односторонний процесс, отсутствие положительного эффекта от применяемого лечения, стойкая симптоматика с тенденцией к нарастанию и появление новых симптомов при переходе процесса на смежные структуры. Анализ диагностических процедур в поликлинической практике показал отсутствие эндоскопического исследования у больных с подобным анамнезом. В то же время риноэпифарингоскопия позволяет визуализировать опухоль, а значит, заключить о необходимости выполнения биопсии. Рентгенологическое исследование полости носа и околоносовых пазух проводится лишь в случае выраженных клинических проявлений (боль, деформация лица, припухлость мягких тканей щечной, подглазничной областей). Задачей врача поликлинического звена является направление пациента при подозрении на опухолевый процесс в профильное (онкологическое) учреждение. Основными видами исследований являются КТ и МРТ с контрастным усилением в аксиальной и фронтальной проекциях с использованием T2-последовательностей для лучшего отграничения объема поражения от секрета околоносовых пазух. Основными методами контроля за состоянием больного после лечения также можно назвать КТ и МРТ [8, 50].

На долечевом этапе дифференциальный диагноз проводится с доброкачественной опухолью, полипом, хроническим этмоидитом, с другими злокачественными

Таблица 4. Уровень пролиферативной активности у пациентов с ЭНБ

Число пациентов, n = 14	Ki-67 < 2	Ki-67 2–20	Ki-67 > 20
Абсолютное значение	–	2	12
%	–	14,3	85,7

ми новообразованиями полости носа и околоносовых пазух. Основным методом, позволяющим подтвердить диагноз ЭНБ, является морфологический. ИГХ- и ЦГ-исследования – главный диагностический критерий в дифференциальной диагностике ЭНБ с другими гистологическими типами злокачественных опухолей полости носа и околоносовых синусов. ИГХ-исследование мы провели 26 (33,3 %) пациентам: выявлена экспрессия синаптофизина, хромогранина, виментина, S-100, NSE. Из маркеров эпителиальной дифференцировки определялась экспрессия виментина и СК-18. В ряде случаев была значительно выражена экспрессия раково-эмбрионального антигена и CD99 – эпитопа гена *MIC2* (у 1 больного эстеziонейроэпителиомой). Дифференциальный диагноз при ИГХ проводился с недифференцированными формами переходного-клеточного рака, аденокарциномы, нейроэндокринным раком, рабдомиосаркомой, гематосаркомой, лимфомой, параганглиомой, опухолью Абриковского.

Для определения морфологических критериев (кроме существующей системы Grade) изучается степень злокачественности различных нейроэндокринных опухолей по уровню пролиферативной активности опухолевых клеток (< 2; 2–20; > 20) – индекс Ki-67 (клон MIB-1) (табл. 4).

Уровень Ki-67 свидетельствует о высокой степени злокачественности опухоли у 85,7 % исследуемых больных, что является неблагоприятным фактором прогноза для лечения и качества жизни.

В лечении ЭНБ в соответствии с распространенностью опухоли применяется весь комплекс методов: хирургический, ЛТ, ХТ самостоятельно или комплексно (табл. 5).

Хирургическое лечение получили 3 (3,8 %) больных, из них радикально оперированы 2 (с ограниченным рецидивом и остаточной опухолью в полости носа), 1 пациенту с распространенным рецидивом после комбинированного лечения проведена криохирургическая операция в паллиативных целях, продолженный рост опухоли возобновился через 3 мес, летальный исход – через 8 мес.

ЛТ выполнена 15 (19,2 %) пациентам. Воздействие на первичную опухоль и шейно-надключичную зону с включением средостения с 2 или 3 полей в соответствии с размерами поражения проводилось по ради-

Таблица 5. Методы лечения в соответствии с распространенностью опухолевого процесса

Стадия	Стадия N	Лечение						Число пациентов	%
		ЛТ	хирургический	ХТ	ХТ + ЛТ	комбинированное	комплексное		
B	N0	6	2	—	4	2	1	15	19,2
C	N0	4	1	4	17	11	9	46	59,0
	N1	3 (1*)	—	1	2	—	2	8	10,3
	N2	2	—	1 (1*)	3	—	—	6	7,7
	N3	—	—	1	2 (1*)	—	—	3	3,8
%		19,2	3,8	9,0	35,9	16,7	15,4		100
Всего		15	3	7	28	13	12	78	

\* Пациенты с отдаленными метастазами.

кальной программе. В зону лучевого воздействия включали полость носа, решетчатый лабиринт, верхнечелюстную пазуху с соответствующей стороны. Границы облучения расширялись при распространении опухоли в глазницу, носоглотку, основную пазуху носа, лобную пазуху, крылонебную и подвисочную ямки, мягкие ткани верхней челюсти, на другую половину лицевого отдела черепа. Методика лечения заключалась в использовании дистанционной гамма-терапии в статическом режиме расщепленным курсом ( $n = 7$ ) традиционным фракционированием дозы с 2-недельным перерывом между курсами в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр в день до суммарной очаговой дозы (СОД) 66–88 Гр. Применялся также метод традиционного фракционирования ( $n = 8$ ) с РОД 2 Гр без расщепления дозы до СОД 52–70 Гр. Регионарные метастазы имели место у 5 больных (односторонние – у 4, двусторонние – у 1) и локализовались в средостении. На зоны регионарного метастазирования подвели СОД 40–50 Гр, на метастазы – 72 Гр. Область средостения включалась в шейно-надключичную зону лучевого воздействия. Эффект от лечения оценивали через 1,5–2,0 мес после завершения курса ЛТ и угасания лучевых реакций.

ХТ в самостоятельном варианте получили 7 (3,8 %) пациентов. Терапия проводилась как паллиативное лечение при распространении процесса за пределы полости носа и придаточных пазух на основании черепа, в носоглотку, парафарингеальное пространство, рото- и гортаноглотку, мягкие ткани соответствующей половины верхней челюсти, периорбитальной и лобной областей с метастазами в регионарные ЛУ (степень N1, N2c, N3b) и, в 1 случае, с отдаленными метастазами в печень. Лечение предпринималось при условии удовлетворительного общего статуса пациента, по показаниям клинического обследования. Применялись схемы ACOR, CAP, EP. Количество курсов варьировало

от 1 до 6 в зависимости от переносимости терапии. В случае прогрессирования заболевания назначалось симптоматическое лечение.

Консервативная терапия, которую получили 28 (35,9 %) больных, заключалась в проведении ЛТ и ХТ в различных сочетаниях. Лечение было выполнено 26 пациентам с первичной опухолью, 1 – с распространенным рецидивом после хирургического вмешательства и 1 – с продолженным ростом опухоли после нерадикальной операции. Первичная опухоль стадии T2 была зарегистрирована у 4, T3 – у 6, T4 – у 16 больных. Регионарные метастазы – у 7 (26,0 %) пациентов, из них степени N1 – у 2, N2b – у 2, N2c – у 1, N3 – у 1, N3b – у 1 (внутрикожные). Консервативное лечение проводилось в случае невозможности выполнения операции из-за распространенности процесса ( $n = 12$ ), наличия сопутствующей соматической патологии ( $n = 6$ ), при отказе пациента от операции ( $n = 1$ ). Радикальность консервативного лечения при значительном распространении процесса является весьма условной. Однако используемые методики лучевого воздействия и схемы ХТ были оптимальными для получения максимального эффекта. Режим лечения в каждом конкретном случае подбирался индивидуально. ХТ в объеме 1–2 курсов и ЛТ в СОД 50–72 Гр получили 10 пациентов (ХТ на 1-м этапе – 8; ЛТ на 1-м этапе – 2). Перерыв между курсами составил 2–3 нед. ХЛТ была выполнена 18 больным: лечение начинали с 1–3 курсов ХТ, далее подвели ЛТ, расщепляя СОД и чередуя этапы терапии. Перерыв между курсами составил 1 нед. Применяли различные схемы ХТ: ACOR, ACOR + препараты платины, CAP, EP. После завершения основного курса 2 больных продолжили получать ХТ в течение 1–2 лет: 1 – по схеме EP (6 курсов), 1 – по схеме EP + гемзар (7 курсов); прогрессирования опухоли не отмечено. Дозы и режимы ХТ корректировались в соответствии с переносимостью лечения. Цисплатин по показаниям заменяли на карбоплатин по формуле Кальвер-

та АUC 5. Семи пациентам выполнили ЛТ на фоне ХТ по схемам: доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни + цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 4-й и 5-й дни за 30 мин до ЛТ; адриабластин 35 мг/м<sup>2</sup> + винкристин 2 мг внутривенно в 1-й и 8-й дни + дактиномицин 500 мг 3 раза в неделю в течение 2 нед + циклофосфан 400 мг 3 раза в неделю; 5-фторурацил в дозе 250 мг 3 раза в неделю за 30 мин до сеанса ЛТ применяли в качестве радиомодификатора.

Комбинированное лечение получили 13 (16,7 %) больных без регионарных метастазов, из них с распространенностью первичной опухоли Т2 – 4, Т3 – 1, Т4а – 1, Т4b – 3, с продолженным ростом – 3 и остаточной опухолью после нерадикальной операции – 1. Лечение выполняли по схемам: ХТ + операция ( $n = 2$ ), операция + ЛТ ( $n = 7$ ), ЛТ + операция ( $n = 4$ ). Комбинированное лечение с ХТ на 1-м этапе включало 1 курс ХТ по схеме ТАР и хирургическое вмешательство через 6 нед ( $n = 1$ ) или 2 курса высокодозной ХТ и операцию через 4 дня ( $n = 1$ ). Объем проведенных на 1-м этапе вмешательств включал: боковую ринотомию и удаление опухоли ( $n = 1$ ), электрорезекцию верхней челюсти ( $n = 2$ ), краниофациальную резекцию с пластикой твердой мозговой оболочки ( $n = 1$ ), эндоназальное удаление опухоли и гайморотомию ( $n = 1$ ), удаление остаточной опухоли клеток решетчатого лабиринта с резекцией средней носовой раковины ( $n = 1$ ), видеоэндоскопическое удаление опухоли решетчатой пазухи ( $n = 1$ ). На 2-м этапе выполняли краниофациальную резекцию. ЛТ на 2-м этапе через 1–8 нед на послеоперационную область проводили 7 пациентам, из них включая зоны регионарного метастазирования – 2. СОД составила 50–70 Гр у 5 пациентов и 36–38 Гр – у 2. Больному после эндоназальной операции ЛТ выполняли с расщеплением дозы в 2 этапа по 30 Гр каждый.

Лечение по схеме ЛТ + операция провели 4 пациентам. Опухолевый процесс распространенностью Т2 занимал полость носа и решетчатую пазуху ( $n = 1$ ), с выходом в мягкие ткани верхней челюсти с деструкцией стенок гайморовой пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти – Т4а ( $n = 1$ ). Продолженный рост опухоли после нерадикальных вмешательств на гайморову пазуху и решетчатую пазуху в мягких тканях соответствующей половины лица – 2. Дистанционная гамма-терапия проводилась на первичную опухоль с 2 или 3 полей в зависимости от размеров поражения с включением регионарных зон первого уровня. СОД составила 50 Гр, у 1 больного с продолженным ростом опухоли была подведена радикальная доза 70 Гр. Показанием для операции считали эффект регрессии опухоли менее 50 % и ее продолженный рост после подведения 70 Гр. Оперативное вмешательство проводили через 4 нед после окончания ЛТ. Резекция верхней челюсти была выполнена 3 пациентам, краниофациальная резекция – 1.

Комплексное лечение заключалось в комбинации всех трех методов (ХТ, ЛТ и операция) в различных сочетаниях и было проведено у 12 (15,4 %) больных. Операция на первом этапе была выполнена 1 пациенту; на последнем – 11. Показаниями служили: распространенность процесса Т2 ( $n = 1$ ), Т3 ( $n = 3$ ), Т4а ( $n = 5$ ), Т4b ( $n = 2$ ), остаточная опухоль с регионарными метастазами (N1) после нерадикальной операции ( $n = 1$ ). ХТ назначали больным в сочетании: 1–2 курса АСОР + препараты платины или САР с перерывом между курсами 3 нед. ЛТ начинали сразу после ХТ или через 2–4 нед и проводили по радикальной программе в СОД 50–80 Гр (с расщеплением дозы – у 1). ЛТ подводили с 2–3 полей, включая пораженные области при распространенных процессах и регионарных метастазах, область шеи с шейно-надключичной зоной. Трех больным (с распространением опухоли ретробульбарно и в переднюю черепную ямку) облучение выполняли с использованием планирующей системы Eclipse, на аппарате Clinac 2300 C/D под контролем системы визуализации RPM, энергия фотонов 6/18 МэВ. Хирургический этап был предпринят в связи с наличием остаточной опухоли и появившейся возможностью радикального ее удаления. Операции выполнялись через 3–9 нед, у 2 больных – через 4,5–5,0 мес. Объем операций следующий: боковая ринотомия, удаление опухоли и резекция клеток решетчатого лабиринта ( $n = 5$ ), резекция верхней челюсти ( $n = 2$ ), краниофациальная резекция ( $n = 1$ ), электрорезекция верхней челюсти ( $n = 3$ ), из них с экзентерацией глазницы и операцией Крайля – в 1 случае. Нерадикальная операция в объеме боковой ринотомии с удалением опухоли решетчатой пазухи, содержимого гайморовой пазухи у 1 больной с ретробульбарным распространением процесса и регионарными метастазами значительно ухудшила условия проведения дальнейшего лечения. Через 7 нед после операции начинали ХТ по схеме АСОР + препараты платины, еще через 1 нед добавляли ЛТ в СОД 66 Гр и курс ХТ в сочетании с облучением. Результаты терапии в соответствии с методами лечения представлены в табл. 6.

Ближайшие результаты показали неэффективность предпринятого лечения у 23 (31,9 %) больных. Срок наблюдения для группы ХТ колебался от 3 до 18 мес, в среднем – 9,6 мес. В группе ЛТ продолженный рост опухоли отмечен у 3 (23,1 %) пациентов с распространенным местным процессом, леченных паллиативно, из них с регионарными и отдаленными метастазами – у 2 в сроки 3,5–5,0 мес. Паллиативная ХЛТ у 8 (30,8 %) больных с распространением опухоли за пределы решетчатой пазухи ( $n = 6$ ), полости носа ( $n = 1$ ), носоглотки ( $n = 1$ ) в орбиту, переднюю черепную ямку, турецкое седло, лобные пазухи и мягкие ткани лобной области, мягкие ткани верхней челюсти, подвисочную ямку, регионарными метастазами степени N2b, N3, отдален-

Таблица 6. Результаты терапии ЭНБ

Лечение	Число пациентов	Прогрессирование	Рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
Хирургическое	3 (1**)	1	—	—	—	—	2
ЛТ	15 (2**)	3 (23,1 %)	3 (23,1 %)	2	1	5	8 (3*)
ХТ	7 (1**)	6 (100 %)	—	3	4	1	5
ХЛТ	28 (2**)	8 (30,8 %)	6 (23,1 %)	10	4	10	16
ЛТ + хирургическое	13	1 (7,7 %)	3 (23,1 %)	2	2	10	3
ХТ + ЛТ + хирургическое	12	4 (33,3 %)	1 (8,3 %)	1	2	7	5
Всего	78 (72**)	23 (31,9 %)	14 (19,4 %)	18 (25,0 %)	13 (18,0 %)	33 (45,8 %)	39 (54,2 %)

\* Пациенты, умершие от других причин.

\*\* Выбывшие из-под наблюдения больные.

ными метастазами была безуспешной, летальный исход наблюдали через 3–8 мес, в среднем – 4,7 мес.

В группе комбинированного лечения продолженный рост опухоли и метастазирование в кости диагностированы у 1 пациента с интракраниальным ростом первичной опухоли решетчатой пазухи. Лечение по схеме ХТ + операция + ХТ не остановило быстрый агрессивный рост, через 3,5 мес больной умер.

Прогрессирование после комплексного лечения отмечено у 4 (33,3 %) из 12 больных: у 3 – продолженный рост, у 1 – регионарное и отдаленное метастазирование. Объем операции заключался в традиционной электрорезекции верхней челюсти ( $n = 3$ , с операцией Крайля  $n = 1$ ) и краниофациальной резекции ( $n = 1$ ). Летальный исход – через 2–8 мес, в среднем – 6,5 мес.

Процесс рецидивирования мы рассматривали в сроки от 6 мес наблюдения без признаков опухоли после окончания лечения. У 1 больного, оперированного эндоназально 25 лет назад, рецидив возник через 65 мес. Повторно оперирован в объеме боковой ринотомии с удалением опухоли полости носа, решетчатого лабиринта с резекцией ситовидной пластинки. Повторный рецидив через 36 мес привел к летальному исходу, период наблюдения составил 10 лет.

Среди получивших ЛТ больных рецидивы развились у 3 (23,1 %), что оказалось сопоставимо с пролеченными методом ХЛТ. Лучевое воздействие по радикальной программе в СОД 76–64 Гр было предпринято у пациентов с опухолью полости носа распространенностью Т3 ( $n = 2$ ) и решетчатой пазухи стадии Т4аN2аM0. Рецидивы возникли в сроки 14–41 мес, в среднем – 25,3 мес, с летальным исходом у 2 пациентов (через 6 и 26 мес). Хирургическое вмешательство в объеме краниофациальной резекции выполнено 1 больному, он продолжает наблюдаться.

После комбинированного лечения рецидивы возникли у 3 (23,1 %) больных с распространенностью первичной опухоли полости носа Т4а (с вовлечением гайморовой пазухи, решетчатой пазухи, орбиты, мягких тканей верхней челюсти), опухоли решетчатой пазухи Т4b (с распространением в переднюю черепную ямку), опухоли решетчатой пазухи Т3, проходивших лечение по схемам: ЛТ + операция; ХТ + операция; операция + ЛТ. Объем хирургических вмешательств заключался в электрорезекции верхней челюсти у больных с процессом Т4а, Т3 и краниофациальной резекции, которая носила условно радикальный характер, при опухоли Т4b. Рецидивы возникли через 26–33 мес, в среднем – через 29,7 мес. В период наблюдения проводилось лечение методом криодеструкции, ЛТ, ХТ и многократным удалением опухоли наружным и эндоназальными способами. Один пациент умер через 9 лет, 2 других наблюдаются в течение 2,4 и 8,0 года.

Рецидивы у больных после ХЛТ развились через 16–108 мес, в среднем – через 56 мес. Пациенты получали лекарственное ( $n = 5$ ) и хирургическое ( $n = 1$ ) лечение весь период наблюдения, который составил 8–84 мес, в среднем – 39,7 мес.

Рецидив возник через 32 мес после комплексного лечения по схеме: 2 курса ХТ + ЛТ + операция в объеме боковой ринотомии и удаление опухоли у 1 пациента с первичной опухолью решетчатой пазухи стадии Т3N0M0. Ему проводится ХТ, отмечена стабилизация, наблюдается в течение 2 лет.

Частота рецидивирования при всех методах лечения составила 19,4 % ( $n = 14$ ) в средние сроки 14–56 мес; ниже всего она оказалась у больных, получивших комплексное лечение (8,3 %). С одинаковой частотой рецидивы отмечены в группах с ЛТ, ХЛТ и ЛТ + операция (23,1 %). Доля рецидивов среди 49 боль-

ных, оставшихся под наблюдением (без учета пациентов с прогрессирующим), – 26,6 % ( $n = 14$ ). Низкое число рецидивов отмечено в группе комплексного (12,5 %) и комбинированного (25 %) лечения. Для групп ЛТ и ХЛТ эти цифры составили 30,0 и 33,3 % соответственно. Всем больным с рецидивами проводилась терапия в соответствии со статусом рецидивного процесса (локальный, распространенный), локализацией и возможностями методов.

Применялись ХТ, ЛТ, криодеструкция, хирургическое вмешательство. У 4 больных наблюдалось повторное рецидивирование в сроки от 8 до 32 мес, причем у 3 из них число рецидивов составило 4, 6, 7 в течение 9 лет. Из 14 пациентов с рецидивами в сроки от 1 до 8 лет продолжают наблюдаться 4.

Клиническое течение опухолевого процесса проявляется регионарным и отдаленным метастазированием, что значительно осложняет лечебный процесс и ухудшает прогноз. Характеристика процесса метастазирования представлена в табл. 7.

Из 78 пациентов регионарные метастазы обнаружены у 22 (28,2 %): 18 больных имели метастазы к моменту лечения и у 4 они появились через 2, 3, 26 и 84 мес. Очевидно, ранние метастазы не были выявлены до начала терапии у 2 пациентов с распространенным процессом. Смерть наступила через 3–5 мес. У больных с опухолью полости носа стадии T2N0M0 после ХЛТ и опухолью решетчатой пазухи стадии T3N0M0 после комбинированного лечения многократно рецидивирующий процесс на протяжении 7–8 лет привел к развитию регионарных и, в 1 случае, отдаленных метастазов через 26 и 84 мес после лечения. Радикально выполненные операции на шее и контроль за рецидивной опухолью продлили жизнь 1 пациенту на 4 года, другой продолжает наблюдаться без рецидива и регионарных метастазов более 2 лет. Регионарные рецидивы развились у 2 больных после ЛТ и ХЛТ распространенных процессов решетчатой пазухи с мета-

стазами степени N2a, N2c через 61 и 41 мес одновременно с рецидивом первичной опухоли, что также свидетельствовало о прогрессирующем. Продолжено лекарственное лечение до летального исхода через 26 и 36 мес.

Отдаленные метастазы диагностированы у 13 (16,7 %) больных: у 3 – к моменту лечения, у 10 – при дальнейшем наблюдении. Продолжительность жизни с момента их обнаружения составила от 3 до 37 мес, в среднем – 12 мес ( $n = 11$ ); 2 пациента продолжают наблюдаться. Отдаленные метастазы локализовались в ЛУ средостения ( $n = 1$ ), мягких тканях ( $n = 1$ ), печени ( $n = 3$ ), легких ( $n = 4$ ), костях скелета ( $n = 3$ ), молочной железе ( $n = 1$ ). В соответствии с локализацией метастазов и состоянием больного проводили лекарственное, лучевое лечение самостоятельно или сочетанно (на печень и легкие ЛТ по радикальной программе в СОД 50 Гр, на кости скелета – по 20 Гр на очаг). Использовали схемы CAP, ACOP. Один пациент с метастазом в бедро был подвергнут хирургическому лечению. Анализ свидетельствует о способности к метастазированию ЭНБ почти у трети пациентов с преимущественной локализацией в носоглотке, решетчатой пазухе и полости носа.

Продолжительность жизни больных ЭНБ от проявления первых клинических симптомов до последнего контакта представлена на рис. 4 и в табл. 8; медиана наблюдения составила 81,7 мес.

Общая выживаемость у пациентов независимо от метода лечения составила: 5 лет – 53,0 %, 10 лет – 40,1 %; безрецидивная выживаемость – 44,2 и 31,4 % соответственно. Выживаемость больных по методам лечения представлена на рис. 5 и в табл. 9.

Достоверно большая продолжительность жизни зарегистрирована у больных, получивших комплексное лечение, завершившееся радикальной операцией, по сравнению с консервативным ( $p < 0,05$ ) и комбини-

Таблица 7. Частота метастазирования ЭНБ в соответствии с локализацией и методами лечения

Локализация первичной опухоли	Число пациентов	Регионарные метастазы	Рецидив регионарных метастазов	Отдаленные метастазы	Консервативное лечение	Операция	Живы	Умерли
Носоглотка	7	3* 42,8 %	–	1*	3	–	0	3
Полость носа	41	8 (2) 19,5 %	1 12,5 %	4 (3*) 9,7 %	4	3	2 25,0 %	6 75,0 %
Решетчатая пазуха	30	11 (2) 36,7 %	2 18,2 %	8 (7*) 26,7 %	10	2 (1*)	3 27,3 %	8 72,7 %
Всего	78	22 (4) 28,2 %	3 13,6 %	13 16,7 %	17	5	5 22,7 %	17 77,3 %

Примечание. В скобках указаны больные с регионарными метастазами.

\* Больные с отдаленными метастазами, развившимися в период наблюдения.

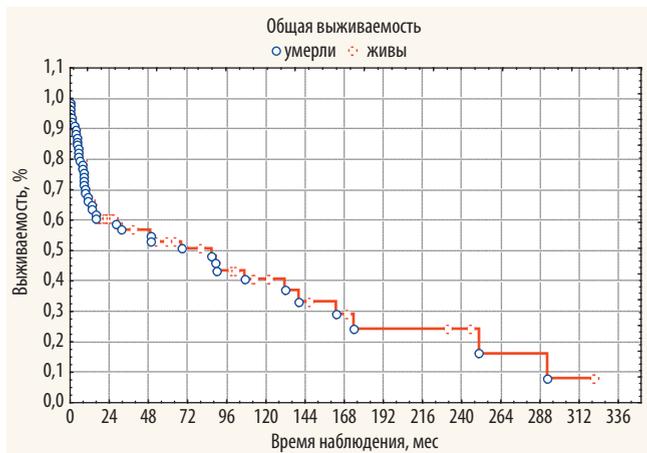


Рис. 4. Продолжительность жизни пациентов с ЭНБ

Таблица 8. Продолжительность жизни пациентов с ЭНБ

Общая выживаемость, %				
5 лет	10 лет	15 лет	20 лет	> 20 лет
53,0 ± 6,1	40,1 ± 6,7	24,3 ± 7,6	24,3 ± 7,6	11,8 ± 7,1
Безрецидивная выживаемость, %				
44,2 ± 6,7	31,4 ± 6,8	31,4 ± 6,8	23,6 ± 8,5	8,6 ± 7,1

рованным методами. Однако разница в результатах комбинированного и консервативного лечения недостоверна ( $p > 0,05$ ).

Среди консервативно леченных больных мы анализировали группу с ЛТ и ХЛТ (табл. 10).

Сравнительный анализ показателей выживаемости среди пациентов, получавших ЛТ и ХЛТ, не выявил достоверных различий при 5-летнем сроке наблюдения. Результаты 10-летней выживаемости и выше указывают на большую эффективность ЛТ, что, вероятно, объясняется большей распространенностью опухолевого процесса у получавших ХЛТ.

Продолжительность жизни больных стадии В с распространенностью T1, T2 ( $n = 9$ ) и с локальным рецидивом и маленькой остаточной опухолью ( $n = 5$ )



Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с ЭНБ в соответствии с методами лечения

составила 5 лет у  $76,2 \pm 12,24\%$ , 10 лет – у  $68,6 \pm 14,5\%$ , 15 лет – у  $34,3 \pm 18,4\%$ , 20 лет – у  $22,9 \pm 18,6\%$ .

За период наблюдения умерли 39 пациентов: 36 – от прогрессирования опухолевого процесса, 3 – от других причин. Среди причин смерти прогрессирование первичной опухоли отмечено у 20 пациентов, прогрессирование первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов – у 16.

**Заключение**

По данным современной госпитальной статистики РОНЦ им. Н.Н. Блохина, ЭНБ является редкой злокачественной нейроэктодермальной опухолью и составляет 10,8 % среди других злокачественных образований полости носа и околоносовых пазух. Несколько чаще заболевание встречается у женщин в возрасте 40 лет и мужчин 47 лет; дети 10–17 лет составили 15,4 % пациентов.

ЭНБ в отличие от других злокачественных опухолей полости носа развивается в четко локализованной обонятельной зоне слизистой оболочки, носовой части глотки и решетчатого лабиринта.

Основной проблемой пациентов с ЭНБ является высокая запущенность заболевания. К моменту по-

Таблица 9. Продолжительность жизни больных ЭНБ в соответствии с методами лечения

Лечение	Число больных	Выживаемость, %				
		5 лет	10 лет	15 лет	20 лет	> 20 лет
ХТ, ЛТ, ХЛТ	50	45,0 ± 7,7	36,3 ± 8,0	20,7 ± 8,2	17,2 ± 7,9	6,9 ± 6,3
Комбинированное	13	57,0 ± 15,5	42,9 ± 16,5	–	–	–
Комплексное	12	81,8 ± 11,6	54,5 ± 23,6	54,5 ± 23,6	54,5 ± 23,6	–
Хирургическое	3	–	–	–	–	–

Таблица 10. Продолжительность жизни пациентов, получавших ЛТ и ХЛТ

Лечение	Число пациентов	Выживаемость, %				
		5 лет	10 лет	15 лет	20 лет	> 20 лет
ЛТ	15	54,9 ± 15,6	54,9 ± 15,6	34,3 ± 16,2	27,5 ± 15,8	13,7 ± 12,5
ХЛТ	28	50,3 ± 10,6	35,9 ± 11,4	11,9 ± 10,5	–	–

становки диагноза распространенный опухолевый процесс был зафиксирован у 80,8 %, регионарные метастазы имели 21,8 %, отдаленные метастазы – 3,8 %.

Причинами запущенности являются: скрытое течение болезни под маской острых респираторных инфекций и хронических воспалительных процессов, позднее обращение к врачу, незнание онкопатологии полости носа и недостаточное использование современных методов диагностики врачами общей лечебной сети. Длительность анамнеза до установления диагноза в среднем составила 14,4 мес, а 27,5 % больных лечились и наблюдались в течение 2–10 лет без морфологического подтверждения диагноза.

ИГХ-исследования, проведенные 26 больным, выявили экспрессию маркеров невральной дифференцировки: синаптофизина, хромогранина, S-100, NSE. Из маркеров эпителиальной дифференцировки определялась экспрессия виментина, СК-18. В ряде случаев была значительно выражена экспрессия раково-эмбрионального антигена и CD99 – эпитопа гена *MIC2* (у 1 больного эстезионероэпителиомой). ЦГ-исследования аномалий кариотипа в клетках ЭНБ необходимо продолжить для понимания одного из вероятных механизмов развития опухоли.

ЭНБ по степени злокачественности Grade в 78,3 % случаев является высокозлокачественной опухолью, что также подтверждает высокий уровень пролиферативной активности опухолевых клеток – индекс Ki-67 (клон MIB-1) у 85,7 % исследуемых больных.

ИГХ- и ЦГ-исследования на современном этапе – главный диагностический критерий в дифференциальной диагностике ЭНБ с другими гистологическими типами злокачественных опухолей полости носа и околоносовых синусов: недифференцированными формами переходного-клеточного рака, аденокарциномы, нейроэндокринным раком, рабдомиосаркомой, гематосаркомой, лимфомой, параганглиомой, опухолью Абрикосова.

Для оценки анатомической распространенности первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов ЭНБ целесообразно применение современной Международной клинической классификации для полости носа, решетчатой пазухи и носоглотки. TNM-классификация в соответствии со стадией четко детализирует локализацию первичной опухоли и пол-

ноценно характеризует метастатический процесс, что является важным в выборе оптимальной лечебной тактики и при оценке прогноза заболевания.

Наши наблюдения свидетельствуют о довольно продолжительном течении опухолевого процесса как до выраженных клинических проявлений, так и в период течения болезни, в общей сложности составляющем примерно 16 лет.

Клинические проявления в начальный период неспецифичны, но настороженность должна вызвать у больного и врача, к которому он обратился, односторонность ринологических симптомов: заложенность носа, нарушение носового дыхания, слизистые, нередко сукровичные выделения, носовые кровотечения прогрессирующего характера.

Период развития характеризуется местнодеструктивным ростом опухоли с преимущественным направлением в полость носа, гайморову пазуху, передние, средние, задние клетки решетчатого лабиринта, орбиту, хоану, носоглотку, на основание черепа. Сочетанное поражение полости носа, околоносовых пазух, костных и мягкотканых структур лицевого черепа имело место у всех наших больных, у 85,9 % из них этот процесс носил распространенный характер.

Клинические проявления в поздний период представляют комплекс симптомов: ринологических, офтальмологических, стоматологических, неврологических со стороны вовлеченных в опухолевый процесс локализаций лицевого черепа. Интракраниальный рост опухоли выявлен у 18 % пациентов.

Несмотря на высокую морфологическую степень злокачественности опухоли, регионарные метастазы развиваются довольно поздно (при значительной распространенности первичной опухоли у 28,2 % больных) и в сочетании с отдаленными метастазами (16,7 %) свидетельствуют о завершающем периоде заболевания – генерализации процесса.

В лечении пациентов с ЭНБ в соответствии с распространенностью опухоли нами применялся весь комплекс методов: хирургическое вмешательство (3,8 %), ЛТ (19,2 %), ХТ (9 %), ХЛТ (35,9 %), комбинированная (16,7 %) и комплексная (15,4 %) терапия.

Паллиативное лечение, предпринятое у 31,9 % больных ЭНБ с распространенной первичной опухолью, регионарными и отдаленными метастазами, оказалось бесперспективным; летальный исход наступил

пил в среднем через 5,3 мес от прогрессирования опухолевого процесса.

Частота рецидивов для всех методов лечения составила 26,6 %, срок рецидивирования в среднем — 35,7 мес; частота возникновения рецидивов для ЛТ — 30,0 %, ХЛТ — 33,3 %, для комбинированного лечения — 25 %, комплексного — 12,5 %.

Продолжительность жизни больных ЭНБ независимо от предпринятой терапии составила 5 лет в 53,0 % случаев, 10 лет — в 40,1 %, безрецидивная выживаемость — 44,2 и 31,4 % соответственно. При локальном распространении процесса 5- и 10-летняя выживаемость была 76,2 и 68,6 % соответственно. Наиболее эффективным в лечении ЭНБ является комплексный метод, включающий ХЛТ с радикальной операцией на последнем этапе (5- и 10-летняя выживаемость составила 81,8 и 54,5 % соответственно). Сравнительный анализ показателей выживаемости среди получивших

ЛТ и ХЛТ не выявил достоверных различий при 5-летнем сроке наблюдения.

Опыт применения неoadьювантной ХТ у больных с рецидивным процессом после нерадикальной операции, когда исчерпаны возможности других методов или имеются общие противопоказания к их применению, свидетельствует о возможности сдерживания роста опухоли и частоты метастазирования. Небольшое число наблюдений не позволяет сделать более конкретных выводов.

Основным прогностическим фактором в настоящее время при определении лечебной тактики является распространенность первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов. Необходимо продолжить исследования о влиянии степени дифференцировки опухоли (G), индекса пролиферативной активности (Ki-67), морфологических структурных особенностей опухоли на течение и прогноз ЭНБ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гарюк Г.И., Загоруева Л.Л., Шевченко А.М., Почуева Т.В. Эстезионейробластома полости носа и околоносовых пазух. Вестник оториноларингологии = Otorhinolaryngology Herald 1992;(4):26–7. [Garyuk G.I., Zagorueva L.L., Shevchenko A.M., Pochueva T.V. Olfactory neuroblastoma of the nasal cavity and of paranasal sinuses. Vestnik otorinolaringologii = Otorhinolaryngology Herald 1992;(4):26–7. (In Russ.)].
- Лазарев А.Ю., Сакович В.П., Пинзбург А.Г. и др. Злокачественные опухоли основания черепа: тактика и стратегия комплексного лечения. Уральский медицинский журнал 2012;(4):85–92. [Lazarev A.Yu., Sakovich V.P., Ginzburg A.G. et al. Malignant tumors of the skull base. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2012;(4):85–92. (In Russ.)].
- Меркулов О.А. Эндоскопически ассистированный эндоназальный подход в хирургическом лечении эстезионейробластомы у детей. Опухоли головы и шеи 2012;(1):37–41. [Merkulov O.A. Endoscope-assisted endonasal approach in the surgical treatment of esthesioneuroblastoma in children. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2012;(1):37–41. (In Russ.)].
- Мудунов А.М. Опухоли основания черепа. Клиника, диагностика, лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. [Mudunov A.M. Skull base tumors. Clinic, diagnostics, treatment. Thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 2010. (In Russ.)].
- Broich G., Pagliari A., Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. Anticancer Res 1997;17(4A):2683–706.
- Morita A., Ebersold M.J., Olsen K.D. et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. Neurosurgery 1993;32(5):706–14.
- Tufano R.P., Mokadam N.A., Montone K.T. et al. Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: hospital of the University of Pennsylvania experience 1990–1997. Am J Rhinol 1999;13(2):117–23.
- Пачес А.И., Таболиновская Т.Д. Опухоли полости носа и придаточных пазух. В кн.: Опухоли головы и шеи. М.: Практическая медицина, 2013. С. 322–38. [Paches A.I., Tabolinovskaya T.D. Tumors of the nasal cavity and of paranasal sinuses. In book: Head and neck tumors. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2013. Pp. 322–38. (In Russ.)].
- Гюсан А.О., Узденова Р.Х. Клиническое наблюдение эстезионейробластомы. Российская ринология 2009;(4):26–7. [Gyusan A.O., Uzdenova R.Kh. Olfactory neuroblastoma clinical monitoring. Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology 2009;(4):26–7. (In Russ.)].
- Попов Н.В., Ретинская И.И., Воробьев Ю.И., Гарбузов М.И. Лучевая терапия эстезионейробластом. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2002;(5):58–60. [Popov N.V., Retinskaya I.I., Vorob'iev Yu.I., Garbuzov M.I. Radial therapy of olfactory neuroblastomas. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Security 2002;(5):58–60. (In Russ.)].
- Штиль А.А., Королев В.А., Зайцев В.В. Ольфакторные нейрогенные опухоли. Оренбург: Южный Урал, 1996. 80 с. [Shtil' A.A., Korolev V.A., Zaytsev V.V. Olfactory neurogenic tumors. Orenburg: Yuzhnyy Ural, 1996. 80 p. (In Russ.)].
- Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детская онкология. М., 1997. [Durnov L.A., Goldobenko G.V., Kurmashov V.I. Children's oncology. Moscow, 1997. (In Russ.)].
- Lochrin C. Esthesioneuroblastoma. Med Pediatr Oncol 1989;17:433–8.
- Мудунов А.М. Выбор тактики и результаты лечения больных эстезионейробластомой. Современная онкология 2006;(3):10–2. [Mudunov A.M. Selection of tactics and results of treatment of patients with olfactory neuroblastoma. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2006;(3):10–2. (In Russ.)].
- Mrad K., Mansouri D., Driss M. et al. Esthesioneuroblastoma metastatic to the breast in a young woman. Acta Cytol 2005;49(4):427–30.
- Rinaldo A., Ferlito A., Shaha A.R. et al. Esthesioneuroblastoma and cervical lymph node metastases: clinical and therapeutic implications. Acta Otolaryngol 2002;122(2):215–21.
- Wang C.C. Radiation therapy for head and neck neoplasms. 2<sup>nd</sup> edn. Chicago: Year Book, 1990.
- Любаев В.Л., Хасанов Р.А., Мелузова О.М. Роль магнитно-резонансной и компьютерной томографии в диагностике опухолей околоносовых пазух и полости носа. В сб.: Материалы IX Российского онкологического конгресса. Москва, 22–24 ноября 2005 г. Доступно по ссылке: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/09/33.php>. [Lyubaev V.L., Khasanov R.A., Meluzova O.M. Role of the magnetic

- resonance imaging and of the computer tomography in the diagnostics of tumors of air cells and of the nasal cavity. In: Materials of the IX Russian Oncologic Congress. Moscow, 22–24 November 2005. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/09/33.php>. (In Russ.).
19. Минкин А.У. Комплексная диагностика и лечение предраковых заболеваний и злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и придаточных пазух. Архангельск, 2005. [Minkin A.U. Comprehensive diagnostics and treatment of pre-malignant conditions and of malignant tumors of the upper jaw, nasal cavity and paranasal sinuses. Arkhangel'sk, 2005. (In Russ.)].
20. Подвызников С.О., Пачес А.И., Таболинская Т.Д. Диагностика и лечение злокачественных опухолей слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух. Сибирский онкологический журнал 2011;6(48):90–6. [Podvyaznikov S.O., Paches A.I., Tabolinovskaya T.D. Diagnostics and treatment of malignant tumors of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncologic Journal 2011;6(48):90–6. (In Russ.)].
21. Бударин М.А. Факторы прогноза у детей с саркомами нейроэктодермального гистогенеза. Вопросы онкологии 2002;(3):335–9. [Bударин М.А. Forecast factors at children with sarcomas of neuroectodermal histogenesis. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2002;(3):335–9. (In Russ.)].
22. Бударин М.А. Новые подходы в диагностике и перспективы лечения некоторых видов сарком нейроэктодермального гистогенеза у детей. Доступно по ссылке: <http://medicum.chat.ru/article0108.html>. [Bударин М.А. New diagnostic approaches and prospects of treatment of some kinds of sarcomas of neuroectodermal histogenesis at children. Available at: <http://medicum.chat.ru/article0108.html>. (In Russ.)].
23. Axe S., Kuhajda F.P. Esthesioneuroblastoma. Intermediate filaments, neuroendocrine, and tissue-specific antigens. Am J Clin Pathol 1987;88(2):139–45.
24. Nyams V.J. Olfactory neuroblastoma. By eds.: V.J. Nyams, J.G. Baksakis, L. Michaels. In: Tumors of the Upper Respiratory Tract and Ear, Armed Forces Institute of Pathology. Washington, DC, 1998.
25. Rosenthal D.I., Barker J.L. Jr, El-Naggar A.K. et al. Sinonasal malignancies carcinoma with neuroendocrine differentiation patterns of failure according to histology phenotype. Cancer 2004;101(11):2567–73.
26. Banerjee A.K., Sharma B.S., Vashista R.K., Kak V.K. Intracranial olfactory neuroblastoma: evidence for olfactory epithelial origin. J Clin Pathol 1992;45(4):299–302.
27. Berry J., Fairclough D., Parham D. Relationship between atypia, neuron-specific enolase (NSE) positivity, and nuclear morphometry in Ewing's sarcoma. Mod Pathol 1992;5:3A.
28. Choi H.S., Anderson P.J. Immunohistochemical diagnosis of olfactory neuroblastoma. J Neuropathol Exp Neurol 1985;44(1):18–31.
29. Takahashi H., Ohara S., Yamada M. et al. Esthesioneuroepithelioma: a tumor of true olfactory epithelium origin. An ultrastructural and immunohistochemical study. Acta Neropathol 1987;75(2):147–55.
30. Pellin A., Boix J., Blesa J.R. EWS/FLI-1 rearrangement in small round cell sarcomas of bone and soft tissue detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction amplification. Eur J Cancer 1994;30A(6):827–31.
31. Махмудов У.Б., Черкаев В.А., Белов А.И. и др. Доступ к эстезионеробластоме передней черепной ямки через переднюю стенку гипертрофированной лобной пазухи. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 1998;(1):33–5. [Makhmudov U.B., Cherekaev V.A., Belov A.I. et al. Access to the olfactory neuroblastoma of the anterior cranial fossa through the front wall of the hypertrophic frontal sinus. Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko = N.N. Burdenko Neurosurgical Issues 1998;(1):33–5. (In Russ.)].
32. Мудунов А.М., Матякин Е.Г., Мелузова О.М. Хирургические вмешательства при опухолях околоносовых пазух и подвисочной ямки. Материалы VIII Российского онкологического конгресса. Москва, 23–25 ноября 2004 г. Доступно по ссылке: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/08/03.php>. [Mudunov A.M., Matyakin E.G., Meluzova O.M. Surgical interferences at tumors of paranasal sinuses and of the infratemporal fossa. Materials of VIII Russian Oncologic Congress. Moscow, 23–25 November 2004. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/08/03.php>. (In Russ.)].
33. Poetker D.M., Toohill R.J., Loehrl T.A., Smith T.L. Endoscopic management of sinonasal tumors: a preliminary report. Am J Rhinol 2005;19(3):307–15.
34. Neurological Society of Australasia, annual scientific meeting, 17–19 September 1998. J Clin Neurosci 1999;6(2):181–8.
35. Lund V., Howard D.J., Wei W.I. Endoscopic resection of malignant tumors of the nose and sinuses. Am J Rhinol 2007;21(1):89–94.
36. Luong A., Citardi M.J., Batra P.S. Management of sinonasal neoplasms: defining the role of endoscopy. Am J Rhinol Allergy 2010;24(2):150–5.
37. Сдвижков А.М. Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. [Sdvizhkov A.M. Surgical aspects of the treatment of disseminated malignant tumors of the nose, paranasal sinuses and the upper jaw. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 1997. (In Russ.)].
38. Lund V.J., Howard D.J., Wei W.I., Cheesman A.D. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses – a 17-year experience. Head Neck 1998;20(2):97–105.
39. McCutcheon I.E., Blacklock J.B., Weber R.S. et al. Anterior transcranial (craniofacial) resection of tumors of the paranasal sinuses: surgical technique and results. Neurosurgery 1996;38(3):471–9.
40. Ng H.K., Poon W.S., Poon C.Y., South J.R. Intracranial olfactory neuroblastoma mimicking carcinoma: report of two cases. Histopathology 1988;12(4):393–403.
41. Nishimura H., Ogino T., Kawashima M. et al. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(3):758–62.
42. Маркович А.А., Орлова К.В., Орел Н.Ф., Подвызников С.О. Нейроэндокринные опухоли головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2011;(3):32–6. [Markovich A.A., Orlova K.V., Orel N.F., Podvyaznikov S.O. Neuroendocrine tumors of the head and neck. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2011;(3):32–6. (In Russ.)].
43. Dulguerov P., Allal A., Calcaterra T.C. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. Lancet Oncol 2001;2(11):683–90.
44. Foote R.L., Morita A., Ebersold M.J. et al. Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27(4):835–42.
45. Kadish S., Goodman M., Wang C.C. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. Cancer 1976;37(3):1571–6.
46. Millon R.R., Cassini N.J. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1984.
47. Polonowski J.M., Brasnu D., Roux F.X., Bassot V. Esthesioneuroblastoma: complete tumor response after induction chemotherapy. Ear Nose Throat J 1990;69(11):743–6.
48. Kim D.W., Jo Y.H., Kim J.H. et al. Neoadjuvant etoposide, ifosafamide, and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma. Cancer 2004;101(10):2257–60.
49. Fitzek M.M., Thornton A.F., Varvares M., et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. Cancer 2002;94(10):2623–34.
50. McElroy E.A. Jr, Buckner J.C., Lewis J.E. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo Clinic experience. Neurosurgery 1998;42(5):1023–7.
51. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. М., 2011. [Sobin L.Kh., Gospodarovich M.K., Vittekind K. TNM. Classification of malignant tumors. Moscow, 2011. (In Russ.)].

# Трансоральные лазерные резекции опухолей полости рта и ротоглотки

М.В. Болотин, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, О.А. Саприна

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

Контакты: Михаил Викторович Болотин bolotin1980@mail.ru

Заболеваемость плоскоклеточным раком головы и шеи остается высокой и занимает 8–10-е место в структуре общей онкологической заболеваемости. Радикальность оперативного вмешательства до сих пор остается одним из основных факторов, определяющих отдаленные результаты лечения. За период с декабря 2014 по январь 2016 г. в нашей клинике 34 пациентам были выполнены оперативные вмешательства в объеме трансоральных лазерных резекций полости рта и ротоглотки с применением карбондиоксидного (CO<sub>2</sub>) лазера. Наиболее часто опухоль локализовалась в области корня языка и ротоглотки – у 16 (47,1 %) пациентов, в области языка (передние две трети) – у 14 (41,2 %), в области дна полости рта – у 4 (11,7 %). Среднее время нахождения в стационаре после выполнения трансоральных лазерных резекций составило 10,14 дня. Назогастральный зонд в послеоперационном периоде был установлен 6 (17,6 %) пациентам на срок от 8 до 17 дней. По результатам планового гистологического исследования во всех случаях оперативные вмешательства носили микроскопически радикальный характер. Выполнение трансоральных CO<sub>2</sub>-лазерных резекций позволяет выполнять достаточно большие радикальные оперативные вмешательства с удовлетворительным функциональным и косметическим результатом, не ухудшая при этом отдаленные результаты лечения.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак, полость рта, ротоглотка, карбондиоксидный лазер

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-28-32

## Transoral laser resections of oral cavity and oropharyngeal tumors

M.V. Bolotin, A.M. Mudunov, R.I. Azizyan, O.A. Saprina

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

The incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck remains high and ranks tenth in the structure of overall cancer morbidity. Surgical radicality has remained one of the major determinants of the long-term results of treatment so far. In the period December 2014 to January 2016, our clinic performed surgical interventions as transoral laser oral cavity and oropharyngeal resections using carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) laser in 34 patients. Tumors are most commonly located in the area of the tongue root and oropharynx in 16 (47.1 %) patients, tongue (its anterior two thirds) in 14 (41.2 %), and mouth floor in 4 (11.7 %). The average length of hospital stay after transoral laser resections was 10.14 days. A nasogastric tube was postoperatively placed in 6 (17.6 %) patients for 8 to 17 days. According to the results of planned histological examination, surgical interventions were microscopically radical in all cases. Transoral CO<sub>2</sub> laser resections make possible to perform rather large radical surgical interventions with a satisfactory functional and cosmetic results, without deteriorating the long-term results of treatment.

**Key words:** squamous cell carcinoma, oral cavity, oropharynx, carbon dioxide laser

### Введение

Заболеваемость плоскоклеточным раком головы и шеи остается высокой и занимает 8–10-е место в структуре общей онкологической заболеваемости. Несмотря на значительный прогресс в лечении онкологических пациентов в целом, 5-летняя безрецидивная выживаемость этой группы больных существенно не изменилась за последние 20 лет и составляет около 45–50 % [1]. Прогноз во многом определяется первичной распространенностью опухолевого процесса, глубиной инвазии опухоли, наличием/отсутствием неблагоприятных морфологических признаков [2]. При лечении данной патологии в на-

стоящее время используются все имеющиеся в арсенале онколога средства: хирургия, лучевая и химиотерапия. Радикальность оперативного вмешательства до сих пор остается одним из основных факторов, определяющих отдаленные результаты лечения. Классические открытые доступы нередко приводят к выраженным послеоперационным функциональным и эстетическим нарушениям и в ряде случаев заставляют отказаться от оперативного вмешательства в пользу консервативного химиолучевого лечения. Даже небольшие дефекты в области рта и ротоглотки нередко могут сопровождаться нарушением таких жизненно важных функций, как глотание и речеобразо-

вание. Развитие новых технологий позволяет в настоящее время выполнять достаточно большие радикальные оперативные вмешательства с удовлетворительным функциональным и косметическим результатом, не ухудшая при этом отдаленные результаты лечения. Один из таких подходов – трансоральные лазерные резекции [3].

Карбондиоксидный ( $\text{CO}_2$ ) лазер, первый лазер, созданный в 1964 г. Пателом Кумаром, до сих пор остается наиболее востребованным. Это самый мощный из всех используемых в медицине лазеров. Первые результаты его применения в лечении фоновых заболеваний (эритроплакия, лейкоплакия) и начальных стадий рака слизистой оболочки языка и полости рта опубликовали M.S. Strong и соавт. в 1979 г. [4]. Дальнейшие десятилетия характеризуются активным изучением  $\text{CO}_2$ -лазера при терапии доброкачественных и злокачественных опухолей головы и шеи [5, 6]. Несмотря на достаточно длительную историю его развития, до настоящего времени в отечественной и зарубежной литературе имеется лишь незначительное количество публикаций, посвященных применению  $\text{CO}_2$ -лазера при лечении рака слизистой оболочки языка и полости рта.

Так, С.Р. Wang и соавт. [7] сообщают о 37 пациентах с поражением передних двух третей языка стадии T1–2N0M0, которым было выполнено оперативное вмешательство с использованием  $\text{CO}_2$ -лазера. Ни у одного пациента спустя 5 лет после оперативного вмешательства локальный рецидив диагностирован не был. У 9 пациентов зарегистрировали рецидив в лимфатические узлы шеи. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в данном исследовании составила 88 %.

W. Jerjes и соавт. [8] в 2011 г. опубликовали данные о 90 больных орофарингеальным раком стадии T1–2N0, оперированных в Университетском госпитале г. Лондона в период с 2001 по 2006 г. У 37 % пациентов поражение локализовалось в области подвижной части языка, у 24 % – на слизистой оболочке щеки, у 16 % – в области дна полости рта и у 13 % – в области корня языка и ротоглотки. Местный рецидив диагностирован у 11 больных. Общая 3-летняя выживаемость в данном исследовании составила 86,7 %. При анализе течения послеоперационного периода авторы отмечают, что лишь 4 больным сразу после операции был установлен назогастральный зонд, который был удален в сроки от 3 до 7 сут после операции. Выраженность болевого синдрома во всех случаях была незначительна и не требовала применения наркотических анальгетиков. Сроки нахождения пациентов в стационаре после оперативного вмешательства составили 3–10 дней.

#### Материалы и методы

За период с декабря 2014 по январь 2016 г. в нашей клинике было прооперировано 34 пациента (18 мужчин, 16 женщин). Средний возраст на момент поста-

новки диагноза составил 59,7 (29–88) года. У 25 (73,5 %) больных имел место первичный опухолевый процесс, у 9 (26,5 %) – рецидив после проведенного химиолучевого или комплексного лечения. Среди первичных больных I стадия (T1N0M0) диагностирована у 15 (60,0 %), II (T2N0M0) – у 8 (32,0 %). У 2 (8 %) пациентов зарегистрирована III стадия опухолевого процесса за счет наличия метастазов в лимфатические узлы I группы (T2N1M0). Наиболее часто, у 16 (47,1 %) больных, поражение выявлялось в области корня языка и ротоглотки, у 14 (41,2 %) – в области языка (передние две трети), у 4 (11,7 %) – в области дна полости рта.

При выполнении трансоральных лазерных резекций мы во всех случаях использовали  $\text{CO}_2$ -лазер производства фирмы Lumenis (рис. 1) с длиной волны 10,6 мкм в виде направленного фокусного луча в повторяющемся режиме (repeated mode) с мощностью волны 10–12 Вт. В качестве метода подведения луча мы использовали рукоятку (handpiece), которая, на наш взгляд, дает максимальную маневренность по сравнению с другими средствами (микроманипулятор и т. д.) (рис. 2).

Техника и объем оперативного вмешательства определялись локализацией и распространенностью первичного опухолевого очага. Во всех случаях мы использовали трансоральный доступ.



Рис. 1.  $\text{CO}_2$ -лазер (Lumenis AcuPulse 40ST)



Рис. 2. Набор рукояток для выполнения орофарингеальных резекций

При локализации процесса в подвижной части языка или в области дна полости рта язык фиксируется держателями и выводится из полости рта (рис. 3). Лазером намечаются границы резекции, на расстоянии 0,5–1,0 см от видимого края опухоли (рис. 4, 5). При выполнении резекции мелкие сосуды коагулируются лазером, кровотечение из более крупных артерий останавливается посредством электрокоагуляции или лигирования. В 1 случае нами была выполнена резекция половины языка, в остальных наблюдениях операции носили характер атипичных резекций. Дальнейшая пластика не проводилась. Ряд авторов в целях дополнительного гемостаза рекомендуют укрывать раневую поверхность пластиной тахокомба.

При локализации процесса в области корня языка, боковой стенки ротоглотки в полость рта устанавливался специальный роторасширитель, который позволяет комфортно визуализировать опухоль.

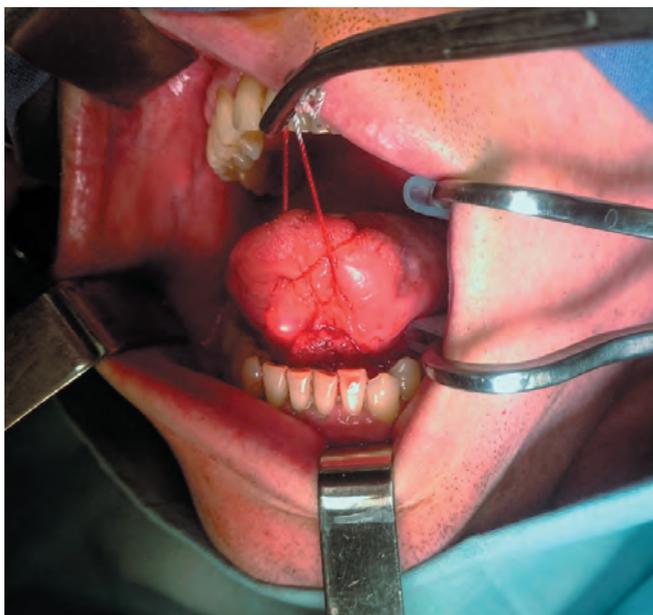


Рис. 3. Фиксация языка при локализации процесса в области дна полости рта и подвижной части языка

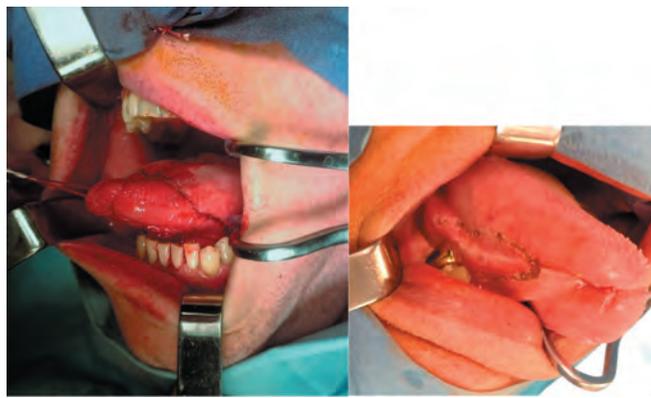


Рис. 4. Лазером намечаются границы резекции на расстоянии 0,5–1,0 см от видимого или пальпируемого края опухоли

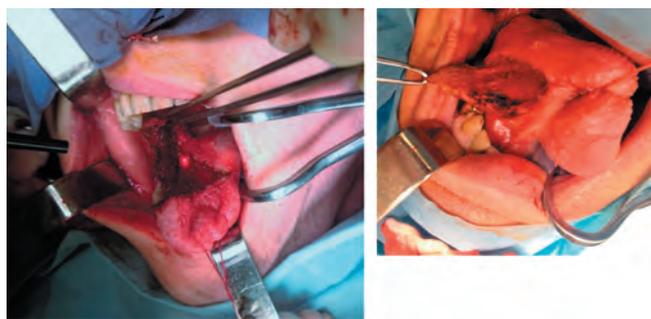


Рис. 5. Этап резекции

При поражении миндалин в блок удаляемых тканей помимо самой миндалины обязательно включались передняя и задняя небные дужки с участком боковой стенки ротоглотки. В случае распространения опухоли на корень языка и невозможности удаления опухоли единым блоком допускалось выполнение раздельной резекции боковой стенки ротоглотки и корня языка. Принципиальным моментом являлось удаление опухоли в пределах визуально здоровых тканей. Профилактическая шейная лимфодиссекция одновременно с операцией на первичном очаге была выполнена 11 (32,4 %) пациентам. При плановом гистологическом исследовании у 2 из них были диагностированы скрытые микрометастазы, не определявшиеся по данным инструментального предоперационного обследования.

### Результаты

Среднее время нахождения в стационаре после выполнения трансоральных лазерных резекций составило 10,14 дня, при этом в группе больных, которым выполнялась только лазерная резекция (без операции на лимфатическом коллекторе шеи), этот показатель составил 8,63 дня. Назогастральный зонд в послеоперационном периоде был установлен 6 (17,6 %) пациентам на срок от 8 до 17 дней. Во всех этих случаях опухоль локализовалась в области корня языка и ротоглотки. В остальных наблюдениях пациенты начинали получать про-

тертое энтеральное питание с 1-х суток после операции с постепенным переводом в течение 2–3 нед на основной стол. Свищ в раннем послеоперационном периоде выявлен у 2 больных после обширных резекций корня языка и ротоглотки. В обоих случаях отмечено самостоятельное закрытие свища на 14-е и 15-е сутки после хирургического вмешательства.

При плановом послеоперационном гистологическом исследовании плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки диагностирован у 30 (88,2 %) пациентов (высокодифференцированный – у 12 (35,3 %), умеренно дифференцированный – у 11 (32,4 %), низкодифференцированный – у 5 (14,7 %), без уточнения степени дифференцировки – у 2 (5,8 %)), у 2 (5,8 %) пациентов не было получено данных о наличии опухоли, аденокистозный и папиллярный рак в эктопированной в миндалину щитовидной железе имели по 1 (2,9 %) больному. При изучении краев резекции установлено, что во всех случаях операция носила микроскопически радикальный характер.

### Заключение

По результатам полученных данных, а также с учетом публикаций зарубежных авторов среди основных преимуществ использования CO<sub>2</sub>-лазера по сравнению с классическим оперативным вмешательством мы можем выделить следующие:

- *тщательный гемостаз во время хирургического вмешательства*, что позволяет выполнять операцию в более комфортных условиях, детально видеть границу между здоровой и опухолевой тканью и точнее оценить распространенность процесса, а в ряде случаев – сократить период оперативного вмешательства [9];
- *значительно меньшая зона коагуляционного некроза*, чем при использовании стандартной электрокоагуляции, вследствие особенностей воздействия лазера на окружающие мягкие ткани, что позволяет оставлять большие раневые поверхности без пластики. Течение раневого процесса значительно более быстрое, сопровождается менее выраженными отеком и болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде [10, 11];

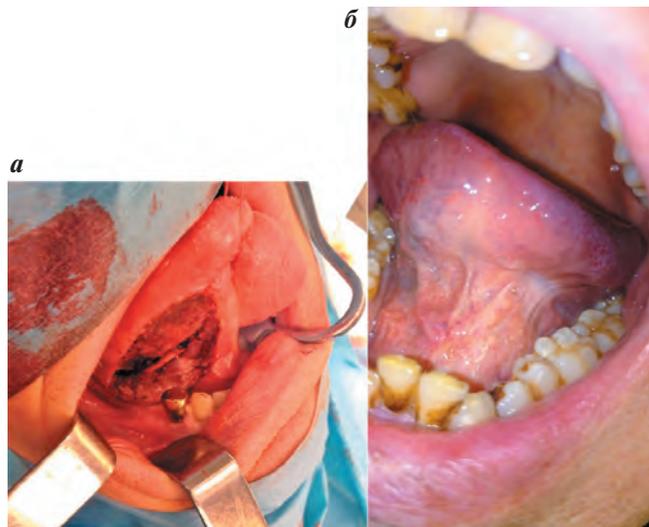


Рис. 6. Послеоперационный дефект (а) и послеоперационный рубец спустя 3 мес (б) после выполнения атипичной резекции боковой поверхности языка

• *значительно менее выраженная рубцовая контрактура в зоне оперативного вмешательства* как результат меньшего повреждения окружающих здоровых тканей. Это сопровождается лучшим функциональным и косметическим результатом в отдаленном послеоперационном периоде (рис. 6) [12, 13].

Показанием к выполнению трансоральных CO<sub>2</sub>-лазерных резекций являются ограниченные местно-распространенные (T1–2) опухолевые процессы слизистой оболочки дна полости рта, подвижной части языка, щеки.

Противопоказаниями к выполнению лазерных резекций являются тризм, распространенность опухолевого процесса T4b, близость магистральных сосудов, наличие множественных регионарных или отдаленных метастазов.

Таким образом, с учетом вышеизложенного можно назвать трансоральные лазерные резекции методом выбора при лечении местно-распространенного (T1–2) рака полости рта и ротоглотки, позволяющим получить лучшие косметические и функциональные результаты по сравнению с классическим открытым доступом, не ухудшая непосредственных и отдаленных результатов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bagan J.V., Scully C. Recent advances in Oral Oncology 2007: epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis and prognostication. *Oral Oncol* 2008;44(2):103–8.
2. Wārnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45(4–5): 309–16.
3. Werner J.A., Dunne A.A., Folz B.J., Lippert B.M. Transoral laser microsurgery in carcinomas of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Cancer Control* 2002;9(5):379–86.
4. Strong M.S., Vaughan C.W., Healy G.B. et al. Transoral management of localized carcinoma of the oral cavity using the CO<sub>2</sub> laser. *Laryngoscope* 1979;89(6 Pt 1):897–905.
5. Steiner W., Ambrosch P. *Endoscopic Laser Surgery of the Upper Aerodigestive Tract*. Stuttgart: Thieme, 2000.
6. Steiner W. Therapy of hypopharyngeal carcinoma. Part V: Discussion of long-term results of transoral laser microsurgery of hypopharyngeal carcinoma. *HNO* 1994;42(3):157–65.

7. Wang C.P., Chang S.Y., Wu J.D., Tai S.K. Carbon dioxide laser microsurgery for tongue cancer: surgical techniques and longterm results. *J Otolaryngol* 2001;30(1):19–23.
8. Jerjes W., Upile T., Hamdoon Z. et al. Prospective evaluation of outcome after transoral CO(2) laser resection of T1/T2 oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112(2):180–7.
9. Rossmann J.A., Brown R.S., Hays G.L., Lusk S.S. Carbon dioxide laser surgical therapy for the management of oral leukoplakia: a case report. *Tex Dent J* 1994;111(12):17–9, 21.
10. Luomanen M. A comparative study of healing of laser and scalpel incision wounds in rat oral mucosa. *Scand J Dent Res* 1987;95(1):65–73.
11. D’Arcangelo C., Di Nardo Di Maio F., Prosperi G.D. et al. A preliminary study of healing of diode laser versus scalpel incisions in rat oral tissue: a comparison of clinical, histological, and immunohistochemical results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(6):764–73.
12. Camp A.A., Fundakowski C., Petruzzelli G.J., Emami B. Functional and oncologic results following transoral laser microsurgical excision of base of tongue carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141(1):66–9.
13. Rich J.T., Milov S., Lewis J.S. Jr et al. Transoral laser microsurgery (TLM) +/- adjuvant therapy for advanced stage oropharyngeal cancer: outcomes and prognostic factors. *Laryngoscope* 2009;119(9):1709–19.

## Новые возможности ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при раке слизистой оболочки полости рта

Ю.В. Алымов<sup>1</sup>, В.Н. Шолохов<sup>2</sup>, С.О. Подвизников<sup>1</sup>, А.М. Мудунов<sup>2</sup>, С.Н. Бердников<sup>2</sup>

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

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

Контакты: Юрий Владимирович Алымов [allmedperevod@gmail.com](mailto:allmedperevod@gmail.com)

**Введение.** Рак слизистой оболочки полости рта в России характеризуется высокими показателями заболеваемости (4,52) и смертности (2,44). Злокачественные опухоли области головы и шеи обладают высоким потенциалом к регионарному метастазированию, при этом состояние лимфатических узлов не только влияет на тактику лечения больных с опухолями головы и шеи, но и является наиболее значимым прогностическим фактором. При регионарном метастатическом поражении отмечается двукратное снижение 5-летней выживаемости. Таким образом, оценка путей регионарного лимфатического оттока при раке слизистой оболочки полости рта играет важную роль не только в определении прогноза заболевания, но и при выборе тактики лечения.

**Цель исследования** — проанализировать данные, касающиеся методов ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта, представленные в научной литературе.

**Результаты.** Согласно данным различных исследований стандартный метод ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи (В-режим) характеризуется высокой чувствительностью (71,0–96,4 %) и специфичностью (46,6–91,0 %), при этом эффективность ультразвукового исследования превосходит эффективность компьютерной томографии (чувствительность — 71 %, специфичность — 87 %). Точность ультразвуковой диагностики метастазов в лимфатические узлы шеи возросла после внедрения в практику таких методик, как эластометрия и эластография (чувствительность — 59,5–98,1 %, специфичность — 53,4–100 %).

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак, полость рта, ультразвуковое исследование, лимфатические узлы шеи, эластометрия, эластография

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-33-38

### Up-to-date opportunities of cervical lymph nodes ultrasound investigation in patients, suffering from oral cavity cancer

Yu. V. Alymov<sup>1</sup>, V.N. Sholokhov<sup>2</sup>, S.O. Podvyaznikov<sup>1</sup>, A.M. Mudunov<sup>2</sup>, S.N. Berdnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education at the Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

**Background.** Incidence of oral cancer in Russia is 4.52 and mortality — 2.44. Head and neck cancer is characterized by the high risk of development of metastases in regional lymph nodes. Lymph nodes status exerts influence on the treatment plan and appears to be the major predictive factor. Regional metastases result into two-fold decrease of five-year survival. Therefore, evaluation and treatment of metastatic lymph nodes is of prime importance.

**Objective.** The aim of this manuscript was to illustrate and summarize publications devoted to modern methods of ultrasound evaluation of cervical lymph node status in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity.

**Results.** Numerous studies have demonstrated, that standard ultrasound investigation (in B-mode) is characterized by high sensitivity and specificity (specificity varies from 71.0 to 96.4 %, and specificity — from 46.6 to 91.0 %, according to different studies). In addition, ultrasound efficiency exceeds that of CT. Accuracy of ultrasound as the method of cervical lymph node investigation has increased after implementation of such methods, as elastography and elastometry (this techniques allow to achieve sensitivity of 98.1 % and specificity of 100 %).

**Key words:** squamous cell cancer, oral cavity, ultrasound investigation, cervical lymph nodes, elastometry, elastography

## Введение

Рак слизистой оболочки полости рта в России характеризуется высокими показателями заболеваемости (4,52) и смертности (2,44) [1]. Абсолютное число впервые выявленных больных раком слизистой оболочки полости рта по данным на 2012 г. составило 5448 случаев у мужчин и 2231 случай у женщин [2].

Наиболее частыми локализациями злокачественных опухолей полости рта являются язык (55 %), слизистая оболочка щеки (12 %), дна полости рта (10 %), альвеолярный отросток верхней челюсти и твердого неба (9 %), альвеолярный отросток нижней челюсти (6 %) и мягкое небо (2 %) [3]. В 97 % случаев злокачественные образования слизистой оболочки полости рта представлены плоскоклеточным раком, реже – аденокарциномами и саркомами [4].

Злокачественные опухоли области головы и шеи характеризуются высоким риском метастазирования в регионарные лимфатические узлы (ЛУ). Так, при раке полости рта регионарные метастазы выявляются в 40–80 % случаев [4]. Следует отметить, что состояние ЛУ не только влияет на тактику лечения больных с опухолями головы и шеи, но и является наиболее значимым прогностическим фактором [5]. При регионарном метастатическом поражении отмечается двукратное снижение 5-летней выживаемости [6–8]. Таким образом, оценка путей регионарного лимфатического оттока при раке слизистой оболочки полости рта играет важную роль не только в определении прогноза заболевания, но и при выборе тактики лечения.

**Цель исследования** – проанализировать данные, касающиеся методов ультразвуковой оценки состояния ЛУ шеи при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта, представленные в научной литературе.

## Результаты

**Ультразвуковая методика в оценке путей регионарного оттока при опухолях головы и шеи.** Следует отметить, что ввиду общедоступности, безопасности, отсутствия больших экономических и временных затрат, а также высокой точности важную роль в диагностике поражения регионарных ЛУ при раке полости рта играет ультразвуковое исследование (УЗИ). Периферические ЛУ исследуют датчиками с высокой рабочей частотой (5–12 МГц), а датчики с рабочей частотой 3–5 МГц

можно использовать для осмотра больших периферических конгломератов [9]. Выбор частоты работы датчика должен основываться на телосложении пациента и топографических особенностях групп исследуемых ЛУ. При УЗИ шеи используют датчики с частотой сканирования 4,0–7,5 и 9–13 МГц; выделяют ЛУ аксессуарной, надключичной, подчелюстной, подбородочной зоны, верхней, средней и нижней трети шеи вдоль магистральных сосудов, паратрахеальной зоны, а также области бокового треугольника шеи. Общеизвестными признаками метастатического поражения ЛУ являются округлая форма, четкие контуры, ровные границы (при отсутствии прорастания капсулы), средняя или низкая эхогенность, неоднородная эхоструктура, выраженная васкуляризация и высокие значения индексов периферического сопротивления. Данные признаки наиболее характерны для метастатических узлов размером > 1 см. Неизмененные ЛУ, как правило, имеют продолговатую форму («плоские»), гипозоногенный ободок, однородную эхоструктуру, отсутствие сосудов или единичные сосуды в области ворот, низкие значения индексов периферического сопротивления.

Отдельные эхоэмоиотические признаки ЛУ могут различаться в зависимости от гистологического типа опухоли. Так, при плоскоклеточном раке отмечается распределение кровотока в основном по периферии ЛУ, при этом визуализируются 2 и более сосудов. При папиллярном раке щитовидной железы наблюдается диффузное распределение сосудов (так называемые «пылающие» ЛУ). Метастазы меланомы характеризуются снижением эхогенности и локальным усилением кровотока в той или иной части ЛУ [10].

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина было проведено исследование по оценке возможностей УЗИ в диагностике метастатического поражения регионарных ЛУ при злокачественных опухолях головы и шеи. В исследовании, в ходе которого сравнивались данные УЗИ до операции с учетом уровня поражения ЛУ шеи и результаты морфологического исследования клетчатки шеи, принимали участие 35 пациентов с различной локализацией первичной опухоли (рта и ротоглотки – 40 %, гортани и гортаноглотки – 26 %, языка – 17 %, щитовидной железы – 11 %, меланома и рак слизистой оболочки полости носа – 3 %). При анализе результатов было доказано, что чувствительность ультразвукового метода

**Таблица 1.** Показатели чувствительности и специфичности УЗИ в диагностике метастазов в ЛУ шеи по данным различных исследований

Исследование	Чувствительность, %	Специфичность, %	Число пациентов
S. Jank и соавт., 2003 [11]	71	87	203
T. Eichhorn и соавт., 1985 [12]	78	61	118
N. Gritzmann и соавт., 1987 [13]	92	84	118
W. Herpt и соавт., 1989 [14]	87	84	72

в диагностике метастатически измененных ЛУ составила 96,4 %, специфичность – 91,0 %, точность – 94,0 %. О высокой точности УЗИ в диагностике метастатически измененных ЛУ шеи также свидетельствуют зарубежные работы (табл. 1).

В одном из исследований ( $n = 203$ ) было проведено сравнение эффективности УЗИ и компьютерной томографии (КТ) с учетом классификации ЛУ на группы. Оказалось, что УЗИ по своим параметрам является более эффективной методикой диагностики метастатически измененных ЛУ шеи, чем КТ (УЗИ: чувствительность – 71 %, специфичность – 87 %; КТ: 32 и 96 % соответственно) [11]. В другой сравнительной работе, в которой у 62 пациентов были исследованы 209 ЛУ шеи (102 ЛУ с наличием метастазов и 107 – без метастазов), получены аналогичные результаты. Чувствительность УЗИ в В-режиме составила 69 %; УЗИ в В-режиме в сочетании с доплерографией – 74 %; а чувствительность КТ – 68 %. Специфичность УЗИ в указанных режимах соответствовала 90 и 96 %, а специфичность КТ – 82 % [15].

Таким образом, комплексное ультразвуковое исследование может служить эффективным методом диагностики метастатического поражения шейных ЛУ.

Точность УЗИ в диагностике метастазов в ЛУ шеи возросла после внедрения в практику эластометрии

и эластографии (табл. 2). Хотя методика эластографии была впервые описана J. Ophig и соавт. в начале 90-х годов XX столетия [16], в клинической практике она начала использоваться лишь в 2010 г. и является относительно новой и недостаточно изученной. Так, к концу 2011 г. в научной медицинской литературе было опубликовано лишь 4 исследования ценности эластометрии и эластографии в диагностике регионарных метастазов при злокачественных опухолях головы и шеи [17–20]. Несмотря на это, на сегодняшний день разработана система оценки результатов эластографии ЛУ шеи, согласно которой выделяют четыре степени жесткости узлов – мягкие, умеренно мягкие, умеренно жесткие и жесткие (табл. 3). Эта система в комплексе с другими ультразвуковыми критериями позволяет судить о характере изменений ЛУ шеи (рис. 1, 2).

Эластография представляет собой метод дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформаций, получаемых с помощью ультразвуковых диагностических сканеров или магнитно-резонансных томографов, а эластометрия – метод измерения численного значения скорости распространения поперечной волны в ткани (количественный анализ жесткостных свойств тканей) [21]. Информативность указанных методик обусловлена тем,

**Таблица 2.** Показатели чувствительности и специфичности УЗИ в диагностике метастазов в ЛУ шеи с учетом эластометрии и эластографии

Исследование	Режим УЗИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
F. Alam и соавт., 2008 [17]*	УЗИ в В-режиме (стандартное)	98	59	84
	УЗИ в режиме эластометрии и эластографии	83	100	89
	Комбинированная оценка	92	94	93
R. Tan и соавт., 2010 [20]	УЗИ в В-режиме (стандартное)	88,6 (62/70 ЛУ)	46,6(27/58 ЛУ)	69,5 (89/128 ЛУ)
	УЗИ в режиме эластометрии и эластографии	92,8 (65/70 ЛУ)	53,4(31/58 ЛУ)	75,0 (96/128 ЛУ)
K.S. Bhatia и соавт., 2010 [18]**	УЗИ в режиме эластометрии и эластографии	62,2–73,0–59,5	83,8–73,0–67,6	73,0–73,0–47,0
M. Sumi и соавт., 2001 [15]	УЗИ в В-режиме (стандартное)	70,97	97,50	85,92
	УЗИ в режиме эластометрии и эластографии	83,87	82,50	83,10
	Комбинированная оценка	90,32	80,00	84,51
A. Lyshchik и соавт., 2007 [19]	УЗИ в режиме эластометрии и эластографии	85	98	92
D.K. Teng и соавт., 2012 [24]***	УЗИ в режиме эластометрии и эластографии	98,10	64,90	84,30
Y.J. Choi и соавт., 2013 [25]	УЗИ в режиме эластометрии и эластографии	91	97	94

\*Исследованы 85 ЛУ.

\*\*Исследование всех ЛУ выполнялось тремя специалистами.

\*\*\*Разнородные опухоли, которые, помимо плоскоклеточного рака головы и шеи и рака щитовидной железы, включали также лимфому, рак легкого, аденокарциному.

Таблица 3. Система оценки результатов эластографии ЛУ шеи [18]

Эластографический показатель	Интерпретация	Внешний вид ЛУ при эластографии
ES 1	Мягкий ЛУ	Преобладает фиолетовый, зеленый или желтый цвет, при этом красный цвет занимает не более 10 % площади ЛУ. Жесткость ЛУ не отличается от жесткости мягких тканей
ES 2	Умеренно мягкий ЛУ	Преобладает желтый или зеленый цвет, площадь красных зон составляет от 10 до 50 % площади ЛУ. Жесткость ЛУ частично отличается от таковой у прилежащих тканей, в связи с чем отмечается нечеткая граница между тканью ЛУ и прилежащими тканями
ES 3	Умеренно жесткий ЛУ	Преобладает красный цвет, при этом площадь желтых и зеленых зон составляет от 10 до 50 %. Жесткость ЛУ частично отличается от таковой у прилежащих тканей, в связи с чем отмечается нечеткая граница между тканью ЛУ и прилежащими тканями
ES 4	Жесткий ЛУ	Преобладает красный цвет, при этом площадь желтых и зеленых зон не превышает 10 %. ЛУ имеет четкую границу

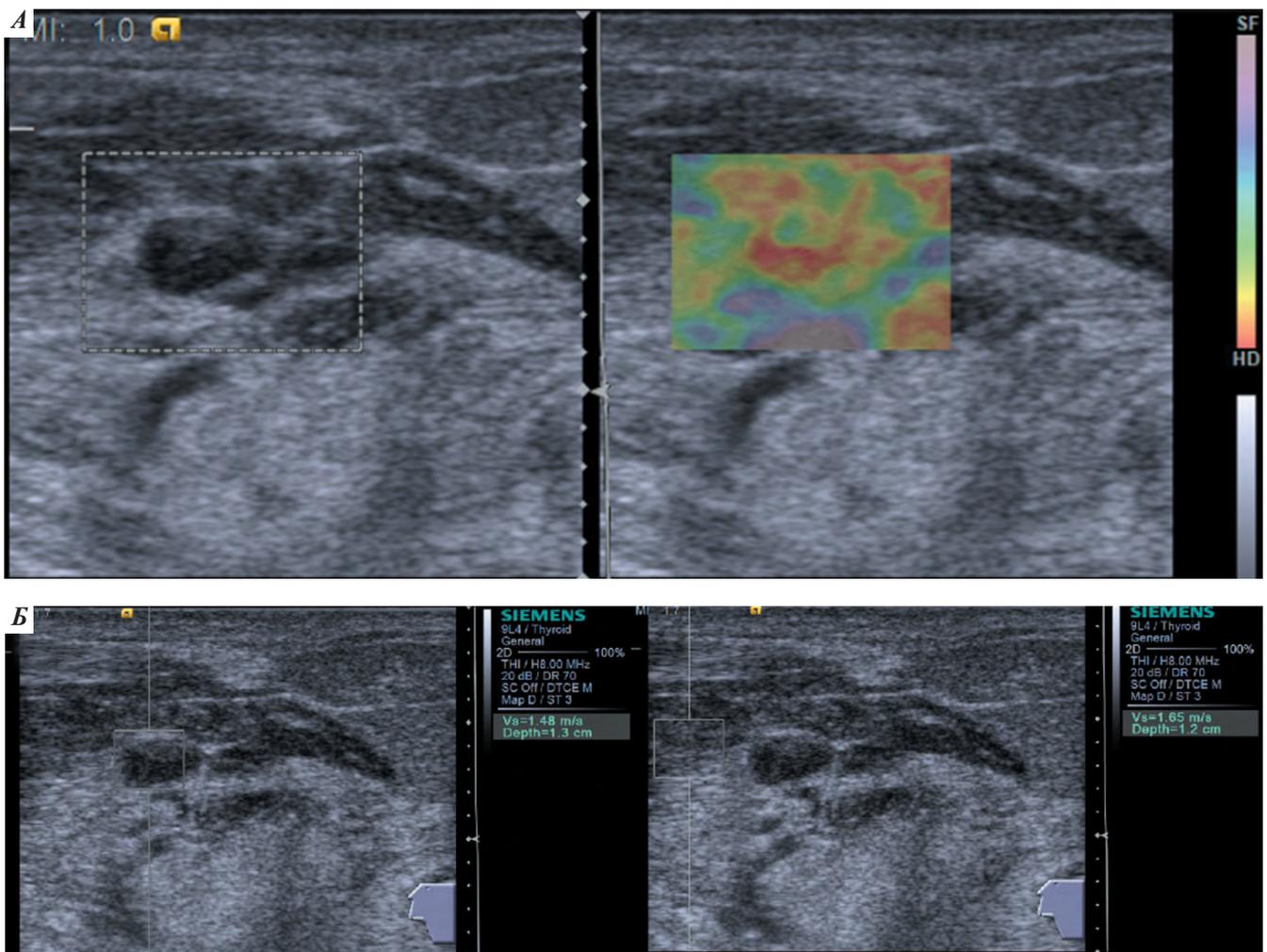
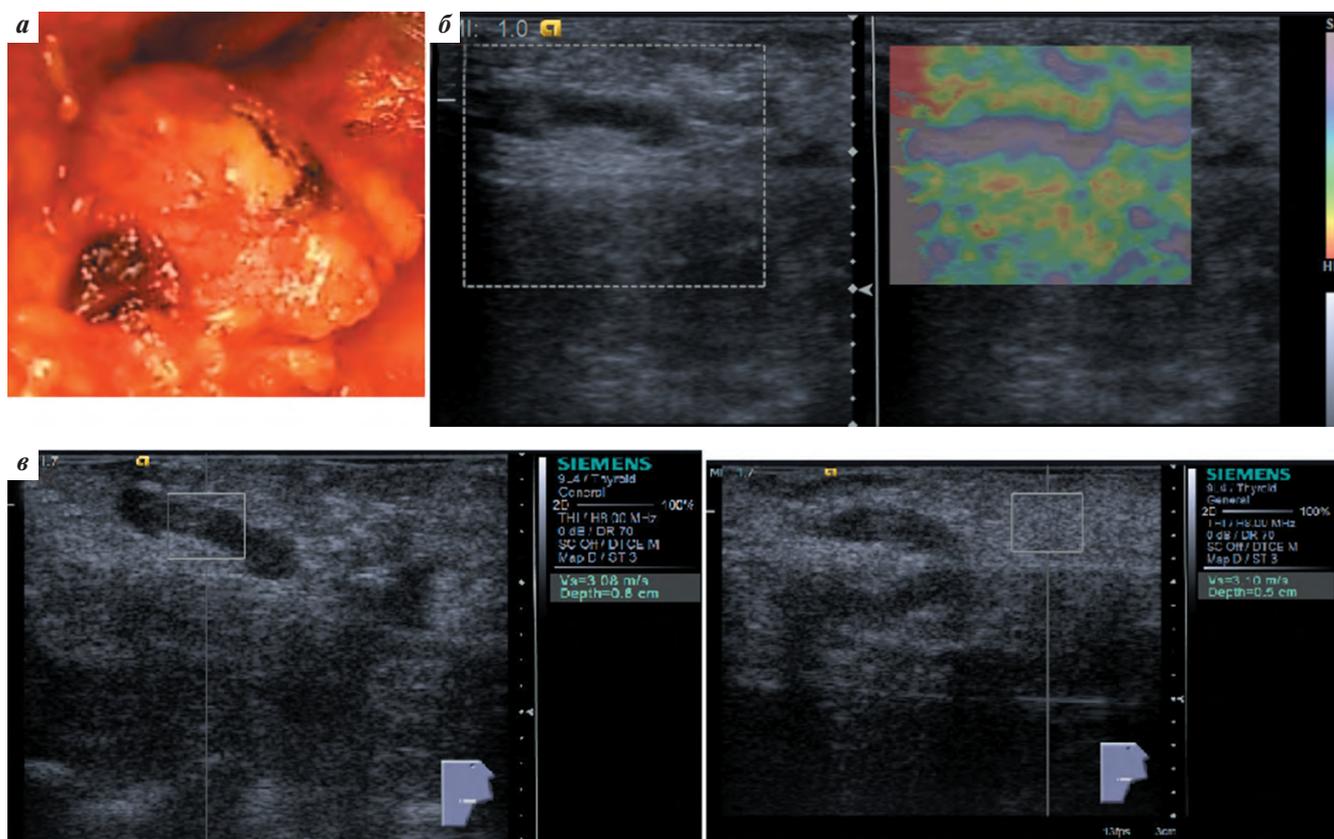


Рис. 1. А – ЛУ в подчелюстной области при плоскоклеточном раке дна полости рта в В-режиме и режиме эластографии. Присутствуют преимущественно зеленые и фиолетовые зоны (> 50 %), таким образом, ЛУ можно рассматривать как умеренно мягкий. Б – ЛУ в режиме эластометрии. Скорость распространения ультразвуковой волны через ЛУ практически идентична скорости распространения звуковой волны в мягких тканях (1,48 м/с против 1,65 м/с), что также свидетельствует об относительной мягкости ЛУ; таким образом, ЛУ можно рассматривать как гиперплазированный



**Рис. 2.** Макропрепарат (удаленный ЛУ в составе клетчатки подчелюстной области) (а) и исследование удаленного ЛУ в режиме эластографии (б) и эластометрии (в). Эластографический показатель соответствует ES 1. Скорость распространения ультразвуковой волны в ткани ЛУ (3,08 м/с) не превышает таковую в прилежащих тканях (3,10 м/с). Согласно результатам УЗИ ЛУ был расценен как гиперплазированный, что подтвердилось при гистологическом исследовании

что большинство злокачественных образований, как правило, имеют более жесткую структуру, чем окружающие ткани и доброкачественные опухоли [22, 23].

### Выводы

Хотя эластометрия и эластография являются многообещающими методами дифференциальной

диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний, остается ряд неизученных аспектов. Необходимы дополнительные исследования для повышения уровня знаний о параметрах УЗИ с использованием данных методик и стандартизации клинического применения этого вида исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). Под ред.: А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. [Malignant tumors in Russia in 2012 (morbidity and fatality). By eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2014. (In Russ.)].
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2001. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2001. (In Russ.)].
4. Поддубная И.В. Онкология: справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 162–3. [Poddubnaya I.V. Oncology: practical physician's reference book. Moscow: MEDpress-inform, 2009. Pp. 162–3. (In Russ.)].
5. Snow G.B., Patel P., Leemans C.R., Tiwari R. Management of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 1992;249(4):187–94.
6. Абузарова Г.Р., Алексеев Б.Я., Антипов В.А. и др. Онкология: клинические рекомендации. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. 2-е изд., испр. и доп. М., 2009. С. 154. [Abuzarova G.R., Alexeev B.Ya., Antipov V.A. et al. Oncology: clinical recommendations. By eds.: V.I. Chissov, S.L. Dar'yalova. 2<sup>nd</sup> revised and enlarged edition. Moscow, 2009. P. 154. (In Russ.)].
7. Woolgar J.A., Triantafyllou A., Lewis J.S. Jr et al. Prognostic biological features in neck dissection specimens. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270(5):1581–92.
8. Som P.M. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. Am J Roentgenol 1992;158(5):961–9.
9. Чиссов В.И., Трофимова Е.Ю. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов в онкологии. М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2003. 112 с. [Chissov V.I., Trofimova E.Yu. Ultrasonic examination of lymphatic nodes in oncology. Moscow: STROM Firm LLC, 2003. 112 p. (In Russ.)].

10. Аллахвердиева Г.Ф., Синюкова Г.Т., Шолохов В.Н., Романов И.С. Возможности комплексного ультразвукового исследования в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов шеи. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2005;(1):18–22. [Allakhverdieva G.F., Sinyukova G.T., Sholokhov V.N., Romanov I.S. Potentials of the comprehensive ultrasonic examination in the diagnosis of the metastatic lesion of neck lymphatic nodes. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasonic and Functional Diagnostics 2005;(1):18–22. (In Russ.)].
11. Jank S., Robatscher P., Emshoff R. et al. The diagnostic value of ultrasonography to detect occult lymph node involvement at different levels in patients with squamous cell carcinoma in the maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32(1):39–42.
12. Eichhorn T., Schwerk W., Schroeder H.G. High resolution real time sonography in tumors of the soft tissues of the neck. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1985;64(10):506–12.
13. Gritzmann N., Czembrik H., Hajek P. et al. Sonography in cervical lymph node metastases. *Radiologe* 1987;27(3):118–22.
14. Heppt W., Haels J., Lenarz T. et al. Detection and assessment of cervical lymph node metastases in head-neck tumors. A comparison of methods. *Laringorhinootologie* 1989;68(6):327–32.
15. Sumi M., Ohki M., Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(4):1019–24.
16. Ophir J., Céspedes I., Ponnekanti H. et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity in biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13(2):111–34.
17. Alam F., Naito K., Horiguchi J. et al. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(2):604–10.
18. Bhatia K.S., Cho C.C., Yuen Y.H. et al. Real-time qualitative ultrasound elastography of cervical lymph nodes in routine clinical practice: interobserver agreement and correlation with malignancy. *Ultrasound Med Biol* 2010;36(12):1990–7.
19. Lyschik A., Higashi T., Asato R. et al. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography – initial experience. *Radiology* 2007;243(1):258–67.
20. Tan R., Xiao Y., He Q. Ultrasound elastography: Its potential role in assessment of cervical lymphadenopathy. *Acad Radiol* 2010;17(7):849–55.
21. Бердников С.Н., Шолохов В.Н., Патютко Ю.И. и др. Эластометрия и эластография в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака. *Анналы хирургической гепатологии* 2013;(1):63–9. [Berdnikov S.N., Sholokhov V.N., Patyutko Yu.I. et al. Elastometry and elastography in the differential diagnostics of the hepatocellular carcinoma. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology* 2013;(1):63–9. (In Russ.)].
22. Бердников С.Н., Шолохов В.Н., Патютко Ю.И. и др. Сравнительный анализ данных эластографии и эластометрии объемных образований печени с данными, полученными при исследовании удаленного макропрепарата. *Анналы хирургической гепатологии* 2013;(3):54–61. [Berdnikov S.N., Sholokhov V.N., Patyutko Yu.I. et al. Comparative analysis of the elastography and elastometry data of mass liver lesions with data, obtained at the examination of the extracted gross specimen. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology* 2013;(3):54–61. (In Russ.)].
23. Бердников С.Н., Шолохов В.Н., Патютко Ю.И. и др. Эластометрия и эластография в дифференциальной диагностике гиперэхогенных образований печени. *Анналы хирургической гепатологии* 2014;(3):40–6. [Berdnikov S.N., Sholokhov V.N., Patyutko Yu.I. et al. Elastometry and elastography in the differential diagnostics of liver hyperechoic formations. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology* 2014;(3):40–6. (In Russ.)].
24. Teng D.K., Wang H., Lin Y.Q. et al. Value of ultrasound elastography in assessment of enlarged cervical lymph nodes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(5):2081–5.
25. Choi Y.J., Lee J.H., Lim H.K. et al. Quantitative shear wave elastography in the evaluation of metastatic cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2013;39(6):935–40.

# Нутритивная поддержка у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны

А.М. Мудунов, Д.Б. Удинцов

Отдел опухолей головы и шеи, хирургическое отделение опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей  
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Дмитрий Борисович Удинцов drudintsov@mail.ru

До половины всех больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны начинают лечение в состоянии нутритивной недостаточности, являющейся следствием основного заболевания. Основными причинами потери массы тела при опухолях орофарингеальной зоны являются болевой синдром и дисфагия различной этиологии, ведущие к недоеданию и обезвоживанию, а также интоксикация, вызванная распадом опухоли и ее инфицированием. В результате происходит нарушение обменных процессов, что ухудшает общее состояние пациентов. В ходе дальнейшей противоопухолевой терапии проявления нутритивной недостаточности только усугубляются, что обусловлено высокой токсичностью химиолучевой терапии и травматичностью оперативных вмешательств.

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

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-39-42

## Nutritional support in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area

A.M. Mudunov, D.B. Udintsov

Head and Neck Tumor Department, Surgery Division for Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Up to half of all patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area start their treatment when they have malnutrition that results from the primary disease. The main causes of weight loss in oropharyngeal tumors are pain syndrome and dysphagia of various etiologies, which lead to malnutrition and dehydration, as well as intoxication caused by tumor lysis and contamination. This results in impaired metabolic processes, worsening the general condition of patients. During further antitumor therapy, the manifestations of malnutrition are only aggravated, which is due to the high toxicity of chemoradiation therapy and the traumaticity of surgical interventions.

**Key words:** squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area, nutritional support, enteral nutrition, body mass index

До половины всех больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны начинают лечение в состоянии нутритивной недостаточности, являющейся следствием основного заболевания. Основными причинами потери массы тела при опухолях орофарингеальной зоны являются болевой синдром и дисфагия различной этиологии, ведущие к недоеданию и обезвоживанию, а также интоксикация, вызванная распадом опухоли и ее инфицированием. В результате происходит нарушение обменных процессов, что ухудшает общее состояние пациентов. В ходе дальнейшей противоопухолевой терапии проявления нутритивной недостаточности только усугубляются, что обусловлено высокой токсичностью химиолучевого лечения и травматичностью оперативных вмешательств.

По данным ряда иностранных авторов, от момента верификации диагноза до начала лечения 52 % пациентов, как правило, теряют не менее 5 % массы тела.

В случае проведения консервативной терапии проявления нутритивной недостаточности усугубляются и снижение индекса массы тела (ИМТ) регистрируется уже в 88,5 % случаев [1–3]. Как видно на рис. 1, выраженность потери ИМТ определяется методом лечения и его агрессивностью [4].

При проведении химиотерапии это обусловлено ее системным воздействием и развитием таких осложнений III–IV степени, как стоматит, тошнота, рвота и диарея. Частота данных осложнений колеблется от 3 до 11 % [5]. Более токсичным воздействием характеризуются лучевая и химиолучевая терапия. Так, при проведении лучевой терапии осложнения III–IV степени в виде мукозитов и дерматитов наблюдаются в 16,4 и 7,1 % случаев соответственно [6]. А при проведении конкурентной химиолучевой терапии с препаратами платины мукозиты развиваются у 38 % пациентов, ксеростомия с потерей вкуса наблюдается

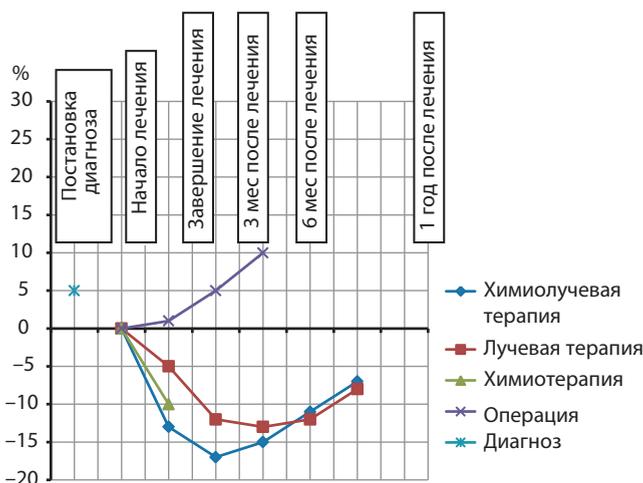


Рис. 1. Корреляция снижения ИМТ с противоопухолевой терапией

у 3,8 % больных, а тошнота и рвота — у 10,8 % [6]. Таким образом, в ходе консервативного лечения плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны прослеживается достоверная корреляция между частотой развития осложнений и снижением ИМТ. При этом необходимо отметить, что даже после завершения лечения пациентам требуется длительный период реабилитации (до 1 года) для восстановления исходного качества жизни (см. рис. 1).

В настоящее время основными показаниями для начала коррекции нутритивной недостаточности являются снижение массы тела пациента на 5 % и более в течение 1 мес или снижение ИМТ (по Кетле) менее 20 кг/м<sup>2</sup>.

Виды нутритивной поддержки можно разделить на 2 группы по способу доставки питательных веществ: парентеральное и энтеральное питание. Парентеральное питание имеет достаточно небольшой спектр показаний, а именно — поражение органов и систем, участвующих непосредственно в переваривании и всасывании нутриентов. Энтеральное питание является более физиологичным и применяется при затруднении или нарушении акта глотания. В свою очередь, энтеральная нутритивная поддержка может осуществляться через назогастральный зонд, гастростому и естественным путем — методом сиппинга. Под сиппингом подразумевают пероральный прием мелкими глотками специализированных смесей, содержащих максимальное количество питательных веществ в минимальном объеме. Данная методика приемлема у пациентов с затрудненным, но не нарушенным актом глотания. При более выраженных изменениях, носящих временный характер и связанных с нарушением акта глотания вследствие операционной травмы или лучевых реакций III–IV степени, осуществляется зондовое питание. Наложение гастростомы показано в тех случаях, когда постановка зонда техни-

чески невозможна либо отсутствует надежда на восстановление акта глотания [7, 8].

Выбор методики нутритивной поддержки должен быть научно обоснован, иначе можно не добиться искомого результата, а в ряде случаев — даже получить серьезные осложнения, что особенно актуально при наложении гастростомы. Так, помимо осложнений, развивающихся непосредственно при наложении гастростомы, таких как кровотечение, раневая инфекция, формирование свищевых ходов, отсутствие герметичности гастростомы, ее длительное ношение может приводить к развитию стойкой дисфагии и стенозу пищевода. В ряде европейских исследований отмечено, что частота развития стойкой дисфагии III–IV степени в течение 6 мес после завершения лечения составляет 25–30 %, а медиана ношения гастростомы — 21–28 нед (рис. 2). При этом в 23 % случаев для разрешения стеноза потребовалось бужирование пищевода. В тех случаях, когда для нутритивной поддержки питание осуществлялось через назогастральный зонд, стойкая дисфагия наблюдалась только в 8 % случаев при медиане ношения зонда 8 нед (см. рис. 2) [9, 10].

Необходимо отметить, что проблема коррекции нутритивной недостаточности не является надуманной, так как снижение ИМТ, хотя и опосредованно, но влияет на отдаленные результаты лечения [11]. В исследовании M. Bossola доказано, что ранняя нутритивная поддержка при проведении химиолучевой терапии снижает частоту вынужденных перерывов в лечении в 2 раза — с 64 до 30 %, а это принципиально для этой категории больных, так как имеются достоверные данные о корреляции общей 3-летней выживаемости и сроков проведения лучевой терапии. Так, отмечается снижение общей 3-летней выживаемости с 87 % у пациентов, получивших непрерывный курс лучевой терапии, до 51 % при вынужденных перерывах в лечении более 10 дней [12].

Аналогичные результаты были получены J.A. Langius и соавт. при проведении масштабного клинического исследования, в которое были включены более 1000 пациентов. По их данным, общая 5-летняя выживаемость в группе больных без нутритивной недостаточности до и во время лечения равнялась 71 %; в тех случаях, когда потеря массы тела составляла от 5 до 10 %, общая 5-летняя выживаемость снижалась до 59 %, а при значительной потере (более 10 %) массы тела — не превышала 42 % (рис. 3) [13].

При анализе 5-летней безрецидивной выживаемости столь больших различий не выявлено, однако они присутствуют и их можно назвать достоверными. Так, в группе больных с умеренной потерей массы тела 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 89 % против 82 % у пациентов с выраженным дефицитом массы тела (рис. 4) [13].



Рис. 2. Сравнительная характеристика отдаленных осложнений при питании через гастростома и назогастральный зонд

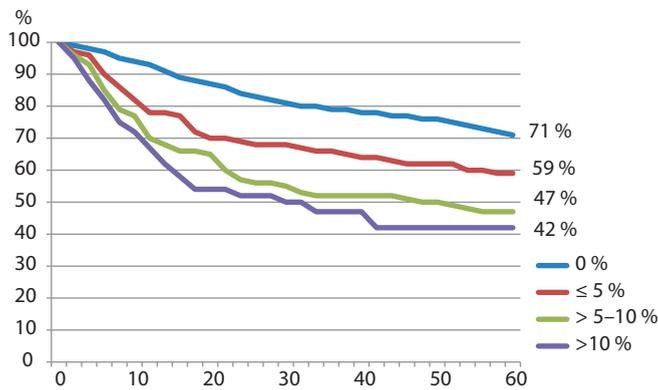


Рис. 3. Общая 5-летняя выживаемость в зависимости от степени потери массы тела до начала лечения (p < 0,001)

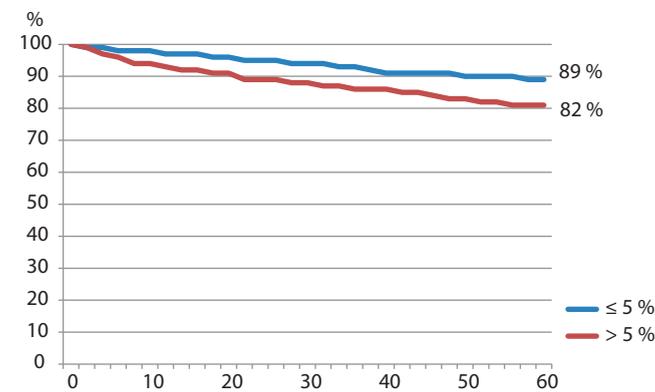


Рис. 4. Безрецидивная 5-летняя выживаемость в зависимости от степени потери массы тела во время лечения (p < 0,001)

При оценке влияния нутритивной поддержки на результаты хирургического лечения отмечается сходная тенденция. Так, по данным голландских ученых, частота послеоперационных осложнений возрастает с 22 % у нормально питающихся пациентов до 56 % у больных со сниженным ИМТ [14]. Сходные показатели были представлены D.A. de Luis и соавт.: местные осложнения не были зафиксированы в группе больных, получавших нутритивную поддержку, а в контрольной группе они составили 20,8 %. В свою очередь, развитие послеоперационных осложнений достоверно снижает онкологический прогноз [15]. Так, по данным В.З. Доброхотовой, у больных без развития послеоперационных осложнений общая 10-летняя выживаемость составляет 42 % с медианой 83 мес, а при наличии осложнений – только 23 % с медианой 32 мес [16].

Из вышесказанного следует, что нутритивная поддержка является неотъемлемым компонентом терапии плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны, позволяющим не только улучшить качество жизни пациентов, но и добиться оптимальных результатов лечения. Таким образом, нутритивная поддержка показана:

- пациентам до начала противоопухолевой терапии (хирургического и/или химиолучевого лечения);
- как поддерживающая терапия в процессе консервативного лечения, а также в до- и послеоперационный период;
- после завершения лечения для скорейшего восстановления качества жизни пациентов.

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

1. Langius J.A., Doornaert P., Spreeuwenberg M.D. et al. Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 2010;97(1):80–5.
2. Matthews T.W., Lampe H.B., Dragos K. Nutritional status in head and neck cancer patients. *J Otolaryngol* 1995;24(2):87–91.
3. Unsal D., Menten B., Akmansu M. et al. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am J Clin Oncol* 2006;29(2):183–8.
4. Couch M.E., Dittus K., Toth M.J. et al. Cancer cachexia update in head and neck cancer: Definitions and diagnostic features. *Head Neck* 2015;37(4):594–604.
5. Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C. et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695–704.
6. Wendt T.G., Grabenbauer G.G., Rodel C.M. et al. Simultaneous radiochemotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1318–24.
7. Луфт В.М., Луфт А.В. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия. *Вестник интенсивной терапии* 2008;(2):43–50. [Luft V.M., Luft A.V. Nutritional support of oncologic patients: possibilities and contradictions. *Vestnik intensivnoy terapii = Herald of the Intensive Therapy* 2008;(2):43–50. (In Russ.)].
8. Практические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии. Доступно по ссылке: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2-09.pdf>. [Practical recommendations on the nutritive support at chemical and/or radial therapy. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2-09.pdf>. (In Russ.)].
9. Mekhail T.M., Adelstein D.J., Rybicki L.A. et al. Nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer* 2001;91(9):1785–90.
10. Corry J., Poon W., McPhee N. et al. Prospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy tubes versus nasogastric tubes for enteral feeding in patients with head and neck cancer undergoing (chemo)radiation. *Head Neck* 2009;31(7):867–76.
11. Langius J.A., Zandbergen M.C., Eerenstein S.E. et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo) radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr* 2013;32(5):671–8.
12. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. *Nutrients* 2015;7(1):265–76.
13. Langius J.A., Bakker S., Rietveld D. H. et al. Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *Br J Cancer* 2013;109(5):1093–9.
14. van Bokhorst-de van der Schueren M.A., van Leeuwen P.A., Sauerwein H.P. et al. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997;19(5):419–25.
15. de Luis D.A., Aller R., Izaola O. et al. Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(11):1126–9.
16. Доброхотова В.З. Анализ осложнений реконструктивных операций при злокачественных опухолях полости рта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. [Dobrohotova V.Z. Analysis of complications of reconstructive operations at malignant tumors of the mouth cavity. Thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 2006 (In Russ.)].

## Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта

И.М. Гельфанд, И.С. Романов, Д.Б. Удинцов

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

В данной работе мы проанализировали результаты лечения рака слизистой оболочки полости рта с распространенностью опухолевого процесса T1N0M0. Наилучшие показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости (96,6 и 92,3 % соответственно) зарегистрированы в группе комбинированной терапии (сочетание хирургического и лучевого методов). В группе только хирургического лечения данные показатели оказались ниже и составили 79,2 и 68,7 % соответственно. Самые низкие результаты общей и безрецидивной 5-летней выживаемости отмечены у пациентов, получавших консервативное лечение, — 81,8 и 45,5 % соответственно.

**Ключевые слова:** рак слизистой оболочки полости рта, комбинированное лечение, метастазирование

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-43-45

### Treatment policy for localized oral cancer

I.M. Gel'fand, I.S. Romanov, D.B. Udintsov

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

This paper analyzes the results of treatment for disseminated oral cancer (T1N0M0). The combined (surgery and radiotherapy) treatment group demonstrated the best 5-year overall and relapse-free survival rates (96.6 and 92.3 %, respectively). In the surgery group only, these rates were lower, amounting to 79.2 and 68.7 %, respectively. The medical therapy group was noted to have the lowest 5-year overall and relapse-free survival rates (81.8 and 45.5 %, respectively).

**Key words:** oral cancer, combined treatment, metastases

### Введение

В России плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта ежегодно заболевают более 11 тыс. человек, а смертность на первом году от момента постановки диагноза остается неизменной последнее 10-летие и составляет около 45 %. Случаи выявления заболевания на ранних стадиях очень редки, их доля — около 36 % [1]. Характерным признаком рака слизистой оболочки полости рта является высокая частота регионарного метастазирования, достигающая 70 % [2]. По данным различных авторов, метастазами в первую очередь поражаются лимфатические узлы (ЛУ) I и II уровней (по Robbins); частота скрытого метастазирования в ЛУ I уровня составляет 20 %, II уровня — 17 %. ЛУ III–V уровней поражаются значительно реже [3–5].

В настоящее время проблема тактики лечения локализованных опухолей слизистой оболочки полости рта остается актуальной. Отечественные авторы рекомендуют начинать терапию с лучевого воздействия на опухоль в комбинации с дистанционной и внутри-

тканевой гамма-терапией, приводя результаты 5-летней безрецидивной выживаемости от 40 до 80 % пациентов [6, 7]. Рекомендации Общенациональной клинической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) предлагают возможность выбора между радикальной лучевой терапией и хирургическим лечением [8, 9]. Но необходимо отметить, что при оперативном вмешательстве также рекомендуется проведение профилактической лимфодиссекции или биопсии сигнального ЛУ, а в случае выявления неблагоприятных факторов прогноза, полученных на основании морфологического исследования послеоперационного материала, — назначение послеоперационной лучевой или химиолучевой терапии [8, 9]. Таким образом, проблема лечения локализованных форм плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта остается актуальной и требует определения четких показаний для проведения того или иного вида терапии.



Рис. 1. Локализация первичного очага

### Материалы и методы

В исследование включены 85 пациентов в возрасте от 21 до 85 лет с распространенностью опухолевого процесса T1, наблюдавшихся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1981 по 2014 г. Среднее время наблюдения за больными составило  $59,8 \pm 57,9$  мес. Всем пациентам диагноз рака слизистой оболочки полости рта был поставлен впервые. В ходе обследования (клинически) ни у одного больного не было выявлено регионарных метастазов. Рак языка диагностирован у 62,4 % ( $n = 53$ ) пациентов, а поражение других отделов полости рта – у 37,4 % ( $n = 32$ ) (рис. 1).

Хирургическое вмешательство как самостоятельный метод лечения проведено 34 (40 %) пациентам, комбинированное – 40 (47 %), а консервативное – 11 (12,9 %) больным. При комбинированной терапии всем пациентам выполняли оперативное вмешательство в сочетании с лучевым воздействием до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 50–70 Гр. При консервативном лечении назначали лучевую терапию в самостоятельном варианте до СОД 60–70 Гр. Профилактическая лимфодиссекция была выполнена более чем половине пациентов (52,7 %), при этом частота выявления скрытого метастазирования составила 4 % ( $n = 3$ ).

### Результаты

Анализ отдаленных результатов показал преимущество комбинированной терапии над хирургическим и лучевым лечением. Так, частота возникновения рецидивов и регионарных метастазов составила 7,5 % в группе комбинированного лечения, что в 11



Рис. 2. Смертность пациентов в зависимости от вида проведенного лечения

раз ниже аналогичного показателя в группе пациентов, получавших только лучевую терапию (81,8 %). В случае проведения только хирургического вмешательства прогрессирование отмечено у 23,5 % пациентов (см. таблицу).

За весь период наблюдения в разные сроки от момента завершения лечения от прогрессирования умерли 14 (16,7 %) больных, при этом половина из них получали только консервативное лечение. Таким образом, максимальная смертность от основного заболевания отмечена в группе лучевой терапии (63,6 %), а минимальная – в группе комбинированного лечения (2,5 %) (рис. 2).

Анализ результатов лечения показал, что оптимальные показатели достигнуты в группе пациентов, получивших комбинированную терапию. Так, достоверно лучшие результаты общей 5-летней выживаемости отмечены в группе больных, получивших комбинированное лечение, – 96,6 %, в группах хирургической и лучевой терапии – 79,2 и 81,8 % соответственно (рис. 3).

При анализе безрецидивной выживаемости отмечена сходная тенденция (рис. 4): в группе комбинированной терапии 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 92,3 %, а в группе лучевого лечения в монорежиме – только 68,7 %.

### Выводы

Проанализировав полученные результаты, мы пришли к выводу, что комбинированное лечение локализованных форм плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта достоверно улучшает показатели выживаемости и снижает частоту прогрессирования.

Частота прогрессирования заболевания в зависимости от проведенного лечения ( $p < 0,05$ )

Вид лечения	Число пациентов, n	Рецидив	Регионарные метастазы	Прогрессирование
Хирургическое	34	3 (8,8 %)	5 (14,7 %)	8 (23,5 %)
Комбинированное	40	1 (2,5 %)	2 (5,0 %)	3 (7,5 %)
Лучевое	11	8 (72,7 %)	1 (9,1 %)	9 (81,8 %)

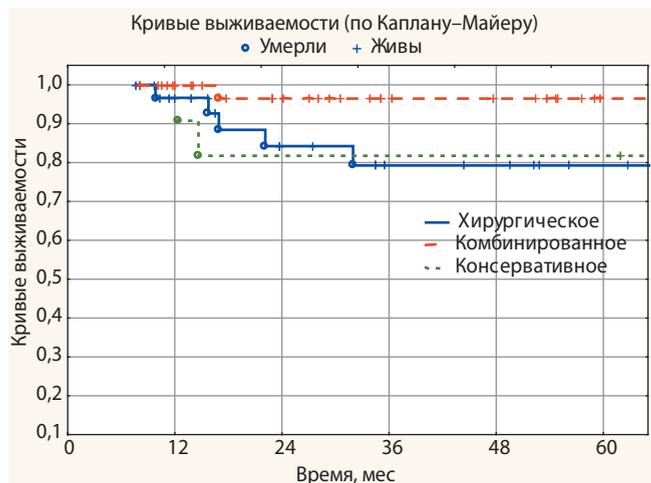


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от вида лечения ( $p < 0,05$ )

Таким образом, даже при минимальной распространенности опухолевого процесса, соответствующей символу T1, необходимо проведение как хирургического вмешательства, так и лучевой терапии. Приме-

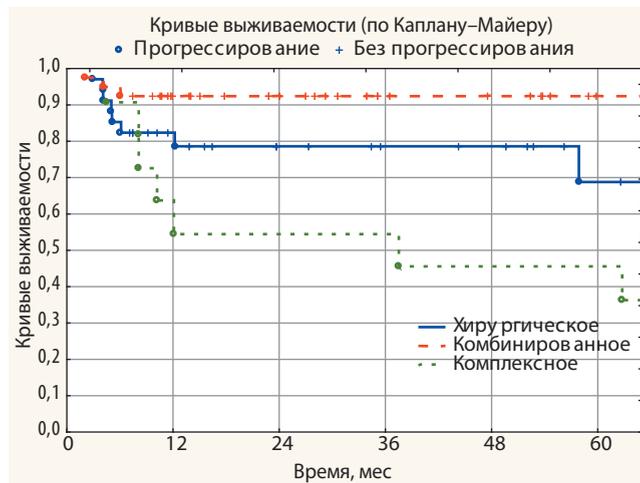


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от вида лечения ( $p < 0,05$ )

нение консервативной терапии недопустимо, так как при данном виде лечения общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость снижается с 96,6 до 81,8 % и с 92,3 до 68,7 % соответственно.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. 226 с. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. By eds.: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow, 2014. 226 p. (In Russ.)].
2. Любаев В.Л. О тактике хирургического воздействия на регионарных зонах при местнораспространенном раке слизистой оболочки полости рта без регионарных метастазов. В сб.: Опухоли головы и шеи. Вып. 8. М., 1987. С. 114–7. [Lubaev V.L. On the surgical tactics at regional zones at the local cancer of the mucous membrane of the mouth cavity without regional metastases. In: Head and neck tumors. Ed. 8. Moscow, 1987. Pp. 114–7. (In Russ.)].
3. DiNardo L.J. Lymphatics of the submandibular space: an anatomic, clinical, and pathologic study with applications to floor-of-mouth carcinoma. Laryngoscope 1998;108(2):206–14.
4. Shah J.P., Candela F.C., Poddar A.K. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. Cancer 1990;66(1):109–13.
5. Романов И.С., Яковлева Л.П., Удинцов Д.Б. и др. Особенности регионарного метастазирования плоскоклеточного рака полости рта, выявляемого при профилактических лимфодиссекциях. Стоматология 2012;(6):52–4. [Romanov I.S., Yakovleva L.P., Udintsov D.B. et al. Peculiarities of the regional metastasis of the epidermoid cancer of the mouth cavity, revealed at prophylactic lymphodissections. Stomatologiya = Dentistry 2012;(6):52–4. (In Russ.)].
6. Чистякова С.С. Онкология для практикующих врачей. Учеб. пособие. М.: Товарищество научных изданий КМК; Авторская Академия, 2009. 634 с. [Chistyakova S.S. Oncology for practicing physicians. Manual. Moscow: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK; Avtorskaya Akademiya, 2009. 634 p. (In Russ.)].
7. Гарбузов М.И. Лучевая терапия первичных злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1982. 47 с. [Garbuzov M.I. Radial therapy of initial malignant tumors of the mucous membrane of the mouth cavity. Thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 1982. 47 p. (In Russ.)].
8. National Comprehensive Cancer Network USA. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
9. European Society for Medical Oncology. Available at: [http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf).

# Особенности тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией из уменьшенного малотравматичного доступа

А.В. Шабунин<sup>1,2</sup>, Д.Д. Долидзе<sup>1</sup>, С.О. Подвизников<sup>1</sup>, К.В. Мельник<sup>1</sup>, Р.Б. Мумладзе<sup>1</sup>,  
А.В. Варданыян<sup>1</sup>, И.Н. Лебединский<sup>2</sup>, З.А. Багателия<sup>1,2</sup>, Н.Н. Гогитидзе<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»;  
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Контакты: Давид Джонович Долидзе ddolidzed@mail.ru

**Введение.** В 2014 г. в России было зарегистрировано около 10 тыс. пациентов с впервые выявленным раком щитовидной железы (ЩЖ), основная часть которых нуждаются в хирургическом лечении. В настоящее время особые требования предъявляются к качеству оперативного вмешательства, которое определяется радикальностью, минимальным количеством осложнений и хорошим косметическим результатом.

**Материалы и методы.** В данной работе приводятся результаты терапии 76 пациентов с дифференцированными формами карциномы ЩЖ, находившихся для обследования и хирургического лечения в ГКБ им. С.П. Боткина с 2012 по 2015 г. Всем пациентам были выполнены экстрафасциальные вмешательства под эндотрахеальным наркозом в объеме тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией. Операция проводилась с прецизионным подходом из уменьшенного малотравматичного доступа длиной 4–5 см, выполненного на передней поверхности шеи без пересечения предгортанных мышц. Для профилактики пареза гортани проводили идентификацию гортанных нервов с использованием увеличительных приборов и, в ряде случаев, нейромииографа. Для предотвращения развития гипопаратиреоза выделяли околощитовидные железы. Для этого применяли «стресс-тест» и методику фотодинамической визуализации околощитовидных желез с использованием фотосенсибилизатора 5-аминолевулиновой кислоты и источника синего света, а также установку для локальной спектроскопии.

**Результаты.** В послеоперационном периоде были зафиксированы 3 (3,9 %) осложнения в виде транзиторного гипопаратиреоза. Во всех случаях был достигнут необходимый объем операции. Осложнений в виде парезов и параличей гортани зафиксировано не было. По шкале POSAS (Patient and observer scar assessment scale) косметический результат вмешательства у 68 (89,5 %) пациентов оценен как «отличный», а у 8 (10,5 %) – «хороший».

**Заключение.** Таким образом, выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией из малотравматичного хирургического доступа с использованием предложенных методических подходов позволяет достичь нужной радикальности оперативного вмешательства, дает возможность избежать развития специфических осложнений со стойкими изменениями и позволяет добиться хорошего функционального и косметического результата.

**Ключевые слова:** хирургия, щитовидная железа, околощитовидная железа, нейромониторинг, фотодинамика, возвратный гортанный нерв, верхний гортанный нерв, малотравматичный доступ, косметический эффект

DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-1-46-53

## Reduced low-traumatic access thyroidectomy with central neck dissection

A.V. Shabunin<sup>1,2</sup>, D.D. Dolidze<sup>1</sup>, S.O. Podvaznikov<sup>1</sup>, K.V. Mel'nik<sup>1</sup>, R.B. Mumladze<sup>1</sup>,  
A.V. Vardanyan<sup>1</sup>, I.N. Lebedinskiy<sup>2</sup>, Z.A. Bagateliya<sup>1,2</sup>, N.N. Gogitidze<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education at the Ministry of Health of Russia;  
2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow, 125993, Russia;

<sup>2</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital Healthcare Department of Moscow; 5<sup>th</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

**Background.** In the year 2014 in Russia there were about 10 thousand patients with newly diagnosed thyroid cancer (TC), the bulk of which need surgical treatment. Currently, special requirements to the quality of surgical intervention, which is determined by the radicalness, minimum number of complications and a good cosmetic result.

**Materials and methods.** In this paper we present the treatment results of 76 patients with differentiated TC, who received surgical treatment at S.P. Botkin City Clinical Hospital in 2012–2015. All patients underwent an extrafascial operation under general anesthesia in volume thyroidectomy with central lymph node dissection. The operation was carried out with reduced low-traumatic approach length 4–5 cm in front of the neck without crossing prelararyngeal muscles. For prophylaxis of laryngeal paresis, visualization and identification laryngeal nerves were performed, with using magnifying devices and neuromyography. To prevent the development of hypoparathyroidism, visualization and preservation of the parathyroid glands was also conducted. To this end, among other measures, a photodynamic method of parathyroid gland visualization using a photosensitizer, a blue light source and local spectroscopy was employed.

**Results.** In the postoperative period, there were 3 (3.9 %) cases of transient hypoparathyroidism. On the scale of intervention POSAS (Patient and observer scar assessment scale) 68 (89.5 %) patient was recognized as a excellent, and 8 (10.5 %) as good.

**Conclusion.** Thus, thyroidectomy and central neck dissection with reduced low-traumatic approach using the suggested methodological approaches gives completeness of our surgical intervention, possibility to avoid the development of permanent specific complications, and better functional and aesthetic results.

**Key words:** surgery, thyroid gland, parathyroid gland, nerve monitoring, photodynamic, recurrent laryngeal nerve, superior laryngeal nerve, low-traumatic access, aesthetic result

## Введение

В 2014 г. в России диагностировано около 10 тыс. впервые выявленных случаев рака щитовидной железы (ЩЖ), что составляет 1,8 % всех новых случаев злокачественных опухолей (0,6 % среди мужчин и 2,8 % среди женщин). С 2004 по 2014 г. по динамике роста показателей заболеваемости в России прирост рака ЩЖ составил 18,47 % [1]. Основным методом лечения больных карциномой ЩЖ является хирургический [2–5]. Операции на данном эндокринном органе всегда отличались сложностью для врача и опасностью для пациента [6]. Особенно трудными являются хирургические вмешательства при раке ЩЖ, поскольку в последнее время (в зависимости от распространенности патологического процесса) все чаще рекомендуется тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией [7–10]. Все это, вместе с особенностью анатомического расположения ЩЖ, определяет высокий риск специфических осложнений, частота которых может достигать 52 % [11]. Среди них можно выделить повреждение нервов (верхнего гортанного – 0,4–3,7 %, возвратного гортанного – 5–9 %) и травматизацию околощитовидных желез (ОЩЖ) (51,9 %) [12–15].

Кроме того, основная категория пациентов с карциномой ЩЖ – это женщины молодого и среднего возраста. При стандартных методиках послеоперационный рубец располагается на видимой части шеи, следовательно, от операционного доступа к ЩЖ и зонам регионарного лимфооттока зависит косметический результат хирургического вмешательства, который, вместе с другими факторами, определяет качество жизни пациентов данной категории [16–20].

В настоящее время активно развиваются минимально инвазивные, эндоскопические и роботические технологии, которые постепенно внедряются и в хирургию ЩЖ в целях улучшения функциональных и эстетических результатов вмешательства [21, 22]. Показания к применению данных методик неуклонно расширяются. Однако их использование пока ограничено. Подобные операции на ЩЖ ставят под сомнение достижение нужного качества оперативного вмешательства, которое определяется сочетанием радикальности, отсутствием осложнений и хорошим косметическим эффектом.

## Материалы и методы

Работа основана на результатах хирургического лечения 76 пациентов с дифференцированными формами рака ЩЖ, находившихся в отделении эндокринной хирургии с 2012 по 2015 г. в ГКБ им. С.П. Боткина. У 73 (96 %) пациентов была диагностирована папиллярная форма, у 3 (4 %) – фолликулярная форма рака ЩЖ. Возраст пациентов варьировал от 19 до 78 лет. Средний возраст составил 52 года у мужчин и 47 лет у женщин. Соотношение по полу 1:10. Процесс распространенностью T1a–2N0M0 зарегистрирован у 39 (51,3 %) больных, T1aN1aM0 – у 3 (3,9 %), T1bN1aM0 – у 8 (10,5 %), T2N1aM0 – у 12 (15,8 %), T3N1aM0 – у 14 (18,4 %).

Всем пациентам после комплексного обследования и коррекции вторичного гиперпаратиреоза на фоне дефицита витамина D под эндотрахеальным наркозом была выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией из уменьшенного малотравматичного доступа.

Во время хирургического вмешательства использовали микрохирургический инструментарий, увеличительные приборы и современную медицинскую аппаратуру: генератор для обработки сосудов, ультразвуковой скальпель, нейрофизиологический комплекс, источник синего света и установку для локальной спектроскопии. Все они применялись на различных этапах проводимых нами хирургических вмешательств.

**Методика операции.** Воротниковый разрез, по возможности минимальный (4–5 см длиной), чаще всего выполняли в типичном месте (рис. 1). Для защиты краев операционной раны от механического и термического воздействия в условиях уменьшенного доступа использовали специальный обклад. После послойного рассечения кожи, подкожно-жировой клетчатки, поверхностной фасции и подкожной мышцы шеи рану по периметру обшивали марлевыми салфетками, окутанными латексными лоскутами (выкроенными из стерильных хирургических перчаток). Обклад устанавливали таким образом, чтобы латексные полоски покрывали кожу и внутреннюю сторону салфеток на 3–4 см от края раны, а наружную – на 1–1,5 см (рис. 2).

Затем кожу вместе с поверхностной фасцией и подкожной мышцей отсепаровывали на расстояние, достаточное для достижения необходимой мобильности



Рис. 1. Этап выполнения хирургического доступа

кожного разреза. Грудино-подъязычные и грудинощитовидные мышцы выделяли из фасциальных футляров и мобилизовывали максимально для обеспечения удовлетворительной подвижности (рис. 3).

Далее начинали освобождение ЩЖ, при этом ткань железы не прошивали. Для уменьшения кровоточивости и профилактики кровотечения, а также

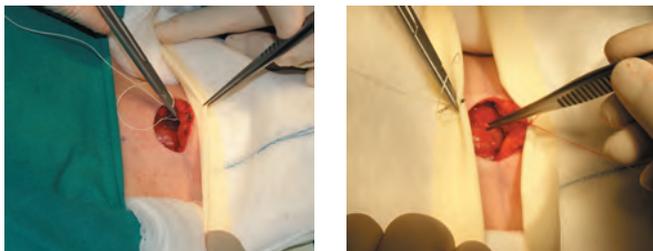


Рис. 2. Этапы фиксации защитного обклада операционной раны



Рис. 3. Этап доступа к ЩЖ без разделения предгортанных мышц

в целях предотвращения распространения гематогенных метастазов все манипуляции на ЩЖ начинали после перевязки и последующего пересечения тиреоидных сосудов.

Для уточнения анатомических ориентиров открывали переднюю поверхность гортани. В стандартных случаях освобождали верхний полюс непораженной доли ЩЖ (рис. 4).

В связи с опасностью повреждения наружной ветви верхнего гортанного нерва (ГН) все сосудистые элементы (артерии, вены и лимфатические сосуды ЩЖ) идентифицировали «на глаз», перевязывали или коагулировали и потом пересекали у тиреоидной капсулы. При наличии пирамидальной доли особое внимание уделяли ее полноценному удалению.

При наличии факторов риска – высокого расположения верхнего полюса и большой пирамидальной доли (рис. 5), что составило 7 (9,2 %) наблюдений, производили визуализацию верхнего ГН с использованием прецизионной техники, увеличительных приборов и нейромонитора.

После мобилизации верхнего полюса ЩЖ переходили к выделению нижнего с раздельной перевязкой, коагуляцией и пересечением основных стволов и ветвей нижних щитовидных сосудов у тиреоидной капсулы, отходя от нее на несколько миллиметров (рис. 6). Во время выделения нижнего полюса мы уде-

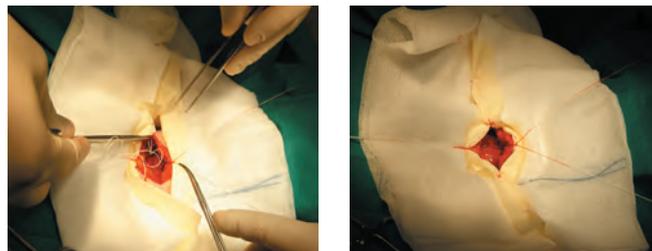


Рис. 4. Этап мобилизации верхнего полюса ЩЖ



Рис. 5. Макропрепарат: удаленная ЩЖ с выраженной пирамидальной долей

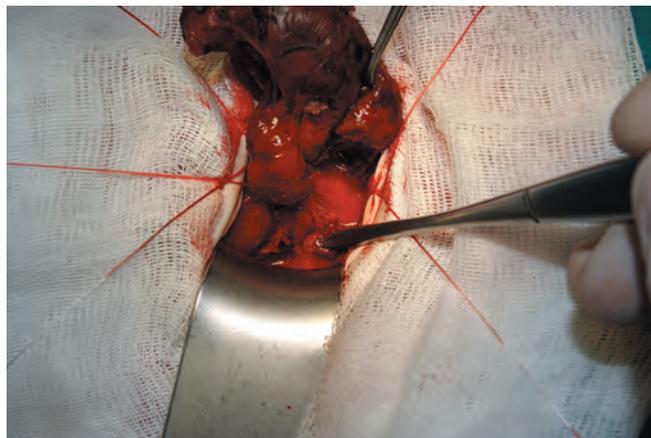


Рис. 7. Этапы визуализации нижних ОЩЖ

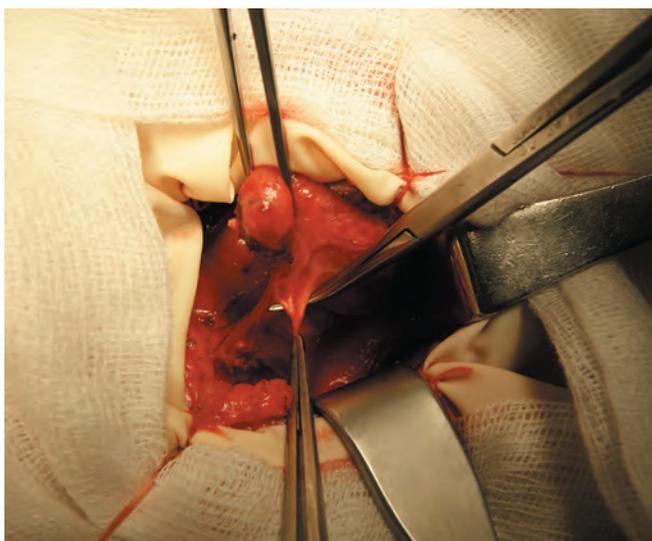


Рис. 6. Этап выделения нижних щитовидных сосудов

ляли внимание сохранению целостности возвратного ГН, для этого все сосудистые и тяжистые структуры, как указывалось выше, пересекали у капсулы ЩЖ «на глаз».

В процессе мобилизации сохраняли артерии, питающие ОЩЖ. Последние визуализировали для профилактики гипопаратиреоза и выделяли с использованием тонких сосудистых и микрохирургических инструментов и, в ряде случаев, увеличительных приборов (рис. 7).

При выделении ОЩЖ учитывали их топографо-анатомические особенности. В большинстве случаев это позволяло определить их местоположение на этапе мобилизации нижних полюсов и заднебоковых поверхностей ЩЖ. В тех случаях, когда учет анатомических ориентиров не давал возможности визуализировать ОЩЖ, применяли «стресс-тест», заключающийся в следующем: при легком воздействии (постукивании) кончиком неострого хирургического

инструмента по изучаемой анатомической структуре в случае наличия ОЩЖ отмечалось их потемнение с появлением на поверхности гиперемии и инъекции сосудов (рис. 8).

Следует отметить, что в сложных случаях ( $n = 19$  (25 %)) для идентификации ОЩЖ был применен метод интраоперационной двойной визуально-инструмен-

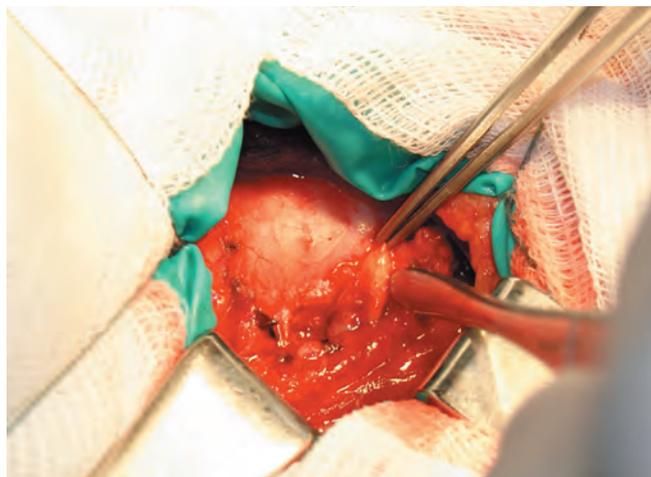


Рис. 8. Этапы проведения «стресс-теста»

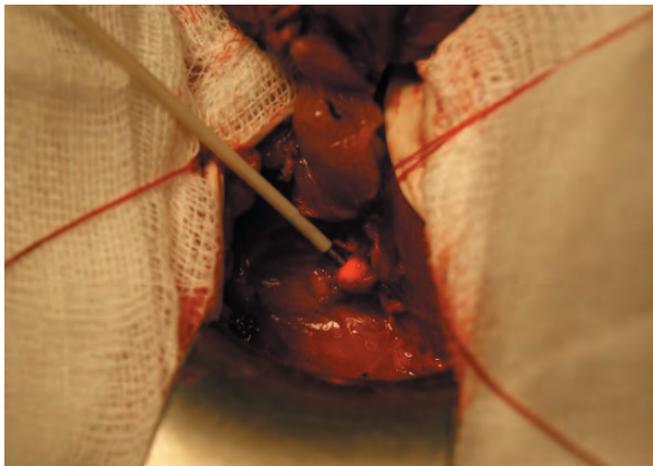


Рис. 9. Этап проведения локальной спектроскопии ОЩЖ

тальной регистрации индуцированной 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) флуоресценции ОЩЖ (рис. 9). Для этого за 150 мин до проведения флуоресцентной визуализации пациент принимал 5-АЛК, разведенную в 50 мл воды, из расчета 30 мг/кг массы тела. Во время мобилизации нижних полюсов и заднебоковых поверхностей ЩЖ операционное поле облучали синим светом с длиной волны 435–440 нм, полученным от портативного источника. При наличии в зоне светового воздействия ОЩЖ отмечался эффект флуоресценции розовым цветом. При отсутствии визуального эффекта флуоресценции ( $n = 9$  (11,8 %)) через волоконный оптический зонд на изучаемые структуры подавали красный свет с длиной волны 630–640 нм, возбуждающий фотосенсибилизатор и исходящий от гелий-неонового лазера. С помощью установки для локальной спектроскопии на экране монитора двойным графическим и цифровым способами регистрировали интенсивность невидимой для глаз 5-АЛК-индуцированной флуоресценции.

Данная методика визуализации ОЩЖ особенно важна при необходимости выполнения центральной лимфодиссекции, когда визуализировать и сохранить эпителиальные тельца становится крайне сложно.

Мобилизацию заднебоковой поверхности доли ЩЖ осуществляли с раздельным лигированием сосудистых коллатералей с визуализацией верхней ОЩЖ и возвратного ГН с использованием вышеуказанных методических подходов. Возвратный ГН визуализировали в месте его входа в гортань, в области связки Берри, а затем выделяли его шейную часть на протяжении из паратрахеальной клетчатки (рис. 10–11). При этом обязательно учитывали возможность наличия «не возвращающегося» возвратного ГН. Такой вариант мы встретили у 1 (1,3 %) пациента.

Выделение возвратного ГН почти во всех случаях проходило с использованием тонких сосудистых и микрохирургических инструментов. При этом у 19 (25 %) больных со сложными анатомическими особенностями

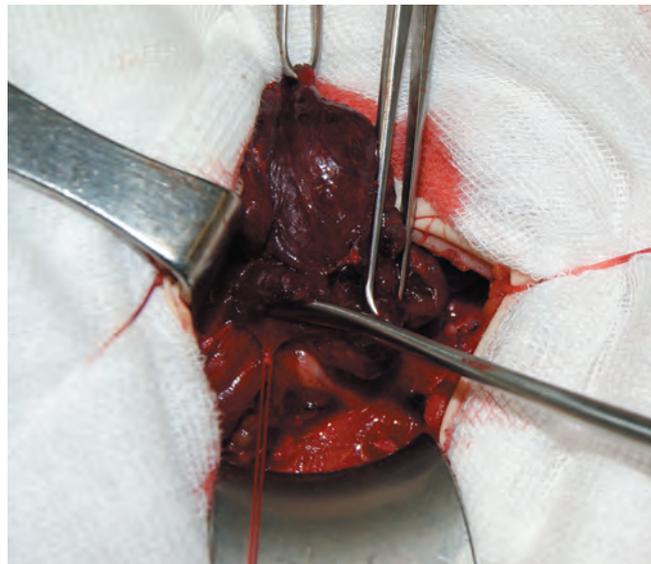


Рис. 10. Этап визуализации возвратного ГН и мобилизации ЩЖ в области связки Берри

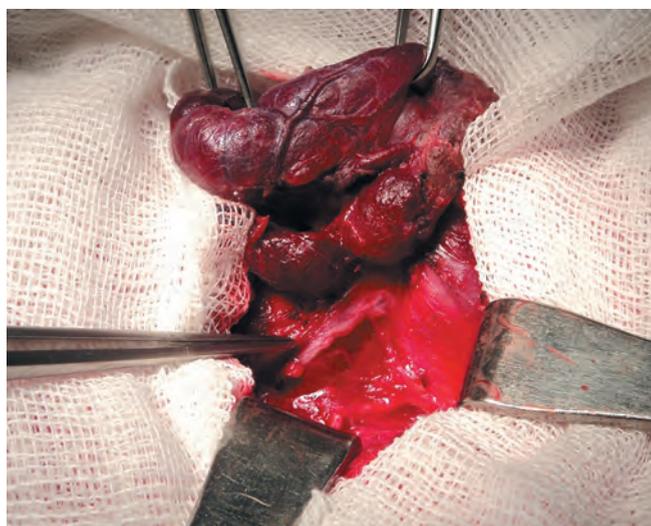


Рис. 11. Этап операции с выделением возвратного ГН

ми мы использовали увеличительные приборы, которые облегчали наши действия, позволяя более точно и четко идентифицировать анатомические структуры. У 2 (2,6 %) пациентов при наличии признаков экстратиреоидного распространения опухолевого процесса в области связки Берри применили методику электрофизиологической идентификации возвратного ГН.

После обработки связки Берри и выделения возвратного ГН долю скальпелем отсекали от трахеи без оставления участков ЩЖ. По аналогичной методике удаляли противоположную долю ЩЖ. Отдельное внимание уделяли возможным разрастаниям, загрудинному расположению опухоли и эктопии тиреоидной ткани (рис. 12).



Рис. 12. Макропрепарат: удаленная ЩЖ с папиллярной карциномой правой доли

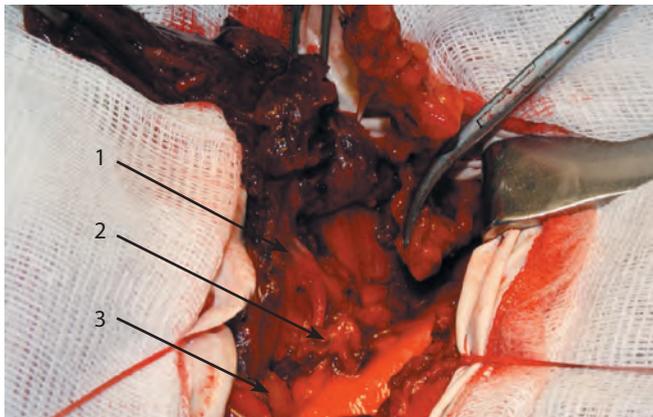


Рис. 13. Этап проведения центральной лимфодиссекции с сохраненными ОЩЖ (1) и прослеживанием на протяжении возвратного ГН (2, 3)



Рис. 14. Вид области операционной раны после закрытия ее внутрикожным швом

Затем, после визуализации и выделения возвратного ГН и ОЩЖ пре- и паратрахеальную клетчатку мобилизовывали и удаляли единым блоком. Однако при наличии атипично расположенных ОЩЖ (в толще пара- и претрахеальной клетчатки, у верхнего полюса вилочковой железы) их выделяли и сохраняли на питающей сосудистой ножке. В 2 (2,6 %) случаях ОЩЖ с сомнительным кровоснабжением пересекали в толщу кивательной мышцы. Описанные мероприятия для профилактики послеоперационного гипопаратиреоза не противоречат онкологическим принципам (рис. 13).

Вмешательство завершали ревизией ложа ЩЖ. Для предупреждения рубцовой деформации шеи в области операции производили тщательное восстановление мышечно-фасциального каркаса. Рану закрывали внутрикожным швом с оставлением микродренажей на активной аспирации, выведенных латеральнее углов операционной раны (рис. 14).

Для выявления повреждения ГН после операции всем пациентам была выполнена ларингоскопия. Функциональное состояние ОЩЖ исследовали посредством определения уровня кальция и фосфора в крови.

Объем выполненного хирургического вмешательства у пациентов контролировали с помощью скинтиграфии радиоактивным йодом  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , а также ультразвуковым и компьютерным исследованием шеи (рис. 15).

### Результаты

В данной группе больных остаточной ткани ЩЖ и отдаленных метастазов не выявлено. Радиодотерапия проведена 44 (57,9 %) пациентам с распространением процесса стадии Т3, фолликулярными формами и агрессивными вариантами папиллярного рака, а также при наличии морфологически верифицированных метастазов в лимфатических узлах VI зоны. В послеопераци-



Рис. 15. Сцинтиграфия всего тела

онном периоде были зафиксированы 3 (3,9 %) осложнения в виде транзиторного гипопаратиреоза, развившиеся при выделении ОЩЖ из конгломерата пораженных лимфатических узлов центральной зоны. По шкале POSAS (Patient and observer scar assessment scale) косметический результат вмешательства у 68



Рис. 16. Вид послеоперационного рубца через 6 мес после хирургического вмешательства

(89,5 %) пациентов оценен как «отличный», а у 8 (10,5 %) – «хороший» (рис. 16).

#### Обсуждение

За счет отсепаровки на протяжении кожно-жирового платизмального лоскута и мобилизации на протяжении грудино-подъязычных и грудино-щитовидных мышц обеспечивается адекватный малотравматичный доступ ко всем отделам ЩЖ и клетчатке VI зоны с возможностью полноценного выполнения тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией.

Разрез длиной 4–5 см с применением защитного обклада значительно улучшает косметический результат операции, что особенно важно, так как рубец располагается на видимой части шеи, а основная категория пациентов – женщины.

Экстрафасциальное удаление ЩЖ с мобилизацией без прошивания с предварительной перевязкой или коагуляцией и последующим пересечением вен, артерий и лимфатических сосудов обеспечивают необходимую абластичность. Кроме того, данный технический прием уменьшает кровоточивость ткани и возможность интраоперационного кровотечения вследствие соскальзывания зажима с кончика сосуда (при пересечении сосудов без предварительной перевязки). Перевязка и пересечение сосудов ЩЖ непосредственно у капсулы ЩЖ позволяют сохранять питающие ОЩЖ сосудистые веточки и ГН.

Методика «стресс-теста» для визуализации ОЩЖ основана на большей чувствительности ОЩЖ, чем долек жировой клетчатки и лимфатических узлов к гипоксии и травматизации. Это определяет изменение цвета ОЩЖ при легком механическом воздействии на них неострым кончиком хирургического инструмента.

Способ двойной визуально-инструментальной регистрации 5-АЛК-индуцированной флуоресценции позволяет повысить эффективность фотодинамической визуализации ОЩЖ с применением



5-АЛК для профилактики послеоперационного гипопаратиреоза. Установка для локальной спектроскопии обладает высокой чувствительностью, позволяя регистрировать флуоресценцию ОЩЖ графическим и цифровым способами даже при отсутствии данного эффекта во время визуальной оценки.

Выделение и идентификация ОЩЖ с питающими сосудистыми веточками до проведения центральной лимфодиссекции значительно снижают риск повреждения указанных анатомических структур во время данного этапа операции, в результате чего уменьшается вероятность развития послеоперационного гипопаратиреоза.

Выделение возвратного ГН в области связки Берри и дальнейшее его прослеживание сверху вниз, в ряде случаев с применением электромиографии, позволяет при сложных анатомических особенностях выполнить радикальную операцию с минимальным риском повреждения данного нерва.

Полноценное удаление ткани ЩЖ в зоне связки Берри, пирамидальных долей, а также загрудинного и эктопированного тиреоидного компонента позволяет контролировать объем выполняемого вмешательства.

Прецизионный подход с использованием микрохирургического инструментария и увеличительных приборов помогает осуществлять полноценные и безопасные хирургические манипуляции.

### Заключение

Малотравматичный уменьшенный хирургический доступ к ЩЖ и лимфатическим узлам центральной зоны у больных с тиреоидной карциномой позволяет выполнить радикальную операцию с использованием всех необходимых методических подходов для профилактики специфических осложнений и дает возможность повысить косметический эффект вмешательства с улучшением качества жизни пациентов без ухудшения онкологического прогноза заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Moscow, 2016. 250 p. (In Russ.)].
- Дедов И.И., Кузнецова Н.С., Мельниченко Г.А. Эндокринная хирургия. М.: Литтерра, 2011. 352 с. [Dedov I.I., Kuznetsova N.S., Mel'nichenko G.A. Endocrinal surgery. Moscow: Litterra, 2011. 352 p. (In Russ.)].
- Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. 5-е изд. М.: Практическая медицина, 2013. 480 с. [Paches A.I. Head and neck tumors. Clinical guidelines. 5th edn. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. 480 p. (In Russ.)].
- Черников Р.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В. и др. Результаты хирургического этапа лечения папиллярного рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреологическая 2014;10(2):38–42. [Chernikov R.A., Vorob'ev S.L., Sleptsov I.V. et al. Results of the surgical stage of the papillary cancer of the thyroid gland. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and experimental thyroidology 2014;10(2):38–42. (In Russ.)].
- Benzarti S., Miled I., Bassoumi T. et al. Thyroid surgery (356 cases): risks and complications. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 2002;123(1):33–7.
- Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. СПб.: ИПК «Вести», 2009. 647 с. [Romanchishen A.F. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Saint Petersburg: IPK "Vesti", 2009. 647 p. (In Russ.)].
- Абросимов А.Ю., Барсуков А.Н., Барчук А.С. и др. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом конгрессе и IV Всероссийском тиреологическом конгрессе. Эндокринная хирургия 2008;1(2):3–5. [Abrosimov A.Y., Barsukov A.N., Barchuk A.S. et al. Diagnostics and treatment of the differentiated thyroid gland cancer. National clinical recommendations, adopted at XI Russian Oncologic Congress and IV All-Russian thyreoidologic congress. Endocrinal surgery 2008;1(2):3–5 (In Russ.)].
- Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006;16(2):109–42.
- Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154(6):787–803.
- Gharib H., Papini E., Paschke R. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Endocr Pract 2010; 16 Supp 1:1–43.
- Giordano D., Valcavi R., Thompson G.B. et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. Thyroid 2012;22(9):911–5.
- Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И., Мохорт Т.В., Богомазова Е.В. Ретроспективный анализ результатов хирургических вмешательств на щитовидной железе. Онкологический журнал 2011;5(1):64–70. [Khryshchanovich V.Ya., Tret'yak S.I., Mokhort T.V., Bogomazova E.V. Retrospective analysis of results of surgical interferences on the thyroid gland. Onkologicheskij zhurnal = Oncologic Journal 2011;5(1):64–70. (In Russ.)].
- Чернышев В.А., Хамидуллин Р.Г., Зинченко С.В., Рудык А.Н. Центральная лимфодиссекция при первичном раке щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал 2008;6(30):25–9. [Chernyshev V.A., Khamidullin R.G., Zinchenko S.V., Rudyk A.N. Central lymphodissection at the initial thyroid gland cancer. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncologic Journal 2008;6(30):25–9. (In Russ.)].
- Akin M., Kurukahvecioglu O., Anadol A.Z. et al. Analysis of surgical complication of thyroid disease: results of a single institution. Bratisl Lek Listy 2009;110(1):27–30.
- Rosato L., Avenia N., Bernante P. et al. Complications of thyroid surgery: analysis

of a multicentric study on 14,934 patients operated in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004;28(3):271–6.

16. Дубошина Т.Б., Аскеров М.Р., Жмылева О.А. Пути улучшения качества жизни хирургических больных с патологией щитовидной железы. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова: научно-практический журнал* 2015;(4):50–2. [Duboshina T.B., Askerov M.R., Zhmyleva O.A. Ways of the improvement of the life quality of surgical patients with the thyroid gland pathology. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova: nauchno-prakticheskiy zhurnal = I.I. Grekov Herald of Surgery: Scientific & Practical Journal* 2015;174(4):50–2. (In Russ.)].

17. Решетов И.В., Голубцов А.К., Севрюков Ф.Е. и др. Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия при распространенном раке щитовидной

железы. *Онкохирургия* 2013;5(2):28–33.

[Reshetov I.V., Golubtsov A.K., Sevryukov F.E. et al. Video-assisted mediastinal lymphadenectomy at the spread thyroid cancer. *Onkokhirurgiya = Oncosurgery* 2013;5(2):28–33. (In Russ.)].

18. Севрюков Ф.Е. Видеоассистированные операции при опухолях щитовидной железы с биопсией сторожевого лимфатического узла. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009, 123 с. [Sevryukov F.E. Video-assisted operations at thyroid gland tumors with the biopsy of the sentinel lymph node. Thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 2009, 123 p. (In Russ.)].

19. Симбирцев С.А., Трунин Е.М., Лукина П.В. Миниинвазивные хирургические методы в лечении узлового зоба. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова: научно-практический журнал* 2010;(1):73–6.

[Simbirtsev S.A., Trunin E.M., Lukina P.V. Mini-invasive surgical methods in the nodular goiter treatment. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova: nauchno-prakticheskiy zhurnal = I.I. Grekov Herald of Surgery: Scientific & Practical Magazine* 2010;(1):73–6. (In Russ.)].

20. Tan C.T., Cheah W.K., Delbridge L. “Scarless” (in the neck) endoscopic thyroidectomy (SET): an evidence-based review of published techniques. *World J Surg* 2008;32(7):1349–57.

21. Lee K.E., Choi J.Y., Youn Y.K. Bilateral axillo-breast approach robotic thyroidectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011;21(4):230–6.

22. Bakkar S., Materazzi G., Biricotti M. et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) from A to Z. *Surg Today* 2016;46(2):255–9.

# Результаты исследования характеристик костного мозга больных плоскоклеточным раком головы и шеи, их клиническое значение

Е.Г. Тимонина<sup>1</sup>, Н.Н. Тупицын<sup>1</sup>, С.О. Подвизников<sup>2</sup>, В.А. Спиридонова<sup>3</sup>,  
М.А. Френкель<sup>1</sup>, О.П. Колбацкая<sup>1</sup>, О.А. Чегринцев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; Россия, 119992, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40

**Контакты:** Елена Геннадьевна Тимонина [helentim@mail.ru](mailto:helentim@mail.ru)

В целях выявления особенностей гемопоэза у больных плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) нами были проанализированы показатели 41 аспирата костного мозга в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли и определяемых микрометастазов в костном мозге. Морфологическое и молекулярное исследования пунктатов проводили в лаборатории иммунологии гемопоэза РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Выявленные изменения клеточного состава костного мозга больных ПРГШ заключаются в увеличении относительного содержания сегментоядерных нейтрофилов, снижении уровня молодых форм гранулоцитарного ряда без изменения индекса созревания нейтрофилов и процента клеток гранулоцитарного роста. Для низкодифференцированного ПРГШ характерной чертой является гипоклеточность костного мозга. Достоверное повышение лейко-эритробластического соотношения обусловлено редукцией эритроидного ряда; индекс созревания эритроидных клеток возрастает за счет увеличения процента оксифильных нормобластов в костном мозге больных с местно-распространенным ПРГШ. Отработан высокочувствительный метод детекции матричной РНК специфического белка плоскоклеточного рака E48 с использованием методов полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и Саузерн-блоттинга с последующим иммуноферментным анализом, позволяющим распознать микрометастазы в костный мозг у 35 % больных ПРГШ. У пациентов с выявленными микрометастазами в костный мозг определено достоверное снижение пропорции полихроматофильных нормобластов и достоверное повышение уровня клеток гранулоцитарного ряда при нормальных показателях лимфоцитов и других клеточных элементов миелограмм. Установлено, что при наличии пораженных регионарных лимфатических узлов у больных ПРГШ достоверно чаще выявляют микрометастазы в костный мозг и прогрессирование опухоли происходит в сроки до 9 мес.

**Ключевые слова:** костный мозг, микрометастазы, плоскоклеточный рак головы и шеи, гемопоэз, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, амплифицированная комплементарная ДНК E48

DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-1-55-67

## Results of investigating the characteristics of bone marrow in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, their clinical value

E.G. Timonina<sup>1</sup>, N.N. Tupitsyn<sup>1</sup>, S.O. Podvyznikov<sup>2</sup>, V.A. Spiridonova<sup>3</sup>, M.A. Frenkel<sup>1</sup>, O.P. Kolbatskaya<sup>1</sup>, O.A. Chegrinets<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education at the Ministry of Health of Russia;

2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

<sup>3</sup>A.N. Belozerskiy Research Institute of Physicochemical Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 40, 1 Leninskie Gory, 119992, Moscow, Russia

To reveal the specific features of hematopoiesis in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), the authors analyzed the indicators of 41 bone marrow aspirates in relation to the clinical and morphological characteristics of the tumor and micrometastases detected in bone marrow. Puncture samples were morphologically and molecularly examined at the Laboratory of Hematopoiesis Immunology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. The found changes in the bone marrow cell composition in HNSCC patients showed themselves as an increase in the relative count of segmented neutrophils and a decrease in the level of immature granulocytes with no alternations in the neutrophil maturation index and in the percentage of granulocyte lineage cells. Bone marrow hypocellularity is a characteristic feature of high-grade HNSCC. The significantly enhanced leuko-erythroblastic ratio was due to a reduction in red blood cells: the erythroid cell maturation index rose, by increasing the percentage of bone marrow oxyphilic normoblasts in patients with locally advanced HNSCC. A highly sensitive method for detecting mRNA of the specific squamous cell carcinoma protein

*E48 was perfected using reverse-transcription polymerase chain reaction and Southern blotting, followed by an enzyme immunoassay that could recognize bone marrow micrometastases in 35 % of the patients with HNSCC. The patients with found bone marrow micrometastases showed a significant decrease in the proportion of polychromatophilic normoblasts and a significant increase in granulocytes in the presence of normal values of lymphocytes and other cellular elements of myelograms. It was established that in the presence of regional lymph node involvement, bone marrow micrometastases were significantly more frequently in the patients with HNSCC and tumor progression over a period of up to 9 months.*

**Key words:** bone marrow, micrometastases, head and neck squamous cell carcinoma, hematopoiesis, reverse-transcriptase polymerase chain reaction, amplified complementary DNA E48

## Введение

Злокачественные опухоли головы и шеи составляют около 5 % всех неоплазий, при этом наиболее часто выявляется плоскоклеточный рак (до 80 %). Несмотря на высокий процент местно-распространенных форм, в последние годы благодаря новым современным методам отмечаются успехи в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). В то же время отдаленные результаты остаются неудовлетворительными, что в первую очередь может говорить об особенностях клинического течения заболевания [1, 2].

Возникновение локальных рецидивов болезни, обнаружение регионарных и, в отдельных случаях, отдаленных метастазов подтолкнули клиницистов к изучению факторов прогноза при ПРГШ [3–5]. Ряд научных работ посвящен определению морфологических и биологических характеристик опухолевого процесса, популяционного состава и кинетических характеристик опухолевых клеток методом проточной ДНК-цитометрии, позволяющим оценивать биологические свойства опухолей [6–8]. Ведущими факторами прогноза остаются распространенность опухолевого процесса, размер опухоли, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы (ЛУ), а также локализация рака орофарингеальной зоны и степень дифференцировки клеток плоскоклеточного рака.

Ряд публикаций свидетельствуют о том, что более достоверная информация о распространенности опухолевого процесса может быть получена при исследовании костного мозга (КМ) больных ПРГШ [9, 10].

Роль КМ как возможной мишени гематогенного метастазирования доказана на многих опухолях эпителиальной природы. Наиболее детально изучено поражение КМ при раке молочной железы (47,0–62,5 % случаев) [11–14]. В публикациях описаны случаи КМ-микрометастазов при раке предстательной железы (до 54–85 %), немелкоклеточном раке легкого (32–40 %), раке почки (28–40 %), колоректальном раке (8–13 %) [15–20]. Микрометастазирование в КМ при ПРГШ не изучалось вплоть до 1999 г., когда была опубликована научная работа R. H. Brakenhoff и соавт. [21]. В ней отмечено, что наличие небольших опухолевых кластеров или единичных опухолевых клеток в КМ больных различными типами эпителиальных опухолей

можно установить методами цитохимии и молекулярной биологии, а именно – посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Кроме того, наиболее часто используются тканеспецифичные маркерные антигены, такие как цитокератины. Специфичной для выявления метастатических клеток ПРГШ является экспрессия гена *E48* на уровне матричной РНК (мРНК) в ОТ-ПЦР, которая позволяет обнаруживать метастатические клетки в КМ и периферической крови больных ПРГШ с высокой чувствительностью и специфичностью (1 опухолевая клетка на 10 млн миелокариоцитов).

В 2004 г. присутствие микрометастазов в КМ в качестве вероятного фактора прогноза ПРГШ было продемонстрировано D. R. Colnot и соавт. [9]. Ими была показана экспрессия гена *E48* клетками КМ-пунктата в 40 % случаев у больных ПРГШ. Отмечено, что обнаружение мРНК-транскриптов гена *E48* в КМ больных ПРГШ сопряжено с неблагоприятным прогнозом. Было установлено, что выживаемость больных ПРГШ с метастатическим поражением не менее 2 ЛУ достоверно снижается при наличии микрометастазов в КМ ( $p = 0,02$ ). Эти данные указывают на возможность более точного стадирования опухолевого процесса и объективной оценки групп пациентов, нуждающихся в проведении дополнительных лечебных мероприятий.

Специфика роста гистогенетически различных опухолей приводит к разнообразным клиническим проявлениям в организме в целом, в том числе в системе кроветворения. Следует отметить, что гемопоэз у больных ПРГШ ранее детально не изучался, тем более в группах пациентов с наличием опухолевых клеток в КМ.

Вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования, цель которого – изучение роли КМ-пунктата в выявлении микрометастазов в КМ для уточнения истинной распространенности опухолевого процесса, а также оценки показателей гемопоэза у больных ПРГШ.

## Материалы и методы

Материалом для настоящего исследования послужили аспираты КМ 41 (38 (92,7 %) мужчин, 3 (7,3 %) женщины) больного ПРГШ, проходившего обследо-

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям и локализации опухолевого процесса

Стадия	Классификация TNM	Локализация				Всего, n (%)
		слизистая оболочка полости рта	гортаноглотка	ротоглотка	язык	
II	T2N0M0	1	1	2	5	9 (22,0)
III	T1–2N1M0	–	2	–	2	4 (9,8)
	T3N0M0	1	–	1	1	3 (7,3)
	T3N1M0	1	–	1	4	6 (14,6)
IVa	T1–3N2M0	–	2	1	3	6 (14,6)
	T4aN0M0	2	–	–	–	2 (4,9)
	T4aN1–2M0	1	–	4	2	7 (17,0)
IVb	T(любая)N3M0	2	2	–	–	4 (9,8)
Всего, n (%)		8 (19,5)	7 (17,0)	9 (22,0)	17 (41,5)	41 (100)

вание и лечение в хирургическом отделении № 11 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей (ОВДПП) РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 2007 по 2014 г. Возраст пациентов варьировал от 33 до 75 лет, медиана – 54,4 года. Исследуемую группу составили первичные больные со II–IV стадиями заболевания.

Пациентам были проведены стандартные общеклинические и лабораторные исследования систем и органов, по результатам которых отдаленных метастазов не выявлено.

Рак языка определялся у 17 (41,5 %) больных, ротоглотки – у 9 (22 %), слизистой оболочки дна полости рта – у 8 (19,5 %), гортаноглотки – у 7 (17 %). Объем опухоли и степень распространенности процесса колебались значительно, наиболее часто определялась IV стадия заболевания – у 19 (46,3 %) пациентов (табл. 1).

При гистологическом исследовании биоптатов опухоли во всех случаях был определен плоскоклеточный рак с разной степенью дифференцировки опухолевых клеток (табл. 2).

Всем больным ПРГШ перед проведением специального лечения, применяемого в клинике ОВДПП РОНЦ им. Н.Н. Блохина с учетом локализации и распространенности опухолевого процесса, выполнялась пункционная биопсия КМ в области задней верхней ости подвздошной кости. Специальное лечение включало сочетание различных методов воздействия на опухоль. На 1-м этапе проводили 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) в неoadьювантном режиме, после завершения которых оценивали степень регрессии опухоли. В зависимости от полученного эффекта выполняли хирургическое вмешательство, лучевую терапию (ЛТ) либо их комбинацию (табл. 3).

Химиолучевое лечение было выполнено 30 (73,2 %) больным. Комплексной терапии, включающей 2 курса неoadьювантной ПХТ по схеме PF (в 1–3-й дни 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно, в 4-й день цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно на фоне антиэметиков, премедикации и водной нагрузки; 2-й курс – через 21 день), ЛТ на первичный очаг и зону

Таблица 2. Степень дифференцировки ПРГШ

Степень дифференцировки	Стадия опухолевого процесса				Всего, n (%)
	II	III	IVa	IVb	
Высокодифференцированный	2	8	7	–	17 (41,5)
Умеренно дифференцированный	7	5	4	2	18 (43,9)
Низкодифференцированный	–	–	4	2	6 (14,6)
Всего, n (%)	9 (22,0)	13 (31,7)	15 (36,6)	4 (9,8)	41 (100)

Таблица 3. Методы лечения пациентов с ПРГШ

Локализация опухоли	Объем проведенного лечения				Всего, n (%)
	комплексное	химиолучевое	оперативное	отказ от лечения	
Слизистая оболочка полости рта	2	4	1	—	7 (17,1)
Гортаноглотка	1	5	—	1	7 (17,1)
Ротоглотка	2	8	—	—	10 (24,4)
Язык	4	13	—	—	17 (41,4)
Всего, n (%)	9 (22,0)	30 (73,2)	1 (2,4)	1 (2,4)	41 (100)

регионарных ЛУ шеи (разовая очаговая доза — 2 Гр, суммарная очаговая доза — 44–50 Гр) с последующим хирургическим вмешательством в дальнейшем подверглись 9 (22 %) пациентов. В эту же группу включили 2 больных, которым было выполнено комплексное лечение с включением таксанов по схеме: таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, 5-фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup> каждые 24 ч в виде непрерывной внутривенной 120-часовой инфузии с дальнейшим проведением 5 циклов сочетанного химиолучевого лечения. Одному пациенту с раком слизистой оболочки полости рта (T4N2M0) была выполнена радикальная операция на 1-м этапе лечения из-за выраженного болевого синдрома и угрозы распада опухоли. Еще 1 больному был проведен 1 курс ПХТ, от дальнейшего лечения он отказался.

В нашей работе период наблюдения составил от 3 до 9 мес. Из 41 пациента, получившего лечение, прогрессирование опухолевого процесса было отмечено у 12 (29,3 %). У 2 (4,9 %) больных при IV стадии рака орофарингеальной области прогрессирование опухолевого процесса привело к летальному исходу через

7–8 мес динамического наблюдения. Живы без прогрессирования опухолевого процесса в сроки наблюдения до 9 мес 28 (68,3 %) пациентов (рис. 1).

Забор аспириата КМ из верхней задней ости позвонковой кости (*spina iliaca posterior superior*) выполнялся по общепринятой методике иглой Jamshidi. При морфологическом исследовании пунктатов особое внимание обращали на качество забора КМ, стараясь брать не более 0,5 мл. Полученный материал помещали в пробирки «Вакутайнер» (1,0–1,5 мг К<sub>2</sub>ЭДТА), тщательно перемешивали, маркировали и направляли в лабораторию иммунологии гемопоэза РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Микроскопическое исследование выполнялось двумя экспертами-гематоцитами, просматривали 6 препаратов КМ по следующим параметрам:

- поиск метастатических клеток в препаратах КМ;
- подсчет и описание миелограммы.

Для оценки КМ-кровообразования после подсчета КМ-элементов производился расчет индексов миелограммы:

- индекс созревания эритрокариоцитов;
- индекс созревания нейтрофилов;
- соотношение лейкоцитов и эритроцитов (Л/Э).

Для оценки количественных значений аспириатов КМ и периферической крови были использованы границы нормальных показателей В.В. Соколова и И.А. Грибовой (1972) [22]; эти расчетные значения соответствуют  $M \pm 1,5\sigma$  и включают 80–90 % наблюдений. Нормы расчетных индексов красной крови: средний объем эритроцитов (в фемтолитрах), среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (в пикограммах), концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе (в граммах на литр), — рассчитывали по Ю.В. Кузнецову (2003) [15].

Молекулярный анализ аспириата проводили методом ОТ-ПЦР. Исследовали мРНК от 4 до 54 млн миелокариоцитов.

**Ведение культур эукариотических клеток.** Клеточные линии RPM1 8226 и A431 культивировали во фла-



Рис. 1. Прослеженность больных ПРГШ после проведенного лечения

конах (25 и 75 см<sup>2</sup>) в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при температуре 37 °С и содержании CO<sub>2</sub> 5 %. Для ведения этих культур клеток использовали культуральную среду RPMI 1640 или DMEM с добавлением 10 % телячьей эмбриональной сыворотки и антибиотика. Высеивали клетки каждые 3–4 дня.

#### **Техника проведения полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией**

**Выделение ДНК.** К клеточной суспензии добавляли 0,1 % от объема раствора SDS и проводили разрушение мембран клеток посредством трехкратного замораживания/размораживания. Далее добавляли равное по объему количество фенола, встряхивали содержимое пробирки на вортексе и центрифугировали при 13400 об/мин в течение 10 мин. Затем верхнюю фазу переносили в пробирку с равным объемом смеси фенол + хлороформ + изоамиловый спирт в соотношении 25:24:1, интенсивно встряхивали и центрифугировали при 13400 об/мин в течение 10 мин. Отбирали верхнюю фазу, добавляли к ней равный объем хлороформа и снова центрифугировали при 13400 об/мин в течение 10 мин. Далее снова отбирали верхнюю фазу, переносили ее в новую пробирку и добавляли 10 % от объема 3 М ацетата натрия (рН 5,0) и равное по объему количество изопропилового спирта и оставляли на ночь в морозильной камере при температуре –20 °С, на следующий день пробирку вновь центрифугировали при 13400 об/мин в течение 10 мин. Осадок высушивали и ресуспендировали деионизованной водой.

**Выделение РНК.** К клеточной суспензии добавляли гуанидин-тиоцианатный буфер (4 М гуанидин тиоцианат, 25 мМ натрия цитрат рН 7,0, 0,5 % натрия N-лауроилсаркозинат, 0,1 % β-меркаптоэтанол), выдерживали 10 мин при комнатной температуре, добавляли 10 % от объема 3 М ацетата натрия (рН 5,0), интенсивно перемешивали содержимое пробирки, добавляли равный объем фенола, выдерживали 5 мин при комнатной температуре, добавляли смесь хлороформ + изоамиловый спирт в соотношении 24:1, интенсивно перемешивали и центрифугировали при 13400 об/мин в течение 10 мин. Далее отбирали верхнюю фазу, переносили ее в новую пробирку, повторяли экстракцию с фенолом и хлороформом. После этого отбирали водную фазу, добавляли 2,5 объема этилового спирта и оставляли на ночь в морозильной камере при температуре –20 °С, затем центрифугировали при 13400 об/мин в течение 10 мин, осадок высушивали и ресуспендировали деионизованной водой.

**ОТ.** Реакцию проводили стандартно в объеме 40 мкл. К 20 мкл РНК добавляли 2 мкл политимидинового олигонуклеотида (18 звеньев) и на 5 мин помещали пробирку в термостат при температуре +70 °С. Добавляли 8 мкл 5-кратного буфера для ОТ, 4 мкл смеси дезоксирибонуклеотидов, 4 мкл ингибитора

рибонуклеазы и на 5 мин помещали пробирку в термостат при температуре +37 °С. После добавляли 2 мкл фермента MMuIV ОТ и на 1 ч помещали пробирку в термостат при температуре +42 °С. Фермент инактивировали 10 мин при температуре +70 °С.

**ПЦР** проводилась на амплификаторе «Терцик» (Россия). В случае каждой пары праймеров использовалась индивидуальная программа. Для амплификации комплементарной ДНК (кДНК) E48 использовали следующие пары праймеров: E-48 forward: 5'-CAGACGACATCAGAGATGAGGACAGC-3' и E48 reverse: 5'-GGGCAGACCACAGAATGCTTGC-3'.

Условия амплификации: денатурация при +90 °С (1 мин), отжиг праймеров при +65 °С, элонгация при +72 °С (1 мин). Цикл повторяли 40 раз. Продукт амплификации – 130 пар оснований (п. о.).

Контроль качества мРНК оценивали по амплификации мРНК β-глобина. Использовали праймеры: β-globin forward: 5'-CTGGGCAGGCTGCTGGTG-3' и β-globin reverse: 5'-GCTTGTACAGTGCAGTGC-3'.

Условия амплификации: денатурация при +94 °С (45 с), отжиг праймеров при +60 °С, элонгация при +72 °С (30 с). Цикл повторяли 30 раз. Продукт амплификации – 210 п. о.

Амплификацию геномной ДНК E48 осуществляли с теми же праймерами, что и амплификацию мРНК E48, денатурация при +94 °С. Продукт амплификации – 908 п. о.

**ПЦР с включением <sup>32</sup>P** проводилась на амплификаторе «Терцик» (Россия). Для амплификации использовали следующие пары праймеров: E-48 forward: 5'-CAGACGACATCAGAGATGAGGACAGC-3' и E-48 reverse: 5'-GGGCAGACCACAGAATGCTTGC-3'.

Реакцию проводили в объеме 50 мкл: к 20 мкл кДНК добавляли 5 мкл 10-кратного буфера для ПЦР, 5 мкл хлорида магния, 1 мкл смеси dNTP (1 мкл dATP + 1 мкл dTTP + 1 мкл dGTP + 1 мкл <sup>32</sup>P-dCTP + 6 мкл воды), 16 мкл воды, 2 мкл праймеров E48, 1 мкл TAG-полимеразы. Продукт амплификации – 130 п. о.

**ПЦР с включением BrdUTP** проводилась на амплификаторе «Терцик» (Россия). Для амплификации использовали следующие пары праймеров: E-48 forward: 5'-CAGACGACATCAGAGATGAGGACAGC-3' и E-48 reverse: 5'-GGGCAGACCACAGAATGCTTGC-3'.

Реакцию проводили в объеме 50 мкл: к 20 мкл кДНК добавляли 5 мкл 10-кратного буфера для ПЦР, 5 мкл хлорида магния, 1 мкл смеси dNTP (1 мкл dATP + 1 мкл dCTP + 1 мкл dGTP + 1 мкл BrdUTP + 6 мкл воды), 16 мкл воды, 2 мкл праймеров E48, 1 мкл TAG-полимеразы. Продукт амплификации – 130 п. о.

**Электрофорез.** Для разделения ПЦР-продукта амплифицированных фрагментов использовали 1,5 % легкоплавкую агарозу на TBE-буфере с добавлением Ethidium bromide (Helicon, Россия) или SYRB Green

(Roche, Германия). Электрофорез проводили в электрофоретической камере Helicon (Россия) в течение 25–30 мин. Гель документировали на видеосистеме GI-2.

**Саузерн-блоттинг.** Проводили электрофоретический перенос на Criterion Blotter (Bio Rad) в течение 15 мин при 30 В. Мембрану предварительно инкубировали в ТВЕ-буфере на протяжении 5 мин.

**Ультрафиолетовая (УФ) фиксация.** Фиксацию мембраны проводили в камере УФ-облучения CL-1000 Ultraviolet Crosslinker (БиоХимМак, Россия) в течение 10 мин в режиме 2000–4000.

**Иммуноферментное окрашивание мембран Hybond-N+ Саузерн-блоттинга.** Мембрану инкубировали в течение 5 мин в 0,1 Трис-NaCl (pH 7,5); 15 мин – в блокирующем буфере (0,1 Трис-NaCl, pH 7,5 + 5 % обезжиренного сухого молока); 45 мин – с анти-BrdU (в разведении 1:1000 в блокирующем буфере) при температуре +37 °С; затем производили 3 отмывки по 5 мин в Трис-NaCl.

Инкубацию с анти-мышинными антителами, меченными пероксидазой хрена (разведение 1:2000 в блокирующем буфере), проводили в течение 30 мин при температуре +37 °С; далее – 3 отмывки по 5 мин в Трис-NaCl. ECL добавляли на мембрану Amersham Hybond-N+ на 1 мин, затем экспонировали мембрану с пленкой Amersham Hyperfilm в течение 1 сут. Следующий этап – проявление в темной комнате: проявитель и фиксаж – по 5 мин, промывка водой и высушивание.

**Иммунофлуоресцентное окрашивание.** Мембрану предварительно инкубировали в 0,7 М гидроксида натрия в течение 10 мин; затем 5 мин в 0,1 Трис-NaCl (pH 7,5); 15 мин – в блокирующем буфере (0,1 Трис-NaCl, pH 7,5 + 5 % обезжиренного сухого молока); 45 мин – с анти-BrdU (в разведении 1:1000 в блокирующем буфере) при температуре +37 °С; после чего производили 3 отмывки по 5 мин в Трис-NaCl, инкубацию с анти-BrdU (+FITC) в течение 30 мин при температуре +37 °С, 3 отмывки по 5 мин в Трис-NaCl. Сканирование мембраны осуществляли на приборе Turphoon 9410 (ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»).

#### Статистический анализ данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили методом математического анализа данных с применением пакета компьютерных программ Excel и SPSS.10 for Windows и использованием методической литературы [23, 24]: анализ ранговых корреляций, сравнение средних значений двух выборок и t-критерий для независимых выборок с оценкой по уровню значимости; подсчет распределения частот по категориям с непрерывными и дискретными переменными; критерий Сомерса для качественных переменных.

#### Результаты и обсуждение

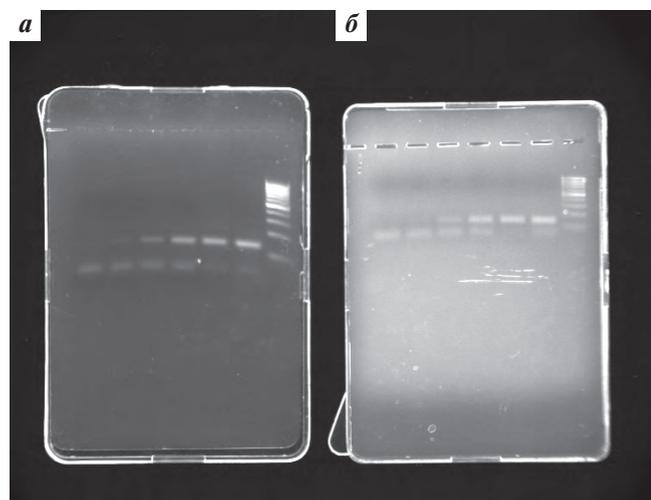
##### Возможности использования нерадиоактивных методов молекулярной диагностики метастатического поражения костного мозга при плоскоклеточном раке головы и шеи

При морфологическом исследовании образцов КМ 41 больного ПРГШ (по 6 мазков в каждом случае) метастатических клеток выявлено не было.

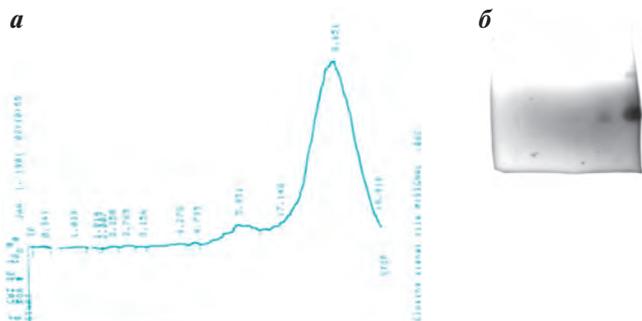
Нами проведено молекулярное исследование КМ у 41 больного ПРГШ различных стадий заболевания. РНК выделяли из 4,4–54,0 млн миелокариоцитов. У всех пациентов определяли экспрессию гена *E48* в стандартной ОТ-ПЦР с использованием для выявления продукта ПЦР красителя бромистого этидия, внесенного в агарозный гель. Ни в одном из изученных образцов КМ экспрессии гена *E48* на уровне мРНК не обнаружено.

В целях определения чувствительности обнаружения продукта ПЦР РНК выделяли из 100 тыс. клеток линии A431, которая постоянно экспрессирует белок E48. Выделенную общую РНК разводили в 10, 100, 1000, 10000 и 100000 раз, проводили ОТ, затем ПЦР. Бромистый этидий выявлял продукт ПЦР, соответствующий мРНК E48, выделенной из 100 клеток линии A431. Подобная чувствительность обнаружения продукта ПЦР не является достаточной для выявления микрометастазов ПРГШ в КМ больных.

Мы заменили ДНК-связывающий краситель бромистый этидий на более чувствительный – SYBR Green I. При проведении экспериментов на клеточной линии A431 SYBR Green I позволяет выявлять продукт



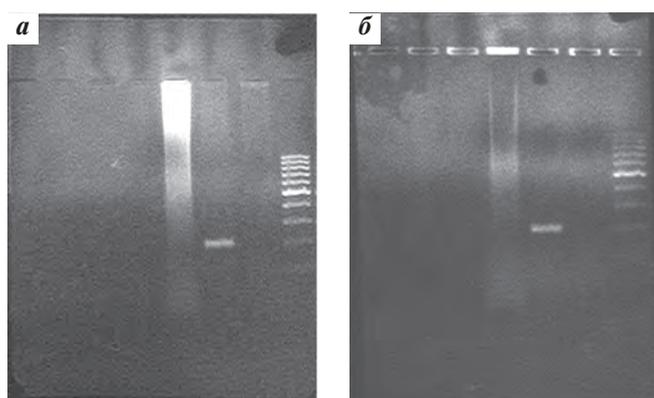
**Рис. 2.** Сравнение чувствительности SYBR Green I (а) и бромистого этидия (б) (титрование мРНК линии A431). Справа налево: маркер молекулярной массы, далее – последовательно продукты ПЦР, соответствующие мРНК линии A431, выделенной из 100000, 10000, 1000, 100, 10 и 1 клетки. Бромистый этидий выявляет мРНК из 100 клеток, SYBR Green I – мРНК из 10 клеток (слабая полоса). Продукт ПЦР соответствует 130 п. о. Верхняя полоса – несвязавшиеся праймеры, интенсивность этой полосы возрастает при уменьшении количества специфического продукта ПЦР



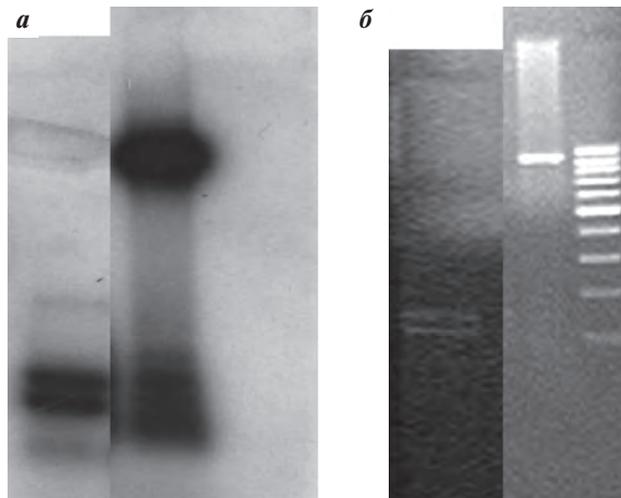
**Рис. 3.** Радиохроматография (а) и радиоавтография (б) агарозного геля с  $^{32}\text{P}$ -dСТР, включенным в кДНК E48 (130 п. о.) линии A431 (радиоавтограф LB2722-2 (BERTHOLD, Германия) с проточным детектором LB6280 и системой обработки данных (интегратором) HP3396A)

амплифицированной мРНК E48, выделенной из 10 клеток. Но в этом случае окрашивание амплифицированной кДНК в 130 п. о. является крайне слабым и не всегда воспроизводимым. При внесении 30 мкл продукта ПЦР в агарозный гель экспрессия мРНК E48 выявляется в 10 клетках линии A431, однако этой чувствительности также недостаточно для обнаружения микрометастазов. Необходимый порог чувствительности должен соответствовать мРНК 1 клетки линии A431 (рис. 2).

Для повышения чувствительности обнаружения экспрессии E48 нами была предпринята попытка повышения чувствительности обнаружения продукта ОТ-ПЦР за счет использования радиоизотопной метки (радиоактивно меченные нуклеотиды по  $^{32}\text{P}$ ). При замене холодного dСТР на радиоактивно меченный  $^{32}\text{P}$ -dСТР на этапе ПЦР нуклеотид включался в ДНК, что было установлено посредством как радиохроматографии, так и последующей радиоавтографии (рис. 3).



**Рис. 4.** Эффективность переноса амплифицированной кДНК E48 (130 п. о.) методом Саузерн-блоттинга из агарозного геля на мембрану после электрофоретического разделения продуктов ПЦР: а – агарозный гель после разделения продуктов ПЦР; б – мембрана Hybond-N+ после переноса на нее продуктов ПЦР с геля. Справа налево: на 1-й дорожке маркеры молекулярной массы, 2-я дорожка пустая, 3-я дорожка – продукт амплификации кДНК E48, по молекулярной массе соответствует 130 п. о. Рисунок демонстрирует высокую эффективность электрофоретического переноса на мембрану



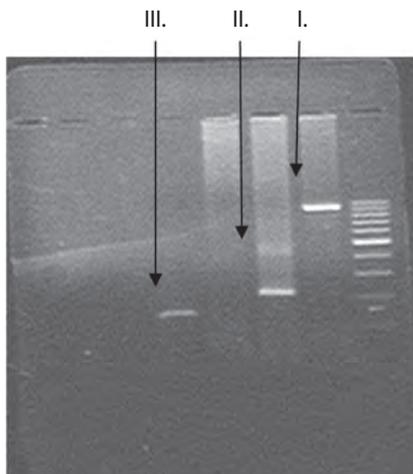
**Рис. 5.** Сравнение чувствительности выявления мРНК E48 радиоактивным методом (а) и в обычной ПЦР (б). Справа налево: 1-я дорожка соответствует маркеру, вторая – геномной ДНК E48 (908 п. о.), третья – кДНК E48 (130 п. о.). Рис. а: 1-я дорожка не видна, так как маркеры не являются радиоактивными. Рис. б: значительное усиление сигнала после радиоавтографии

Определение порога чувствительности радиоактивного мечения выполняли на линии A431. РНК, выделенную из 100 000 клеток A431, последовательно разводили и проводили ОТ. Радиоактивно меченный нуклеотид ( $^{32}\text{P}$ -dСТР) добавляли на этапе ПЦР-амплификации кДНК, полностью замещая им холодный dСТР. Последующий электрофорез в агарозном геле проводили по стандартной методике.

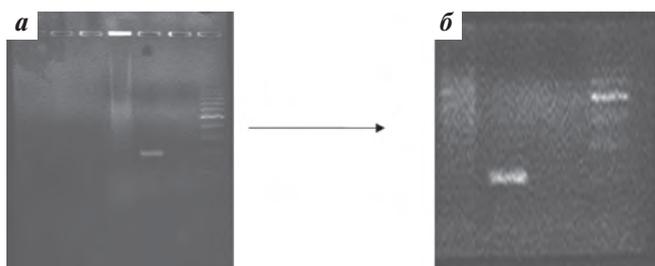
Мы использовали электрофоретический Саузерн-блоттинг (см. рис. 3), который позволяет проводить реакцию в более короткое время и избежать диффузии, снижающей чувствительность метода. Это особенно ценно при определении мРНК единичных опухолевых клеток. Эффективность электрофоретического переноса продуктов ПЦР из агарозного геля на мембрану Hybond-N+ показана на рис. 4.

Использование радиоактивной метки и электрофоретического Саузерн-блоттинга повышает чувствительность обнаружения до 1 клетки линии A431. Это видно на примере как гена E48, так и кДНК (рис. 5).

Однако применение радиоактивной метки имеет ряд ограничений из-за того, что радиоактивность – изотоп с короткой жизнью (период полураспада  $^{32}\text{P}$  2 нед) и требует регулярных поставок, объем которых невозможно заранее спланировать с учетом поступления больных. Поэтому необходимо вести поиск более чувствительных нерадиоактивных методов. Для этого потребовалось придание ДНК иммуногенности. В качестве иммуногена использовали BrdUTP. При оценке эффективности видно его включение в продукты с различной молекулярной массой: 130 п. о. – кДНК E48, 210 п. о. – кДНК  $\beta$ -глобина, 908 п. о. – ДНК гена E48 с интроном (рис. 6).



**Рис. 6.** Включение BrdUTP (вместо dTTP) в продукт ПЦР: I – 908 п. о. – ген E48; II – 210 п. о. –  $\beta$ -глобин; III – 130 п. о. – кДНК E48



**Рис. 7.** Фиксация ДНК с включенным BrdUTP УФ-облучением: а – мембрана после блоттинга; б – УФ-фиксация (увеличенный фрагмент)

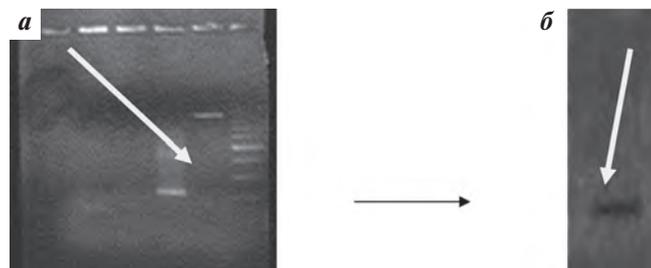
Таким образом, использование BrdUTP на этапе ПЦР позволяет эффективно выявлять ПЦР-продукты с различной молекулярной массой (130 п. о., 210 п. о., 908 п. о.). Однако в этих экспериментах не исключена возможность включения нуклеотидов (dTTP), применявшихся на этапах ОТ и синтеза кДНК E48. Прямое подтверждение включения BrdUTP и иммуногенности продукта ПЦР может быть получено только иммунологически.

Поскольку любое иммунологическое проявление требует многократных отмывок от несвязавшихся антител, то необходима дополнительная фиксация ДНК к мембране, что в нашем случае было осуществлено с помощью УФ (рис. 7).

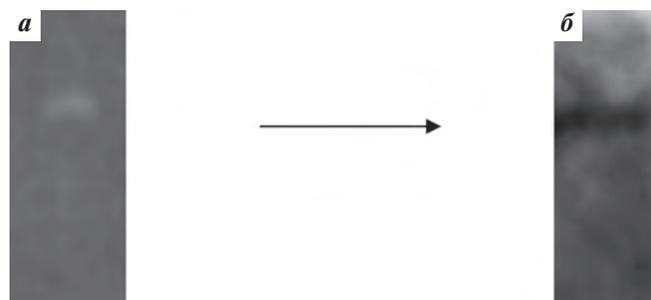
После отмывок и нанесения флуоресцирующих антител к BrdU в ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» проводили сканирование мембраны на приборе Turboon 9440 (лазер 488 нм), детектировали излучение 532 нм (рис. 8).

Таким образом, продукт ПЦР с включенным BrdU выявляется с помощью флуоресцирующих антител прямым конъюгатом анти-BrdU-FITC (см. рис. 8).

По данным литературы [25], флуоресцентное окрашивание уступает иммуноферментному по чувствительности в несколько раз. Это хорошо известно как из иммуногистохимического опыта окрашивания



**Рис. 8.** Иммунолюминесцентное проявление BrdU, включенного в кДНК E48. Сканирование мембраны: а – после электрофоретического иммуно-блоттинга (справа налево): маркер молекулярной массы, геномная ДНК E48 (908 п. о.), кДНК E48 (130 п. о.), бромистый этидий; б – фрагмент мембраны с полосой кДНК E48 после окрашивания FITC-мечеными антителами к BrdU, отмывок и проявления на приборе Турбоон 9440



**Рис. 9.** Высокая чувствительность хемилуминесцентного проявления (линия A431): а – нейлоновая мембрана Hybond-N+ после непрямого иммуноферментного окрашивания и отмывок перенесенной Саузерн-блоттингом амплифицированной кДНК E48 (окрашивание бромистым этидием); б – фотоэмульсия после хемилуминесцентного проявления связанных с ДНК антител, меченных пероксидазой хрена (значительное усиление сигнала)

тканей, так и из использования иммуноферментного окрашивания продуктов ПЦР с хемилуминесцентной детекцией сигнала. Чувствительность иммуноферментного метода соответствует чувствительности метода детекции мРНК с радиоактивной гибридизацией ( $^{32}\text{P}$ -dCSP). По этим причинам мы оценили возможность использования непрямого иммуноферментного метода для выявления BrdU-меченной кДНК E48. В качестве субстрата в этих случаях стандартно применяли ECL (рис. 9).

Проведение исследований на модельной системе – клетках линии A431 – с использованием разведений РНК и добавлением различных количеств клеток к нормальному КМ позволило установить, что данным методом возможно обнаруживать 1 клетку A431 среди 10 млн миелокариоцитов КМ. В 11 контрольных образцах КМ (здоровые лица или пациенты с гемобластозом) сигнал E48 не обнаружен (исследовали от  $5 \times 10^6$  до  $3 \times 10^7$  миелокариоцитов).

Имуноферментное проявление BrdUTP, включенного в продукт ОТ-ПЦР после Саузерн-блоттинга с использованием в качестве субстрата ECL, значительно повышает чувствительность обнаружения метастатических клеток ПРГШ в КМ и позволяет выделять мРНК из 1 клетки.

Таким образом, нами разработан высокочувствительный нерадиоактивный метод детекции экспрессии мРНК E48, включающий 16 этапов. Разумеется, данный метод является достаточно трудоемким.

1. Выделение общей РНК.
2. Выполнение ОТ.
3. Проведение ПЦР с включением BrdUTP вместо dTTP.
4. Разделение продуктов ПЦР электрофорезом в агарозном геле.
5. Электрофоретический Саузерн-блоттинг, перенос продуктов ПЦР на нейлоновую мембрану.
6. Высушивание мембраны.
7. Фиксация ДНК к мембране УФ-облучением.
8. Блокирование неспецифического связывания антител.
9. Обработка мембраны антителами к BrdU.
10. Отмывки от несвязавшихся антител.
11. Нанесение вторичных антител, меченных пероксидазой хрена.
12. Отмывки от несвязавшихся антител.
13. Нанесение субстрата ECL.
14. Помещение мембраны в тонкую пленку (необходимо избегать контакта влажной мембраны с фотопленкой).
15. Экспозиция с высокочувствительной фотопленкой в специальных кассетах.
16. Проявка фотопленки.

Подводя итог этому разделу работы, можно отметить, что нами оценен ряд методов, позволяющих повысить чувствительность обнаружения амплифицированной кДНК E48. Наиболее приемлемыми с точки зрения возможности обнаружения 1 метастатической клетки ПРГШ среди 10 млн миелокариоцитов явились радиоактивный метод и иммуноферментный метод с усилением хемилюминесцентного сигнала.

С использованием высокочувствительных методов исследование проведено у 19 больных ПРГШ ( $4,4 \times 10^6 - 5,4 \times 10^7$  миелокариоцитов). В 2 случаях из 19 было отмечено низкое качество РНК (не было сигнала мРНК  $\beta$ -глобина). Из 17 оставшихся пациентов у 6 (35,3 %) выявлен продукт экспрессии E48, 130 п. о. (в позитивных случаях изучено  $1,1 \times 10^7 - 2,7 \times 10^7$  миелокариоцитов).

#### Характеристика гемопоэза у больных плоскоклеточным раком головы и шеи

Возникновение опухоли и ее дальнейшее развитие приводят к разнообразным клиническим проявлениям в организме. Сложный комплекс биологически активных веществ, продуцируемых опухолью, оказывает влияние на системы и органы человека, в том числе на гемопоэз.

Анализ 41 аспирата КМ показал, что миелограммы больных независимо от количества миелокариоцитов характеризуются уменьшением содержания молодых

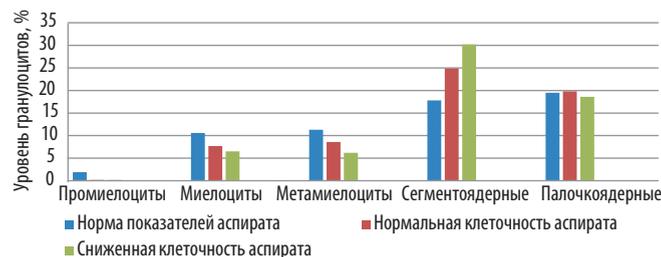


Рис. 10. Изменение клеточного состава гранулоцитарного роста



Рис. 11. Уровень моноцитов и лимфоцитов в КМ больных ПРГШ



Рис. 12. Редукция клеток эритроидного ряда в КМ больных ПРГШ

форм и увеличением зрелых элементов нейтрофильного ряда (в сравнении с нормой) без изменения индекса созревания нейтрофилов и процента клеток гранулоцитарного роста (рис. 10).

Количество моноцитов и лимфоцитов было достоверно выше нормы у пациентов с нормальной и сниженной клеточностью ( $p = 0,05$ ) (рис. 11).

При сравнении с нормой показателей клеток эритроидного роста было выявлено снижение базофильных и полихроматофильных нормобластов с одновременным повышением содержания оксифильных форм ( $p = 0,05$ ), что привело к увеличению индекса созревания эритроидных клеток. При этом сумма клеток эритроидного ряда не выходила за пределы нормальных значений (рис. 12).

В группе больных с метастазами в КМ (МТС<sup>+</sup>) отмечено достоверное повышение суммарного количества клеток гранулоцитарного роста до 72 % в сравнении с пациентами без микрометастазов в КМ (МТС<sup>-</sup>) за счет всех (зрелых и незрелых) морфологически распознаваемых форм (рис. 13).

Учитывая данные изменения, закономерным является снижение показателя индекса созревания ней-

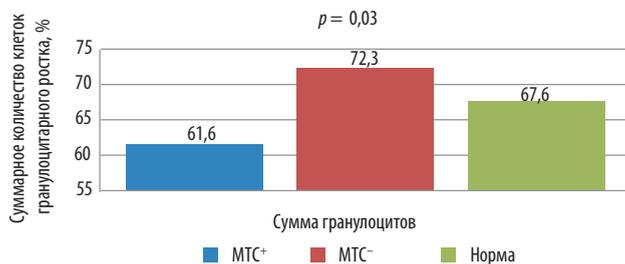


Рис. 13. Суммарное количество клеток гранулоцитарного ряда в 2 группах больных ПРГШ

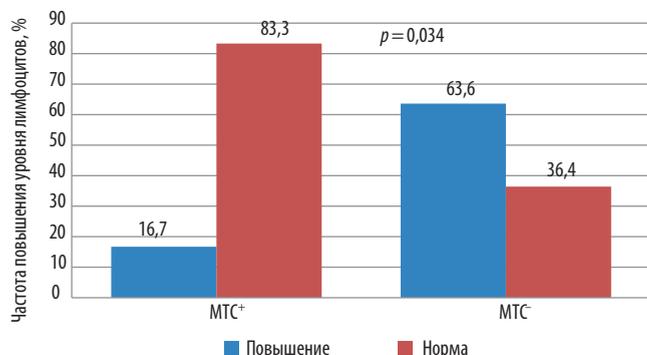


Рис. 14. Частота повышения уровня лимфоцитов в КМ 2 групп больных ПРГШ

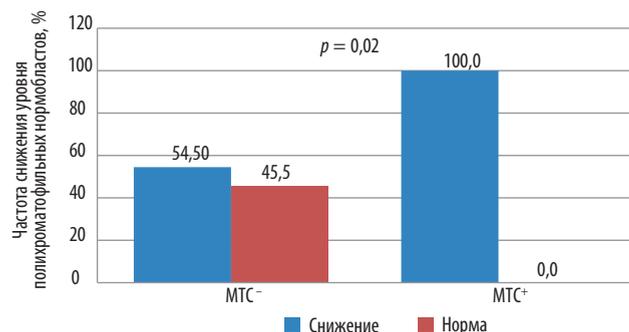


Рис. 15. Частота снижения уровня полихроматофильных нормобластов в КМ 2 групп больных ПРГШ

трофилов (среднее значение нормы – 0,6). В обеих группах отмечено снижение индекса созревания нейтрофилов до 0,4 ( $p = 0,76$ ). Уровень лимфоцитов у MTC<sup>+</sup>-пациентов был в пределах нормы, что отличает их от остальных больных ПРГШ и косвенно свидетельствует об отсутствии разбавления периферической кровью (рис. 14).

Суммарное количество клеток эритроидного роста в КМ в 2 рассматриваемых группах пациентов (MTC<sup>+</sup> и MTC<sup>-</sup>) достоверно не различалось, отличия касались только полихроматофильных нормобластов ( $4,6 \pm 1,2$  и  $8,0 \pm 1,2$  соответственно,  $p = 0,02$ ). При выявлении микрометастазов процентное содержание этих клеток было достоверно снижено и не было зафиксировано ни одного случая, где бы количество полихроматофильных нормобластов колебалось в нормальных пределах (рис. 15).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о существовании отличий в показателях КМ-кроветворения у больных ПРГШ по сравнению с нормой.

#### Взаимосвязь показателей гемопоэза с клиническими и морфологическими характеристиками опухоли

Особенностей КМ-кроветворения в зависимости от пола и возраста больных не выявлено. Нами установлено, что локализация опухолевого процесса имела ограниченную связь с показателями миелограмм. При раке ротоглотки отмечено снижение уровня миелоцитов ( $p = 0,03$ ) и повышение содержания лимфоцитов ( $p = 0,04$ ). Следует отметить, что при проведении молекулярного исследования КМ наибольшую группу представляли больные раком языка. Нами были оценены 2 группы пациентов в зависимости от локализации опухоли: поражение языка ( $n = 8$ ) и остальные локализации орофарингеальной зоны ( $n = 9$ ) – ротоглотка ( $n = 2$ ), гортаноглотка ( $n = 2$ ), слизистая оболочка полости рта ( $n = 5$ ) (табл. 3).

Наиболее часто микрометастазы в КМ выявляются при раке языка (в 2,5 раза чаще, чем при других локализациях), однако в нашем исследовании мы не получили корреляции между наличием микрометастазов в КМ и локализацией опухолевого процесса ( $p = 0,232$ ).

В зависимости от размера первичной опухоли показано нарушение дифференцировки эритрокариот без изменения их процентного содержания ( $21,8 \pm 2,9$  %) в миелограмме при размере опухоли T4

Таблица 3. Выявление микрометастазов в зависимости от локализации опухолевого процесса

Микрометастазы	Локализация опухолевого процесса		$\chi^2$	$p$
	язык, $n$ (%)	остальные, $n$ (%)		
Наличие	4 (50)	2 (22)	1,431	0,232
Отсутствие	4 (50)	7 (78)		

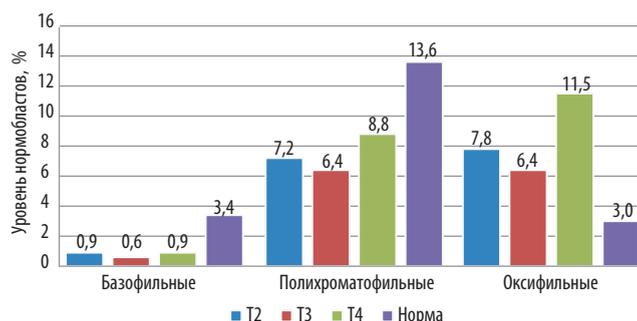


Рис. 16. Влияние размера первичной опухоли на эритроидный росток

Таблица 4. Взаимосвязь первичного объема опухоли и поражения КМ

Размер первичной опухоли	Микрометастазы		$\chi^2$	<i>p</i>
	наличие, <i>n</i> (%)	отсутствие, <i>n</i> (%)		
T2	3 (42,9)	4 (57,1)	1,466	0,481
T3	1 (16,7)	5 (83,2)		
T4	2 (50,0)	2 (50,0)		

и изолированное повышение оксифильных нормобластов (11,5 %;  $p < 0,05$ ) в этой группе, что достоверно отличается от содержания данных элементов в нормальном КМ и у больных с размером опухоли T2 и T3 (рис. 16).

Объем первичной опухоли не имел статистически значимой взаимосвязи с наличием микрометастазов ПРГШ в КМ (табл. 4).

Обращает на себя внимание тот факт, что микрометастазы в КМ могут обнаруживаться даже при опухолях небольшого размера (T2).

Нами оценены аспираты КМ больных с поражением регионарных ЛУ и без. Существенных различий в показателях клеточного состава КМ не выявлено ( $p > 0,05$ ). Различия определялись только в количестве миелокариоцитов ( $24,3 \times 10^9/\text{л}$  и  $48,1 \times 10^9/\text{л}$  в группах с поражением ЛУ и без соответственно;  $p = 0,01$ ). В зависимости от размера и количества пораженных ЛУ отмечено снижение уровня миелокариоцитов при N0 –  $24,3 \pm 3,7 \times 10^9/\text{л}$  против N1 –  $46,5 \pm 8,3 \times 10^9/\text{л}$  и N2 –  $47,6 \pm 15,6 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 5).

При сравнении 2 групп больных – с положительным сигналом мРНК E48 в КМ и при отсутствии мРНК E48 – поражение регионарных ЛУ (N1–3) наблюдалось чаще у пациентов с микрометастазами в КМ ( $p = 0,046$ ) (табл. 6).

Стадия опухолевого процесса в большей степени определяет прогноз течения заболевания, так как включает совокупность 2 критериев: локальное распространение и поражение зон регионарного метастазирования. При сопоставлении показателей миело-

Таблица 5. Клеточность КМ в зависимости от статуса ЛУ (N0 и N1)

Клеточность КМ	Регионарные метастазы		$\chi^2$	<i>p</i>
	N0, <i>n</i> (%)	N1, <i>n</i> (%)		
Сниженная	9 (64,3)	1 (9,1)	7,819	0,005
Нормальная	5 (35,7)	10 (90,9)		

Таблица 6. Поражение регионарных ЛУ (N1–3) и микрометастазы в КМ

Микрометастазы в КМ	Поражение регионарных ЛУ		$\chi^2$	<i>p</i>
	нет, <i>n</i> (%)	есть, <i>n</i> (%)		
Наличие	0 (0)	4 (100)	2,0	0,046
Отсутствие	3 (37,5)	5 (62,5)		

грамм при различных стадиях (II, III, IVa, IVb) опухолевого процесса статистически достоверных различий получено не было. Также нами не установлено взаимосвязи микрометастатического поражения КМ со стадией заболевания ПРГШ ( $p = 0,78$ ).

Степень дифференцировки опухолевых клеток плоскоклеточного рака имеет достоверную взаимосвязь с особенностями КМ-кровотворения у больных ПРГШ. Так, для низкодифференцированных опухолей оказалось характерным резкое снижение клеточности КМ ( $14,5 \times 10^3/\text{мкл}$ ;  $p = 0,091$ ) и изолированное снижение уровня метамиелоцитов (5,3 %;  $p = 0,049$ ) в сравнении с умеренно дифференцированными опухолями (рис. 17).

Мы проанализировали миелограммы больных в зависимости от дальнейшего течения опухолевого процесса после проведенного лечения. Прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 12 пациентов. Сравнение миелограмм в 2 группах (с прогрессированием опухоли,  $n = 12$ , и без такового,  $n = 28$ ) выявило изменения в отдельных показателях аспиратов. В группе больных с прогрессированием опухолевого процесса определялось снижение клеточности КМ практически в 2 раза по сравнению с группой без прогрессирования ( $27,1 \pm 5,2$  и  $46,0 \pm 8,5$  соответственно), однако статистически достоверных различий не получено ( $p = 0,17$ ). Кроме того, уровень молодых клеток гранулоцитарного ростка – промиелоцитов у пациентов с прогресси-



Рис. 17. Влияние степени дифференцировки первичной опухоли на показатели аспирата КМ

Таблица 7. Взаимосвязь прогрессирования опухолевого процесса и наличия микрометастазов в КМ пациентов

Микрометастазы в КМ	Прогрессирование опухолевого процесса		$\chi^2$	<i>p</i>
	нет, <i>n</i> (%)	есть, <i>n</i> (%)		
Наличие	3 (50,0)	3 (50,0)	3,61	0,057
Отсутствие	10 (90,9)	1 (9,1)		

рованием опухоли был снижен и составил  $0,017 \pm 0,01$ , в то время как в группе без прогрессирования –  $0,3 \pm 0,06$  ( $p = 0,016$ ).

Молекулярный анализ аспириатов КМ показал, что в группе с положительным сигналом *E48* частота прогрессирования заболевания составила 50 %, у пациентов без поражения КМ – 9,1 % ( $p = 0,057$ ) (табл. 7).

## Выводы

Подводя итог вышеизложенному, стоит отметить, что изменения в миелограммах больных ПРГШ могут свидетельствовать о своего рода «реакции» КМ на опухолевый рост, что согласуется с современными представлениями о влиянии опухолевых клеток на КМ-кровообразование. В случаях с выявленными микрометастазами эти изменения носят более очерченный характер и заключаются в увеличении суммарного содержания клеток гранулоцитарного роста и снижении полихроматофильных нормобластов при нормальном уровне лимфоцитов и ряда других клеток КМ. Патогенетической причиной этих изменений, возможно, является продукция опухолевыми клетками комплекса биологически активных веществ, которые влияют на КМ-кровообразование. Кроме того, эти изменения возможно расценивать как проявления местного иммунного ответа на присутствие чужеродного компонента в КМ больных ПРГШ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 году. Под ред.: М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2015. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2013. By eds.: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow, 2015. (In Russ.)].
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. С. 126–42; 320–40. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2000. Pp. 126–42; 320–40. (In Russ.)].
3. Матякин Е.Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. [Matyakin E.G. Clinical aspects of the regional tongue and pharynx metastases. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 1988. (In Russ.)].
4. Нуммаев Г.М. Рак гортаноглотки (современные методы диагностики, лечения и прогноза). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. [Nummaev G.M. Hypopharynx cancer (modern diagnostics, treatment and forecast method). Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 1988. (In Russ.)].
5. Kademani D., Bell R.B., Bagheri S. et al. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11): 1599–605.
6. Ахундов А.А. Клиническое значение диплоидности ДНК при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. [Akhundov A.A. Clinical value of the DNA diploidy at the epidermoid cancer of the oral mucosa. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 2000. (In Russ.)].
7. Уваров А.А. Органосохраняющие методы лечения местно-распространенного рака орофарингеальной области. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. [Uvarov A.A. Organ-preserving methods of treatment of the local cancer of the oropharyngeal area. Thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 1997. (In Russ.)].
8. Худират С.А. Анализ ДНК-цитометрических данных и их использование для прогнозирования течения опухолевого процесса при злокачественных опухолях слизистой оболочки полости рта и гортани. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1998. [Khudirat S.A. Analysis of DNA-cytometric data and its use for the forecasting of the tumor process course at malignant neoplasms of the mouth cavity and pharynx. Author's abstract of thesis ... of candidate of biology. Moscow, 1998. (In Russ.)].
9. Colnot D.R., Nieuwenhuis E.J., Kuik D.J. et al. Clinical significance of micrometastatic cells detected by E48 (Ly-6D) reverse transcription-polymerase chain reaction in bone marrow of head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10(23): 7827–33.
10. Partridge M., Brakenhoff R., Phillips E. et al. Detection of rare disseminated tumor cells identifies head and neck cancer patients at risk of treatment failure. *Clin Cancer Res* 2003;9(14):5287–94.
11. Крохина О.В. Микрометастазы рака молочной железы в костный мозг. Иммуноморфологическая диагностика. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. [Krokhina O.V. Micrometastases of the mammary gland cancer to the bone marrow. Immunomorphologic diagnostics. Thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 2003. (In Russ.)].
12. Mansi J.L., Easton D., Berger U. et al. Bone marrow micrometastases in primary breast cancer: prognostic significance after 6 years' follow-up. *Eur J Cancer* 1991;27(12):1552–5.
13. Harbeck N., Untch M., Pache L., Eiermann W. Tumour cell detection in the bone marrow of breast cancer patients at primary therapy: results of a 3-year median follow-up. *Br J Cancer* 1994;69(3):566–71.
14. Wiedswang G., Borgen E., Karesen R. et al. Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3469–78.
15. Кузнецов Ю.В., Ковригина Е.С., Байдун Л.В. и др. Использование эритроцитарных индексов и показателей обмена железа в дифференциальной диагностике микроцитарных анемий. Гематология и трансфузиология 2000;45(6):46–8. [Kuznetsov Yu.V., Kovrigina E.S., Baydun L.V. et al. Using of erythrocyte indices and of iron exchange indices in the differential diagnostics of microcytic anemias. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2000;45(6):46–8. (In Russ.)].

16. Hofmann T., Buchner A., Hofstetter A. et al. Prognostic relevance of disseminated tumour cells in bone marrow of patients with transitional cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2007;43(18):2678–84.
17. Pantel K., Aignherr C., Kollerman J. et al. Immunocytochemical detection of isolated cells in bone marrow of patients with untreated stage C prostatic cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A(10):1627–32.
18. Pantel K., Izbicki J., Passlick B. et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996;347(9002):649–53.
19. Soeth E., Röder C., Juhl H. et al. The detection of disseminated tumor cells in bone marrow from colorectal-cancer patients by a cytokeratin-20-specific nested reverse-transcriptase-polymerase-chain reaction is related to the stage of disease. *Int J Cancer* 1996;69(4):278–82.
20. Weitz J., Kienle P., Magener A. et al. Detection of disseminated colorectal cancer cells in lymph nodes, blood and bone marrow. *Clin Cancer Res* 1999;5(7):1830–6.
21. Brakenhoff R.H., Stroemer J.G., ten Brink C. et al. Sensitive detection of squamous cells in bone marrow and blood of head and neck cancer patients by E48 reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Clin Cancer Res* 1999;5(4):725–32.
22. Соколов В.В., Грибова И.А. Гематологические показатели здорового человека. М.: Медицина, 1972. [Sokolov V.V., Gribova I.A. Hematologic indices of healthy humans. Moscow: Meditsina, 1972. (In Russ.)].
23. Наследов А.Д. SPSS. Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. СПб.: Питер, 2005. [Nasledov A.D. SPSS. Computer analysis of data in psychology and social sciences. Saint Petersburg: Piter, 2005. (In Russ.)].
24. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2006. [Rebrova O.Yu. Statistic analysis of medical data. Application of the applied programs' package STATISTICA. Moscow, 2006. (In Russ.)].
25. Dakhama A., Hegele R.G. A nonradioactive method for rapid and sensitive detection of polymerase chain reaction products by use of bromo-desoxyuridine. *Mod Pathol* 1996;9(8):849–53.

# Увеличение объема пилоидной астроцитомы среднего мозга: рецидив или псевдопрогрессия? Клиническое наблюдение

Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, В.В. Костюченко, М.В. Галкин, Е.А. Хухлаева, А.Н. Коновалов  
ФГБУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;  
Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Контакты: Юрий Юрьевич Трунин ytrunin@nsi.ru

*Пилоидная астроцитома (ПА) — глиома, наиболее часто встречающаяся у детей (Grade I по классификации Всемирной организации здравоохранения). По данным большинства авторов, стереотаксическое облучение (радиотерапия и радиохirurgия) является эффективным методом борьбы с ростом опухоли у пациентов с неполным удалением и рецидивом ПА.*

*Мы представляем клиническое наблюдение пациентки с ПА среднего мозга, у которой в первые 7 мес после облучения произошло выраженное увеличение объема опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с последующим полным ее регрессом без какого-либо противоопухолевого лечения. Наблюдение за больной, регулярная оценка клинического состояния и изменений на МРТ в сопоставлении с похожими клиническими наблюдениями и данными литературы позволяют предположить, что увеличение объема ПА в ранние сроки после лучевого лечения, как правило, является псевдопрогрессией, а не истинной прогрессией опухоли.*

*Понимание данного феномена позволит улучшить оценку результатов лучевого лечения пациентов с ПА и исключить ненужное противоопухолевое лечение у данной категории больных.*

**Ключевые слова:** пилоидная астроцитома, радиохirurgия, стереотаксическая радиотерапия, прогрессия, псевдопрогрессия

DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-1-68-70

## Enlarged piloid astrocytoma of the midbrain: recurrence or pseudoprogression? A clinical case

Yu. Yu. Trunin, A. V. Golanov, V. V. Kostyuchenko, M. V. Galkin, E. A. Khukhlaeva, A. N. Kononov

Acad. N. N. Burdenko Neurosurgery Research Institute at the Ministry of Health of Russia;  
16 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia

*Piloid astrocytoma (PA) is a glioma that is most frequently encountered in children (WHO grade I). According to most authors, stereotactic radiation (radiotherapy and radiosurgery) is an effective method to control tumor growth in patients with incomplete removal of PA and its recurrence.*

*The authors describe a clinical case of a female patient with PA of the midbrain; during the first 7 months after radiation she showed an obvious enlargement of the tumor, as evidenced by magnetic resonance imaging (MRI), with its further regression without any antitumor treatment. A follow-up of the patient and a regular evaluation of her clinical status and MRI changes, as compared to the similar clinical cases and literature data, may suggest that PA enlargement early after radiotherapy is generally pseudoprogression rather than true progression of the tumor.*

*An understanding of this phenomenon will be able to improve the assessment of radiotherapy results in patients with PA and to rule out unnecessary antitumor treatment in this category of patients.*

**Key words:** piloid astrocytoma, radiosurgery, stereotactic radiotherapy, progression, pseudoprogression

## Введение

Лучевая терапия (ЛТ) является важным методом лечения пациентов с пилоидными астроцитомами (ПА). Стереотаксическая ЛТ и стереотаксическая радиохirurgия на сегодняшний день являются методами выбора в лечении пациентов с ПА. Применение стереотаксической техники позволяет существенно снизить нагрузку на окружающие здоровые ткани и, соответственно, уменьшить риск развития осложнений и лучевых реакций. Стереотаксическое облучение

является эффективным методом ЛТ у пациентов с остаточной опухолью, рецидивом, прогрессией опухоли после нерадикальной операции, химиотерапии и у больных, которым удаление образования не выполнялось [1–3].

Увеличение объема опухоли после ЛТ, особенно если оно не сопровождается клиническим ухудшением, требует проведения дифференциальной диагностики между продолженным ростом образования и постлучевыми изменениями — так называемой «псевдопрогрессией». Это имеет принципиальное зна-

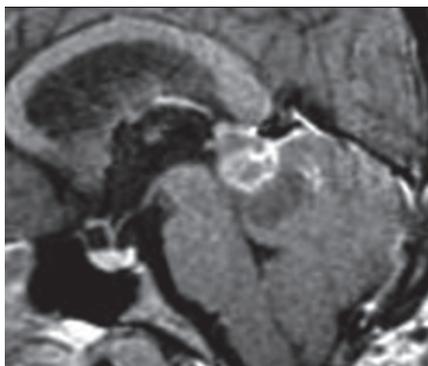


Рис. 1. Пациентка А.: МРТ головного мозга до проведения стереотаксической радиотерапии

чение, так как каждая из данных ситуаций требует своего подхода к лечению [4, 5].

### Клинический случай

**Пациентка А., 20 лет.** В течение нескольких лет страдала головными болями, частота и интенсивность которых постепенно нарастали. Затем появилась рвота в утренние часы на высоте головных болей, что послужило поводом для обращения в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головы с контрастным усилением выявлялись кистозная опухоль среднего мозга, окклюзионная гидроцефалия.

В августе 2008 г. больная была прооперирована: проведено удаление ПА среднего мозга и эндоскопическая вентрикулостомия III желудочка.

На контрольной МРТ с контрастным усилением через 3 мес после операции обнаруживалась остаточная опухоль в области среднего мозга и Сильвиева водопровода, состоящая из кистозного и солидного компонентов, гетерогенно накапливающая контрастное вещество (рис. 1). На момент обращения в отделение радиологии в клинической картине заболевания очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Учитывая наличие остатков опухоли, выявленных МРТ, и ее инфильтративный рост по данным интраоперационных наблюдений, в октябре–ноябре 2008 г. был

проведен курс ЛТ. Лечение выполняли на линейном ускорителе Новалис (BrainLab) с мультилифтным коллиматором с энергией фотонов 6 МэВ. Объем облучения сформирован следующим образом: собственно остаточная опухоль (GTV, gross tumor volume) включала в себя изменения на МРТ в режиме T2 с учетом зоны накопления контрастного вещества и кисты. Клинический объем облучения (CTV, clinical target volume) формировался из расчета  $GTV + 5$  мм (краевой захват). Планируемый объем облучения (PTV, planning target volume) рассчитывали по формуле:  $PTV = CTV + 2$  мм (краевой захват). Таким образом, PTV составил  $36,2$  см<sup>3</sup>. Мы использовали стандартный режим фракционирования: 1,8 Гр за фракцию до суммарной очаговой дозы 54 Гр; методика подведения – 3 DARC. В процессе лечения состояние пациентки оставалось стабильным.

Первое контрольное МРТ-исследование головы с контрастным усилением через 2 мес после курса ЛТ показало существенное увеличение объема опухоли как за счет солидного, так и кистозного компонентов с интенсивным накоплением контрастного вещества (рис. 2а). При этом состояние больной оставалось стабильным, в связи с чем принято решение о динамическом наблюдении с проведением 2-недельного курса стероидной терапии.

Контрольные снимки через 4 и 7 мес показали дальнейший рост опухоли, не сопровождающийся клиническим ухудшением (рис. 2б, в). Выполнена позитронно-эмиссионная томография головы с <sup>11</sup>C-метионином: индекс накопления препарата (опухоль/нормальный мозг) составил 1,45. На МРТ видно, что Сильвиев водопровод заблокирован, но нарастания гидроцефалии нет, так как при первой операции была выполнена 3D-вентрикулостомия. Ведущими нейрохирургами нашего института обсуждалось повторное удаление опухоли. Однако пациентка, ввиду отсутствия ухудшения и точных данных о том, что речь может идти о рецидиве заболевания, от предложенной операции отказалась.

Через 12 мес МРТ-исследование впервые продемонстрировало постепенное уменьшение объема опухоли и степени ее контрастирования (рис. 3а). Дальнейшее наблюдение подтвердило самостоятельный, полный регресс имеющейся



Рис. 2. Пациентка А.: МРТ головного мозга после проведения стереотаксической радиотерапии: а – через 2 мес; б – через 4 мес; в – через 7 мес

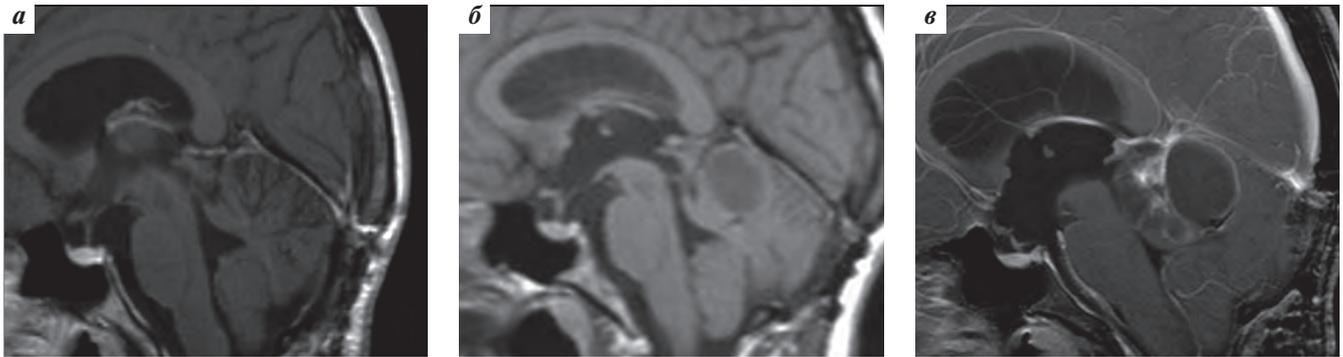


Рис. 3. Пациентка А.: МРТ головного мозга после проведения стереотаксической радиотерапии: а – через 12 мес; б – через 30 мес; в – через 54 мес

опухоли без какого-либо дополнительного лечения (рис. 3б). Через 4,5 года после ЛТ по данным МРТ головы с контрастным усилением остаточной опухоли не обнаружено, кисты нет, Сильвиев водопровод открыт (рис. 3в).

### Обсуждение

Мы представили необычный случай выраженного увеличения объема ПА в ранние сроки после курса ЛТ с последующим ее полным регрессом. Благодаря предшествующей операции (эндоскопической вентрикулостомии III желудочка) блокирование опухолью Сильвиева водопровода не привело к развитию окклюзионной гидроцефалии. Стабильное состояние пациентки позволило наблюдать за течением заболевания и увидеть самостоятельный, полный регресс опухоли без какого-либо дополнительного лечения.

За 10 лет функционирования отделения радиологии и радиохирургии нами было пролечено более 212 пациентов с ПА. В 15 % ( $n = 32$ ) случаев отмечались подобные описанным изменения на МРТ в ранние сроки после курса ЛТ (в течение 12 мес после облучения). Данные изменения у большинства ( $n = 27$ ) пациентов были расценены как рецидив, и больным были проведены повторные операции либо ввиду клинического ухудшения, либо по решению нейрохирурга. Это позволило изучить гистологический материал (при его достаточном количестве) от 19 пациентов: не было выявлено никаких признаков прогрессирования опухоли.

У 5 неоперированных больных, как и в описанном клиническом наблюдении, отмечался постепенный

самостоятельный регресс опухоли. Только у 2 пациентов (из 32 с признаками прогрессии на МРТ) в дальнейшем продолжился рост опухоли, который был подтвержден гистологическим исследованием после повторных операций. Таким образом, в большинстве (93,75 %) случаев речь шла о псевдопрогрессии опухоли после ЛТ [4].

В литературе недостаточно данных, посвященных псевдопрогрессии опухолей. Как правило, этот термин можно встретить относительно последствий лечения злокачественных глиом и метастазов, и под ним понимают временное увеличение объема опухоли и усиление степени ее контрастирования [6]. Подобные наблюдения у пациентов с ПА единичны. Одно из самых крупных наблюдений представил R.P. Naftel, который в 2015 г. опубликовал результаты ЛТ 24 пациентов с ПА: из 13 больных с временным увеличением объема опухоли на МРТ только у 2 в дальнейшем было подтверждено прогрессирование заболевания [5].

### Заключение

Представленное клиническое наблюдение – пример псевдопрогрессии ПА после курса стереотаксической ЛТ. В соответствии с нашими данными и данными литературы, частота развития псевдопрогрессий существенно выше, чем доля истинных рецидивов этих опухолей. Понимание данного феномена позволит улучшить оценку результатов ЛТ пациентов с ПА и исключить ненужную дополнительную противоопухолевую терапию.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Douw L., Klein M., Fagel S.S. et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8(9):810–8.
2. Fernandez C., Figarella-Branger D., Girard N. et al. Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors – a retrospective study of 80 cases. *Neurosurgery* 2003;53(3):544–53;discussion 554–5.
3. Simonova G., Novotny J. Jr, Liscak R. Low-grade gliomas treated by fractionated gamma knife surgery. *J Neurosurg* 2005;102 Suppl: 19–24.
4. Trunin Y., Golanov A., Konovalov A. et al. Stereotactic radiation therapy and radiosurgery for brain pilocytic astrocytomas. *J Radiosurg SBRT* 2013; 2 Suppl 2.1:34.
5. Naftel R.P., Pollack I.F., Zuccoli G. et al. Pseudoprogression of low-grade gliomas after radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):35–9.
6. Parvez K., Parvez A., Zadeh G. The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence. *Int J Mol Sci* 2014;15(7):11832–46.

# Профессору Чингизу Рагим оглы Рагимову – 60 лет!

Чингиз Рагим оглы Рагимов родился 6 января 1956 г. в г. Баку в семье врачей. В 1973 г. он окончил Азербайджанский медицинский институт и после прохождения интернатуры в 1-й городской клинике г. Баку работал в Нахичеванской Автономной Республике хирургом-стоматологом. В 1980 г. он прошел стажировку в отделении опухолей головы и шеи МНИОИ им. П.А. Герцена. С 1981 по 1983 г. Чингиз Рагим оглы обучался в аспирантуре во Всесоюзном онкологическом научном центре во II отделении опухолей головы и шеи и в 1984 г. под руководством проф. Г.В. Фалилеева успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Меланома кожи головы и шеи (изучение факторов прогнозирования)». В дальнейшем он работал старшим научным сотрудником в Азербайджанском государственном институте усовершенствования врачей им. А. Алиева. В 1986 г. был зачислен докторантом на кафедру челюстно-лицевой хирургии в Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, где в 1992 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Роль и место антиоксидантной терапии в предупреждении и лечении гнойно-воспалительных процессов мягких тканей лица и шеи».

Вернувшись на родину, Чингиз Рагим оглы начал свою деятельность в должности профессора кафедры хирургической стоматологии Азербайджанского медицинского института. Одновременно трудился на должности заместителя заведующего отделом гуманитарной политики в администрации Президента Азербайджанской Республики, курировал вопросы здравоохранения и социальных проблем. С 1993 по 1998 г. он возглавлял отдел здравоохранения и социальных проблем Кабинета министров Азербайджанской Республики, а с 1997 по 2000 г. являлся национальным координатором программы ООН в Азербайджане.



**6 января 2016 г. исполнилось 60 лет заведующему кафедрой хирургии полости рта и челюстно-лицевой хирургии Азербайджанского медицинского университета, доктору медицинских наук, профессору Чингизу Рагим оглы Рагимову**

В 2004 г. проф. Ч.Р. Рагимов возглавил отделение челюстно-лицевой хирургии 1-й Городской больницы г. Баку, с 2007 г. по настоящее время является заведующим кафедрой хирургии полости рта и челюстно-лицевой хирургии Азербайджанского медицинского университета.

Проф. Ч.Р. Рагимов первым в Азербайджане стал выполнять операции больным с краниофациальными дефектами. При распространенных опухолевых процессах в области челюсти на основе метода виртуального планирования он проводит тотальные резекции нижней челюсти с одновременным установлением денальных имплантатов в малолберцовую кость.

Основные направления научно-практической и педагогической деятельности проф.

Ч.Р. Рагимова: реконструктивно-восстановительные операции при дефектах и деформациях челюстно-лицевой области; малоинвазивные методы диагностики и лечения хирургических патологий височно-нижнечелюстного сустава; диагностика и лечение опухолей полости рта и челюстно-лицевой области; внедрение дистракционного остеогенеза, навигационной хирургии, сложной имплантации зубов и микрохирургии в челюстно-лицевую хирургию; изучение на субклеточном и структурном уровнях особенностей течения хирургических ран в полости рта и на коже лица. Он проводит курсы по последиplomному обучению специалистов с привлечением ведущих ученых из Израиля, Турции, России, Ирана, Германии, США, экспертов Академии остеointegrации (АО). Им опубликовано более 100 научных работ, 5 учебных пособий. Он – автор 3 научных изобретений и 5 рационализаторских предложений. Под его руководством защищены 2 докторские и 8 кандидатских диссертаций.

Проф. Ч.Р. Рагимов является членом Грузинской военно-медицинской академии, Международной ассоциации хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Международного общества имплантологов полости рта, экспертом АО по черепно-челюстной специальности, членом редколлегии журнала «Oftalmologiya Jurnal», членом редколлегии – зарубежным редактором журнала «Опухоли головы и шеи».

Проф. Ч.Р. Рагимов, применяя свой педагогический опыт, активно помогает становлению высококлассных специалистов. Юбилей он встречает на подъеме творческих сил, и мы сердечно поздравляем его с 60-летием! Желаем здоровья и новых достижений в клинической, научной и общественной деятельности!

# КУРСЫ IRCAD/EITS 2016 г.



Это возможность в короткие сроки повысить профессиональный уровень, овладеть новыми методами и развить навыки малоинвазивной хирургии

Курсы по лапароскопической и роботизированной хирургии Европейского института телехирургии IRCAD/EITS (Страсбург, Франция) признаны ведущими мировыми специалистами образцом организации учебного процесса. Они одобрены Европейским советом аккредитации непрерывного медицинского образования (EACCME) и институтом Европейского союза медицинских специалистов.

Программа включает теорию и практические сессии. Во время курсов проводятся интерактивные сессии между экспертами и учащимися.

Компания «Медицина Сегодня» обладает солидным опытом в обучении медицинского персонала в России и за рубежом, ее сотрудники возьмут на себя все организационные вопросы: регистрацию, визы, билеты и проживание.

**20%**  
**СКИДКА**

от стоимости регистрации предоставляется членам обществ:  
Российского общества онкоурологов,  
Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи,  
Общества специалистов по онкологической колопроктологии,  
Российского общества детских онкологов,  
Общества специалистов по нервно-мышечным болезням

Зарегистрироваться и получить подробную программу  
можно на сайте [www.mctoday.ru](http://www.mctoday.ru)  
и по электронной почте: [info@protiv-raka.ru](mailto:info@protiv-raka.ru).



# КАЛЕНДАРЬ ОНКОЛОГА

— мобильное приложение —



## НОВЫЙ УРОВЕНЬ ПЛАНИРОВАНИЯ

- ✓ все события в области онкологии в одном календаре
- ✓ быстрый поиск, индивидуальные настройки и фильтры
- ✓ возможность получения уведомлений

Приложение доступно для бесплатного скачивания



