

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

HEAD AND NECK TUMORS

В НОМЕРЕ:

*Новое решение в лечении
радиойодрефрактерного
рака щитовидной железы*

*Нутритивная поддержка больных
с опухолями головы и шеи*

*Современные подходы к лечению
базально-клеточного рака головы и шеи*

*Новые решения в лечении
рака ротоглотки*

2

2016

ТОМ 6

НЕ П  ЗВОЛЯЙТЕ СОЛНЦУ
ОСТАВИТЬ ОТПЕЧАТОК В ВАШЕЙ
ЖИЗНИ



Глицифон®

Мазь для наружного применения 30%

**ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАЗАЛИОМ
И КЕРАТОЗОВ**

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЛИЦИФОН®

Номер регистрационного удостоверения:

ЛП-000957

Торговое наименование лекарственного препарата:

Глицифон®.

Международное непатентованное наименование или химическое (группировочное) наименование:

диглицидил метилфосфонат.

Лекарственная форма: мазь для наружного применения.

Состав на 100 г

Активное вещество: диглицидил метилфосфонат (глицифон) — 30 г.

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

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство.

Код АТХ: [L01].

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

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

Фармакокинетика

Отсутствует побочное кожно-резорбтивное действие.

Показания к применению

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

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

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

Побочное действие

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

Передозировка

Данные по передозировке препарата отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Не описано.

Особые указания

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

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

Мазь не влияет на вождение автотранспорта и управление механизмами.

Форма выпуска

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

Условия хранения

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

Срок годности

2 года.

Не использовать после срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.



ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ

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

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

E-mail: marketing@tatpharm.ru

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

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

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

1. В рамках ассортимента продукции Нутридринк

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

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



* Нутридринк Компакт Протеин 125 мл
** Фортикер 125 мл
*** Со вкусом клубники



Рекомендации по применению:

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

* Дозировка рассчитывается в зависимости от суточной потребности в белке и энергии на кг массы тела человека и фактического потребления белка и энергии с пищей.

(Суточная потребность**: белок 1 г на кг массы тела, энергия 25 ккал на кг веса).

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

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.

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.

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, www.nutridrink-oncology.ru

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
и по электронной почте: info@protiv-raka.ru.

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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

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

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

Выпускающий 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
Руководитель проекта А.И. Беликова
+7 (499) 929-96-19,
belikova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору

в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-36990
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Опухоли головы и шеи» обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения
авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции.

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

Опухоли головы и шеи.
2016. Том 6. № 2. 1—74

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 82408

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Чойзонов Евгений Лхамациренович, 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)

Унгуладзе 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. Колосовича» 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)



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

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



Книги и другие наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:
г. Москва, Каширское ш., 24, стр. 15

и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.

Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.abvpress.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.netoncology.ru



www.urotoday.ru



www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses). In 2011, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

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

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



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

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](mailto:info@abvpress.ru)
www.abvpress.ru

Articles should be sent

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

Managing 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
Project Manager A.I. Belikova
+7 (499) 929-96-19,
belikova@abvpress.ru

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

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

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

The editorial board is not responsible
for advertising content.

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

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

Opukholi Golovy i Shei.
2016. Vol. 6. No 2. 1-74

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

Printed at the Mediacolor
LLC

2000 copies.

2 VOL. 6
'16

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

Alymov Yuriy V. (Moscow, Russia)

Содержание

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

*Д.В. Сикорский, С.О. Подвязников, О.В. Железин,
М.И. Копейкина, А.А. Чернявский, А.Н. Володин*

«Операция спасения» при экстракапсулярном распространении метастазов
плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи 12

А.Л. Кожанов

Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани 17

С.А. Кравцов, Н.В. Кириллов, Т.В. Коршунова

Алгоритм проведения нутритивной поддержки у больных
со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны 26

М.А. Кропотов, Л.П. Яковлева, Е.Л. Дронова, С.Б. Алиева, Г.Ф. Аллавердиева

Комплексный подход в лечении местно-распространенного рака ротоглотки 35

В.А. Алешин, В.Б. Карахан, А.Х. Бекашев, Д.М. Белов

Метастазы рака легкого в головной мозг — роль нейрохирургического этапа лечения 42

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

*О.И. Кит, В.А. Бандовкина, Е.М. Францияни,
Э.Е. Росторгуев, И.В. Балязин-Парфенов, Н.Д. Черярина*

Роль гормонального фактора в развитии первичного и вторичного опухолевого процесса
в головном мозге 50

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Т.Д. Таболиновская, И.Н. Пустынский

Анализ эффективности криогенного лечения рака ротоглотки 56

Р.С. Гараев, Л.Н. Залялутдинова, В.Р. Гильмутдинова, Р.Ш. Хасанов

Опыт применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи. 60

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*П.А. Исаев, Д.Ю. Семин, П.О. Румянцев, А.А. Ильин, В.В. Польшкин,
Т.А. Агабабян, С.В. Васильков, В.С. Медведев, Н.В. Желонкина*

Клинический опыт применения препарата леватиниб у пациентов
с прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы,
рефрактерным к терапии радиоактивным йодом 65

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Е.В. Косова, Т.А. Петрова

Влияние некоторых факторов на процесс логопедической реабилитации голоса у пациентов
с голосовыми протезами после ларингэктоми с трахеопищеводным шунтированием 70

ЮБИЛЕЙ 73

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 74

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

*D.V. Sikorskiy, S.O. Podvyaznikov, O.V. Zhelezin,
M.I. Kopeykina, A.A. Chernyavskiy, A.N. Volodin*

Recovery surgery for extracapsular extension of squamous cell cancer metastasizing
to the lymph nodes in the neck 12

A.L. Kozhanov

Current aspects of treatment and rehabilitation of patients with pharyngeal cancer 17

S.A. Kravtsov, N.V. Kirillov, T.B. Korshunova

Algorithm of nutritive support in patients with oropharyngeal malignant neoplasms 26

M.A. Kropotov, L.P. Yakovleva, E.L. Dronova, S.B. Alieva, G.F. Allakhverdieva

Comprehensive approach in treatment of locally disseminated oropharyngeal cancer 35

V.A. Aleshin, V.B. Karakhan, A.Kh. Bekyashev, D.M. Belov

Lung cancer brain metastases — the role of neurosurgery 42

ORIGINAL REPORT

*O.I. Kit, V.A. Bandovkina, E.M. Frantsiyants,
E.E. Rostorguev, I.V. Balyazin-Parfenov, N.D. Cheryarina*

Role of hormonal factor in development of primary and secondary tumorous process in the brain 50

REVIEW ARTICLE

T.D. Tabolinovskaya, I.N. Pustynskiy

Analysis of the efficiency of cryogenic treatment for oropharyngeal cancer 56

R.S. Garaev, L.N. Zalyalutdinova, V.R. Gil'mutdinova, R.Sh. Khasanov

Glycifon ointment for basal cell carcinoma: treatment experience 60

CASE REPORT

*P.A. Isaev, D.Yu. Semin, P.O. Rumyantsev, A.A. Il'in¹, V.V. Pol'kin,
T.A. Agababyan, S.V. Vasil'kov, V.S. Medvedev, N.V. Zhelonkina*

Clinical experience in using lenvatinib in patients with progressive, radioactive iodine-refractory
differentiated thyroid cancer. 65

REHABILITATION OF PATIENTS WITH HEAD AND NECK TUMORS

E.V. Kosova, T.A. Petrova

An influence of some factors on the logopedic rehabilitation of patients after laryngectomy
with tracheoesophageal bypass and voice prosthesis 70

JUBILEE 73

INFORMATION FOR AUTHORS 74

«Операция спасения» при экстракапсулярном распространении метастазов плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи

Д.В. Сикорский¹, С.О. Подвязников², О.В. Железин¹, М.И. Копейкина¹, А.А. Чернявский³, А.Н. Володин¹

¹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»;

Россия, 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190;

²кафедра онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;

Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

³ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России;

Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Контакты: Дмитрий Валентинович Сикорский sikorski-d@mail.ru

Метастазирование злокачественных новообразований в лимфатические узлы шеи при массивном поражении их ткани опухолевыми клетками в ряде случаев сопровождается экстракапсулярным распространением на окружающие структуры. Наибольшую проблему в клинической онкологии составляют случаи, когда выполнение даже расширенной радикальной шейной диссекции не приводит к полному удалению опухолевой ткани, которая по окончании резекционного этапа операции определяется макроскопически. В этой ситуации происходит продолженный рост оставленной на шее опухолевой массы. Таким образом, нерезектабельное экстракапсулярное распространение метастазов злокачественных опухолей лимфатических узлов шеи на окружающие ткани сокращает продолжительность жизни данных больных и ухудшает ее качество.

В основу данной работы положены клинические наблюдения за пациентами, которые были оперированы в ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (стационар №2) в период с 2005 по 2016 г. Гистологически опухоли представлены плоскоклеточным раком. За указанный период выполнены 24 операции Крайля (радикальная шейная диссекция), носившие циторедуктивный характер. Первичная опухоль была ранее излечена ($n = 15$) или не была выявлена ($n = 9$). Локализация метастатических узлов с экстракапсулярным распространением соответствовала уровням IIa, IIb, III. Выполнение шейной лимфаденэктомии в циторедуктивном варианте при экстракапсулярных нерезектабельных метастазах плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи с укрытием неудаляемой опухолевой ткани пекторальным кожно-мышечным лоскутом следует считать «операцией спасения». Данный вид хирургического вмешательства является оправданным, так как редукция опухолевой массы с удалением источника интоксикации позволяет провести в дальнейшем противоопухолевое лечение (лучевая и химиотерапия, а также их комбинация), которое противопоказано при распаде опухоли в области шеи. В случаях, когда причиной смерти является исключительно продолженный рост неудаляемого компонента радио- и химиорезистентных вариантов опухолевой ткани на шее, его укрытие массивным пекторальным лоскутом позволяет отсрочить летальный исход у инкурабельных больных с улучшением ряда показателей качества жизни.

Ключевые слова: «операция спасения», метастазы рака головы и шеи, экстракапсулярное распространение, пекторальный лоскут, лимфатические узлы

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-12-16

Recovery surgery for extracapsular extension of squamous cell cancer metastasizing to the lymph nodes in the neck

D. V. Sikorskiy¹, S. O. Podvyaznikov², O. V. Zhelezin¹, M. I. Kopeykina¹, A. A. Chernyavskiy³, A. N. Volodin¹

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia;

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

³Nizhny Novgorod State Medical Academy at the Ministry of Health of Russia; 10/1 Minina & Pozharskogo Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Metastatic neck lymph nodes in massive lesion of their tissue with tumor cells are accompanied by extracapsular extension to the adjacent structures in a number of cases. The greatest problem in clinical oncology is when even extended radical neck dissection fails to completely remove tumor tissue that is macroscopically detectable after surgical resection. In this situation, there is a continued growth of tissue mass that is left on the neck. Thus, the unresectable extracapsular spread of neck lymph node metastases to the adjacent tissues reduces the duration of life in the patients and worsens its quality.

The basis for this investigation is clinical observations of patients who have been operated on at the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary (Hospital Two) in the period 2005 to 2016. Histologically, the tumors were squamous cell carcinomas. In this period, there have been 24 Crile operations (radical neck dissection) that are cytoreductive. A primary tumor has been ($n = 15$) or has not

been ($n = 9$) previously excised. The extracapsular spread of metastatic lymph nodes corresponded to levels IIa, IIb, and III. Cytorreductive cervical lymphadenectomy with the pectoralis musculocutaneous flap covering an unresectable tumor for extracapsular unresectable squamous cell carcinoma metastasizing to the neck lymph nodes should be considered the operation of recovery. This type of surgery is warranted, as tumor mass reduction by eliminating the source of intoxication allows further antitumor treatment (radiotherapy or chemotherapy or their combination) that is contraindicated in patients with tumor lysis in the neck. When the cause of death is the exceeding continued growth of an unresectable component of radio- and chemoresistant variants of tumor tissue on the neck, the covering of the component with a pectoralis major flap delays a fatal outcome in incurable patients to improve a number of quality-of-life indicators.

Key words: recovery surgery, metastatic head and neck cancer, extracapsular extension, pectoralis flap, lymph nodes

Введение

Метастазирование злокачественных новообразований в лимфатические узлы (ЛУ) шеи при массивном поражении их ткани опухолевыми клетками в ряде случаев сопровождается экстракапсулярным распространением на окружающие структуры [1]. Если направление опухолевого роста ограничивается органами и тканями, удаляемыми при шейной лимфаденэктомии, в том числе при распространении на кожу шеи, выполнение операции в пределах анатомических фасциальных футляров не представляет особой сложности.

Наибольшую проблему в клинической онкологии при метастазировании в ЛУ шеи составляют случаи, когда выполнение даже расширенной радикальной шейной диссекции не приводит к полному удалению опухолевой ткани, которая по окончании резекционного этапа определяется макроскопически. В этой ситуации реализуется продолженный рост оставленной на шее опухолевой массы.

Распад нерезектабельной опухоли на шее, угрожающий развитием кровотечения и параканкрозного воспаления, в большинстве случаев является противопоказанием для проведения лучевой и химиотерапии [2]. Продолжительность жизни пациентов с таким заболеванием составляет несколько месяцев, при этом проявления распада опухоли сопровождаются выраженным ухудшением качества жизни [3].

Таким образом, нерезектабельное экстракапсулярное распространение метастазов злокачественных опухолей ЛУ шеи на окружающие ткани сокращает продолжительность жизни данных больных и ухудшает ее качество.

Компромиссным решением является проведение циторедуктивной операции с укрытием нерезектабельного участка опухоли на шее тканями, для сквозной инвазии которых необходимо больше времени, чем при обычном способе закрытия послеоперационной раны [4]. Таким вариантом хирургического вмешательства является выполнение шейной лимфаденэктомии (в том числе и с резекцией кожи) с укрытием неудаляемого участка опухолевой ткани пекторальным кожно-мышечным лоскутом [5].

Материалы и методы

В основу данной работы положены клинические наблюдения за пациентами, которые были оперированы в ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (стационар № 2) в период с 2005 по 2016 г. Гистологически опухоли представлены плоскоклеточным раком. За указанный период выполнены 24 операции Крайля (радикальная шейная диссекция), носившие циторедуктивный характер. Первичная опухоль была ранее излечена ($n = 15$) или не была выявлена ($n = 9$). Причиной нерезектабельности являлось распространение метастатической опухолевой ткани за пределы капсулы ЛУ на стенку глотки, бифуркацию сонной артерии, внутреннюю сонную артерию [6], внутреннюю яремную вену у выхода ее из черепа, костную ткань наружного основания черепа. Локализация метастатических узлов с экстракапсулярным распространением соответствовала уровням IIa, IIb, III. Общая площадь нерезектабельной опухолевой ткани в большинстве случаев составляла более 2 см².

В соответствии со способом выполнения операции пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я — с использованием пекторального кожно-мышечного лоскута для укрытия нерезектабельной опухолевой ткани ($n = 11$); 2-я (контрольная) группа — сшивание кожных лоскутов без применения пластики дефекта ($n = 13$).

В 1-й группе выполнение шейной лимфаденэктомии сопровождали резекцией значительного участка кожи и пластикой пекторальным кожно-мышечным лоскутом для укрытия дефекта. Данный вид вмешательства проводили с 2012 г. Во 2-й группе пациентам либо не выполняли резекцию кожи шеи в связи с отсутствием признаков врастания опухолевой ткани из ЛУ в метастатическую ткань, либо удаляли участки кожи площадью менее 10 см². Эти операции выполнены в период с 2005 по 2016 г. Такое деление по объему вмешательства связано с наличием признаков опухолевого поражения кожи с определением показаний к ее резекции в 1-й группе. Во 2-й группе операции проводили при отсутствии поражения кожи опухолевой

Характеристика предоперационного противоопухолевого лечения

Терапия	Без лучевой терапии		Лучевая терапия		Химиолучевая терапия		Всего
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
Без полихимиотерапии	6	0	2	6	0	0	14
Полихимиотерапия	3	0	0	0	0	7	10
Всего	9	0	2	6	0	7	24
	9		8		7		

тканью ($n = 7$) или при инвазии кожи площадью не более 2 см^2 с обеспечением границ резекции в пределах интактной кожи ($n = 6$). При этом в первом случае на фоне постлучевого отека экстракапсулярная инвазия до операции не была констатирована даже при выполнении томографии и являлась интраоперационной находкой.

Большинству пациентов ранее проведено нехирургическое противоопухолевое лечение: индукционная химиотерапия ($n = 3$), лучевая ($n = 8$) и химиолучевая терапия ($n = 7$). Без предшествовавшего противоопухолевого лечения оперированы 6 больных. Использовалась комбинация препаратов платины и 5-фторурацила в суммарной очаговой дозе 60–70 Гр (см. таблицу).

Хирургическая техника использования пекторального кожно-мышечного лоскута осуществлялась рутинно.

Результаты

В 1-й группе пациентов полных потерь пластического материала не было. В случаях краевого некроза кожной площадки ($n = 3$) отмечалось вторичное за-

живление раны. От общего числа больных ($n = 24$) это составило 12,5 %, от пациентов 1-й группы ($n = 11$) – 27,3 %. Некроз кожи шеи рядом с кожной площадкой лоскута, также сопровождавшийся вторичным заживлением, наблюдали у 2 больных (8,3 и 18,2 % соответственно).

Впоследствии всем пациентам 2-й группы проведено лечение с использованием химиопрепаратов, из них 9 пациентам, оперированным без предшествовавшего облучения, лучевая терапия выполнялась без нарушений трофики, которые сопровождались бы некрозом кожной площадки лоскута. Продолженный рост неудаленной опухоли на шее в данной группе зарегистрирован у 5 больных (из них 2 лучевая терапия проводилась ранее).

У 6 (25 % от общего числа и 54,2 % от больных 1-й группы) пациентов после проведения лучевой и химиолучевой терапии отсутствовали опухолевые проявления в проекции неудаленной опухоли в срок более 2 лет. Из них у 2 пациентов первичная опухоль (боковая стенка ротоглотки) была ранее излечена посредством лучевой терапии. В данной когорте больных у 4 пациентов на момент начала лечения первичная



Рис. 1. Вид пациента до операции



Рис. 2. Вид пациента через 2 года после выполнения операции

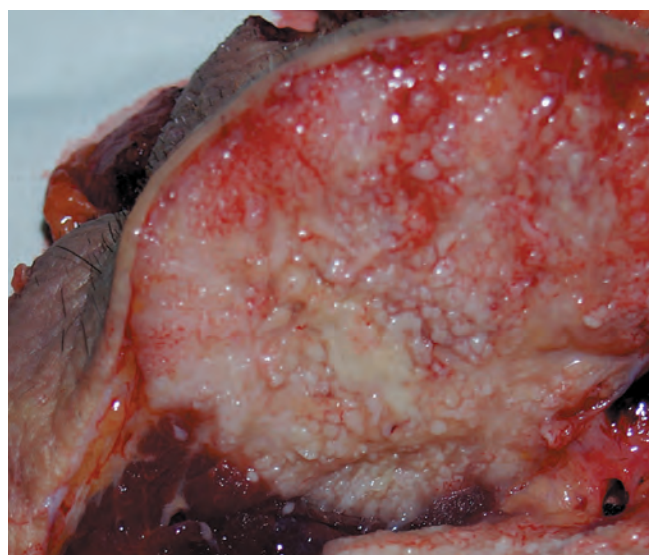


Рис. 3. Удаленный макропрепарат: макроскопически определяется инвазия мышцы опухолевой тканью

опухоль не была выявлена, а у 2 в последующем проявились признаки опухоли боковой стенки ротоглотки (небная миндалина). Этим пациентам в связи с отсутствием противопоказаний выполнены тонзилэктомия и химиотерапия без констатации продолженного опухолевого роста. Еще у 2 пациентов признаки первичной опухоли за время наблюдения не манифестировали. У этих пациентов не исключается наличие микрокарциномы ротоглотки, которая была излечена при проведении лучевой и химиолучевой терапии.

В этой когорте у 1 больного (рис. 1–3) через 1 год после операции с последующей радикальной лучевой терапией выявлен солитарный метастаз в головной мозг (червь мозжечка), он оперирован в условиях ней-

рохирургического стационара без признаков рецидивирования церебрального метастаза с последующим химиотерапевтическим воздействием. Наблюдается в течение 2 лет, без прогрессирования.

Во 2-й группе ($n = 13$) из 6 пациентов, которым в ходе операции резецирован участок кожи, краевой некроз кожных лоскутов в месте наибольшего натяжения констатирован у 4 больных. Из 7 пациентов, которым в ходе операции резекция не проводилась, данные осложнения зарегистрированы у 3, что связано с выполнением лучевой терапии в радикальной дозе на предшествовавшем этапе противоопухолевого лечения.

В данной группе у всех 13 больных в сроки 1–3 мес реализован макроскопически подтвержденный про-

долженный опухолевый рост с прорастанием всех слоев кожи с формированием участка распада опухоли, послужившим причиной летального исхода.

Излеченность больных 1-й группы подтверждалась отсутствием клинических проявлений опухолевого роста, а также данными ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии.

Обсуждение

В случае выполнения циторедуктивной шейной лимфаденэктомии причинами более быстрого прогрессирования заболевания при продолженном росте оставленного неудаляемого участка опухоли в месте экстракапсулярного распространения считаем особенность хирургической техники проведения данной операции. В соответствии с общепринятыми стандартами во время проведения операции Крайля (радикальной шейной диссекции) для обеспечения хирургического доступа проводится сепаровка кожных лоскутов. В процессе зашивания операционной раны на оставленную нерезектабельную опухолевую ткань укладываются истонченные при сепаровке кожные лоскуты. Для сквозного прорастания данных истонченных лоскутов опухолевой тканью, даже при неизменной коже, достаточно 1–2 мес. Особенно данный факт актуален при резистентности опухоли к лекарственному лечению.

Исходно пластика дефекта кожи пекторальным кожно-мышечным лоскутом ($n = 11$) проводилась из-за невозможности восстановления эпителиального покрова шеи после резекции участка кожи в ходе операции. В связи с устранением противопоказаний к лучевой и химиотерапии данным пациентам в последующем проведено противоопухолевое лечение, которое в 6 случаях привело к стойкой ремиссии. У остальных 5 больных кожные проявления прогрессирования заболевания в ходе динамического наблюдения констатированы в более поздние сроки, чем у пациентов, у которых для пластики не использован пекторальный

лоскут. Таким образом, период без проявлений опухолевого роста, сопровождающегося прорастанием кожи и распадом, составил 6–10 мес.

Данное обстоятельство связано с улучшением показателей качества жизни у инкурабельных больных, которым выполнена циторедуктивная шейная лимфаденэктомия с укрытием неудаляемой опухолевой ткани пекторальным лоскутом.

В нашей работе для проведения оценки качества жизни мы использовали общий опросник SF-36. У больных 1-й группы отмечено недостоверное (в связи с малой выборкой) улучшение показателей «Физический компонент здоровья» — интенсивность боли и «Психологический компонент здоровья» — социальное функционирование и жизненная активность.

Расчеты выживаемости в данной работе не проводились в связи с малой мощностью выборки, которая не позволила получить корректные результаты.

Выводы

Выполнение шейной лимфаденэктомии в циторедуктивном варианте при экстракапсулярных нерезектабельных метастазах плоскоклеточного рака в ЛУ шеи с укрытием неудаляемой опухолевой ткани пекторальным кожно-мышечным лоскутом следует считать «операцией спасения».

Данный вид хирургического вмешательства является оправданным, так как редукция опухолевой массы с удалением источника интоксикации позволяет в дальнейшем провести противоопухолевое лечение (лучевая и химиотерапия, а также их комбинации), которое противопоказано при распаде опухоли на шее.

В случаях, когда причиной летального исхода является исключительно продолженный рост неудаляемого компонента радио- и химиорезистентных вариантов опухолевой ткани на шее, его укрытие массивным пекторальным лоскутом позволяет отсрочить летальный исход у инкурабельных больных с улучшением ряда показателей качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Johnson J.T., Barnes E.L., Myers E.N. et al. The extracapsular spread of tumour in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol* 1981;107(12):725–9.
2. Clark J., Li W., Smith G. et al. Outcome and treatment for advanced cervical metastatic squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005;27(2):87–94.
3. Carvalho A.L., Kowalski L.P., Agra I.M. et al. Treatment results on advanced neck metastases (N3) from head and neck squamous carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(6):862–8.
4. Gourin C.G., Williams H.T., Seabolt W.N. et al. Utility of positron emission tomography-computed tomography in identification of residual nodal disease after chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope* 2006;116(5):705–10.
5. Esteller E., Vega M.C., López M. et al. Salvage surgery after locoregional failure in head and neck carcinoma patients treated with chemoradiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(2):295–301.
6. Feiz-Erfan I., Han P.P., Spetzler R.F. et al. Salvage of advanced squamous cell carcinomas of the head and neck: internal carotid artery sacrifice and extracranial-intracranial revascularization. *Neurosurg Focus* 2003;14(3):e6.

Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани

А.Л. Кожанов

Кафедра оториноларингологии лечебного ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Андрей Леонидович Кожанов kojanov_a@mail.ru

Ежегодно в России первичный диагноз рака гортани устанавливают у 6–7 тыс. пациентов. К современным методам диагностики рака гортани относят: прямую и непрямую ларингоскопию, микроларингоскопию, стробоскопию, фиброларингоскопию, рентгеновское исследование, компьютерную томографию, мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое исследование гортани и органов шеи, акустический анализ голоса, морфологические исследования.

В последние годы разработаны новые методы как консервативного, так и хирургического лечения больных раком гортани. В терапии больных со стадиями T1–2, а у некоторых и при T3 применяют следующие методики: лучевое, химиолучевое лечение, эндоларингеальную хирургию с использованием лазера, фотодинамическую терапию, открытые функционально-щадящие операции. По данным авторов, на сегодняшний день нет единого алгоритма лечения злокачественных новообразований гортани стадий T1–3.

При местно-распространенных опухолях гортани и гортаноглотки, соответствующих стадиям T3–4N0–2M0, как правило, выполняют комбинированное лечение с пред- или послеоперационным облучением. Такой подход приводит к нарушению всех функций органа и инвалидизации пациентов. Важнейшей задачей после комбинированного лечения является реабилитация голосовой функции, которая может быть восстановлена с помощью логопедических методик, голосообразующих аппаратов и реконструктивно-пластических операций.

Таким образом, в последние годы разработаны новые подходы к лечению рака гортани — как консервативные, так и хирургические. Однако вопрос о выборе метода лечения и последующей реабилитации пациентов остается дискуссионным.

Ключевые слова: рак гортани, резекция гортани, ларингэктомия, эндопротезирование

DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-2-17-24

Current aspects of treatment and rehabilitation of patients with pharyngeal cancer

A.L. Kozhanov

Department of Otorhinolaryngology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University at the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Annually in Russia primary diagnosis of new-onset pharyngeal cancer is made in approximately 6–7 thousand people. To modern methods of diagnosing pharyngeal cancer belong: direct and indirect laryngoscopy, microlaryngoscopy, stroboscopy, fibrolaryngoscopy, X-ray study examination, computed tomography, multispiral computed tomography, magnetic resonance tomography, ultrasonographic examination of the throat and organs of the neck, acoustic analysis of voice and morphological studies.

Recent years witnessed the development of novel methods of both conservative and surgical management of patient with pharyngeal cancer. Treatment of patients with stage T1–2 and in some patients with stage T3 includes the following methods: radiotherapy, chemoradiotherapy, endolaryngeal surgery with laser, photodynamic therapy, open functionally sparing operations. According to the data of the authors, today currently there is no common algorithm for treatment of stage T1–3 pharyngeal malignant neoplasms.

Locally disseminated tumors of the throat and laryngopharynx, corresponding to stages T3–4N0–2M0 as a rule are treated by combined management with pre- or postoperative irradiation. Such approach results in leads to impairment of all functions of the organ and invalidity disablement of patients. The most important task after combined treatment is rehabilitation of the voice function, which may be restored by means of logopedic methods, voice-forming devices and reconstructive plastic operations.

Hence novel approaches to treatment of pharyngeal cancer — both conservative and surgical have recently been worked out. However the problem concerning regarding therapeutic decision-making followed by rehabilitation of patients remains disputable.

Key words: pharyngeal cancer, pharyngeal resection, laryngectomy, endoprosthesis repair

Введение

Ежегодно в России первичный диагноз рака гортани устанавливают у 6–7 тыс. человек. Уровень заболеваемости данной патологией в настоящее время составляет 4,6 на 100 тыс. населения. За последние 10 лет установлено снижение заболеваемости на 2,8 % у мужчин и прирост на 18,2 % у женщин, однако, учитывая соотношение пациентов по полу (19,3:1 соответственно), данные изменения нельзя назвать статистически значимыми [1–3].

Современные методы диагностики злокачественных новообразований гортани

К современным методам диагностики рака гортани, кроме общеклинического обследования, относят: прямую и непрямую ларингоскопии, микроларингоскопию, стробоскопию, фиброларингоскопию, рентгеновское исследование, компьютерную томографию, мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое исследование гортани и органов шеи, акустический анализ голоса, морфологические исследования [3–16]. Для диагностики и верификации злокачественного новообразования нельзя полагаться на результат одного метода диагностики, их следует применять комплексно, так как каждый имеет свои преимущества и недостатки.

Общедоступным способом выявления заболеваний гортани является не прямая ларингоскопия. Однако по ее результатам не удастся достоверно оценить гортанные желудочки, переднюю комиссуру, фиксированный отдел надгортанника, подскладочный отдел, трахею. Доля диагностических ошибок при данном виде исследования составляет 20,9 % [3, 6, 7]. Поэтому в дополнение к непрямой ларингоскопии используют фиброларингоскопию, которую проводят в различных режимах, в частности NBI. Фиброларингоскопия позволяет осмотреть все отделы гортани, в том числе те, которые не всегда визуализируются при непрямой ларингоскопии. После ее проведения границы опухоли изменяются у 22,6–66,7 % больных, ошибки при обследовании встречаются у 3,1 % пациентов, в основном при эндофитных формах роста рака [3, 4, 6, 7].

Дополнительную диагностическую информацию позволяет получить микроларингоскопия, с помощью которой можно более детально оценить состояние слизистой оболочки гортани, архитектонику кровеносных сосудов, наличие бугристости и т.д. [3]. Для оценки функциональных нарушений гортани в настоящее время применяют видеостробоскопию, которая позволяет обнаружить нарушения подвижности голосовых складок на ранних стадиях заболевания, не видимые при зеркальном осмотре и фиброларингоскопии [3, 14, 15].

В целях оценки распространенности опухолевого процесса применяют лучевые методы диагностики:

боковые рентгенографию и томографию гортани, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и мультиспиральную компьютерную томографию с болюсным контрастированием и 3D-моделированием. Однако встречаются трудности при интерпретации полученных результатов, так как не удастся избежать двигательных артефактов, также эти методы исследования сопряжены с лучевой нагрузкой [3, 4, 6, 8, 11, 13].

Традиционные методы диагностики не всегда позволяют правильно оценить границы опухоли, поэтому актуальным является проведение ультразвукового исследования гортани. По его результатам возможно оценить распространенность опухоли как эндоларингеально, так и на окружающие анатомические образования: гортаноглотку, щитовидный и перстневидные хрящи, мягкие ткани шеи, щитовидную железу. Ультразвуковое исследование наиболее информативно при инфильтративной и смешанной формах роста опухоли, при выявлении локорегионарных метастазов, не доступных для пальпации [3, 5, 6, 10]. Кроме того, эхосонаграфию гортани применяют для оценки просвета гортани и трахеи в результате резекции органа и выявления рецидива заболевания после органосохраняющего лечения [11]. Однако данный метод малоинформативен при оссификации щитовидного хряща, экзофитных опухолях и на ранних стадиях заболевания.

Важнейшими аспектами диагностики злокачественного новообразования гортани являются гистологическая и цитологическая верификация диагноза.

На ранних стадиях заболевания отмечают изменение голоса пациента, связанное с трансформацией голосового источника [16]. Одним из перспективных методов его исследования является акустический анализ голоса. Анализ речевого сигнала основан на колебаниях голосовых складок, их математическом и компьютерном моделировании и непосредственном измерении. Наличие образований, в том числе и злокачественных, на голосовых складках препятствует их полному смыканию, что приводит к повышению шумового компонента в речевом сигнале [16–19]. Изменение параметров голосового источника сказывается на спектральных характеристиках речевого сигнала: частота основного тона, спектр или кепстр речевого сигнала и др. При наличии патологического процесса в гортани наблюдают заметную вариацию частоты основного тона и амплитуду импульсов голосового источника [17]. Проведенные исследования показали, что с прогрессированием заболевания происходит изменение частоты основного тона и формантных частот за счет изменения массы пораженной складки [16–19]. Акустический анализ речевого сигнала также применяют во время речевой реабилитации после резекций гортани и ларингэктомии [20]. Однако недостаточно

изучены акустические параметры речи после различных видов резекций гортани и ларингэктомии; в зависимости от объема удаляемой ткани и методов реконструкции органа; а также в различные сроки после функционально-щадящих операций и ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием и протезированием с использованием отечественных голосовых протезов.

Таким образом, применение современных методов диагностики и правильная интерпретация полученных данных позволяют получить информацию о распространенности опухоли, ее границах, необходимую для установки стадии заболевания, выбора оптимального плана лечения, объема хирургического вмешательства и выработки алгоритма реабилитации этого контингента пациентов.

Органосохраняющее лечение злокачественных новообразований гортани

В последние годы разработаны новые методы как консервативного, так и хирургического лечения больных раком гортани. В терапии пациентов со стадиями T1–2, а у некоторых и T3 применяют следующие методы: лучевое и химиолучевое лечение, эндоларингеальную хирургию с использованием лазера, фотодинамическую терапию, открытые функционально-щадящие операции. По данным авторов, на сегодняшний день нет единого алгоритма лечения злокачественных новообразований гортани стадий T1–3 [12, 21–24].

Ряд авторов говорят о проведении на первом этапе лечения лучевой или химиолучевой терапии. При назначении курса лучевой монотерапии при стадиях T1–2N0M0 рекомендуемая лучевая нагрузка составляет 60,0–66,1 Гр [21]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных без возникновения метастазов при стадии T1 составляет 83–95 %, при T2 – 70–76 %.

При химиолучевом лечении используют различные схемы, однако преимущество отдают препаратам платины (цисплатин) с проведением курса дистанционной γ -терапии суммарной очаговой дозой 60–66 Гр. При продолженном росте или рецидиве опухоли рекомендуют выполнять хирургическое вмешательство. По данным литературы, 5-летняя выживаемость пациентов составляет 77,5–82,5 %, рецидивы регистрируют в 12,9–13,7 % наблюдений [21, 22, 25, 26].

В литературе приводятся данные о низкой эффективности консервативных методов лечения при эндифитных новообразованиях, при распространении опухоли на переднюю комиссуру, гортанные желудочки, подскладочный отдел. Этой категории больных показано выполнение функционально-щадящих операций [3, 27–29].

Органосохраняющее хирургическое лечение рака гортани получило развитие в 2 направлениях: эндоларингеальная хирургия с использованием лазера и микрохирургических инструментов и открытые операции.

В последние 10-летия активно внедряется в практику выполнение эндоларингеальных операций на гортани с использованием операционного микроскопа, карбондиоксидного CO₂-лазера и микроинструментов, которые позволяют провести малоинвазивное функционально-щадящее вмешательство [30–34].

Однако выполнение этих операций с применением жестких ларингоскопов затруднено или невозможно при короткой шее пациента, остеохондрозе, тризме, большом размере языка и свернутом надгортаннике. У ряда больных отмечены местные осложнения: травмы зубов, языка, задней стенки глотки, передней комиссуры, воспаление эндоларингеальной трубки [30]. Кроме того, эти операции недостаточно адекватны при локализации опухоли в области передней комиссуры и фиксированного отдела надгортанника. По данным J.A. Werner (2005), лазерное микрохирургическое вмешательство при опухолях голосовой складки стадии T1b является операцией повышенной сложности при распространении рака на область передней комиссуры. Это сопряжено с высоким риском образования синехий в послеоперационном периоде и возникновения рецидивов опухоли. При раке вестибулярного отдела гортани возможна лазерная резекция опухолей свободного края и язычной поверхности надгортанника, вестибулярной и черпалонадгортанных складок. При карциномах подподъязычного отдела надгортанника нередко бывает сложно определить глубину опухолевой инвазии, что ставит под сомнение адекватность данного вмешательства. Кроме того, обугливание тканей гортани при воздействии лазера затрудняет оценку онкологической адекватности хирургического вмешательства и усложняет морфологическую интерпретацию. J.A. Werner (2005) определил границы лазерной хирургии, а также привел связанные с ней осложнения: хондроперихондриты гортани, образование свищей, кровотечения, диспноэ, вызванные стенозом или отеком, дисфагия и аспирационная пневмония [30].

В настоящее время разработаны различные модификации открытых функционально-щадящих вмешательств на гортани, которые позволяют планировать экономные операции у значительной части больных раком гортани стадий T1–3N0M0. При выполнении резекций гортани необходимо предусматривать 2 аспекта – онкологическую адекватность хирургического вмешательства и восстановление функций органа [27–29, 35–45].

Как известно, виды резекций зависят от локализации опухоли. В зависимости от плоскости операции выделяют горизонтальные и вертикальные резекции гортани.

В горизонтальной плоскости выполняют следующие виды резекций: горизонтальная, расширенная

горизонтальная, комбинированная, нижний вариант горизонтальной резекции, субтотальные. При выполнении стандартных горизонтальных резекций дыхательная и голосовая функции не страдают, но нарушается защитная функция, так как при этих операциях удаляют надгортанник и вестибулярные складки. Показанием к выполнению этих операций, кроме локализации опухоли, является возраст больного, отсутствие в анамнезе заболеваний легких и неврологических нарушений [3, 29, 39].

При расширенных горизонтальных резекциях кроме вестибулярного отдела гортани резецируют переднюю комиссуру и щитовидный хрящ в горизонтальной и фронтальной плоскостях. При этой операции страдает не только защитная, но и голосовая и дыхательная функции, что требует особого подхода к восстановлению органа [29, 39].

При распространенных опухолях вестибулярного отдела гортани выполняют комбинированную резекцию, когда удаляют вестибулярный отдел гортани с резекцией гортаноглотки, корня языка. Это диктует необходимость как сложной реконструкции, так и реабилитации функции органа [29].

Нижний вариант горизонтальной резекции выполняют при поражении обеих голосовых складок, удаляя нижние отделы щитовидного хряща, голосовые складки, переднюю комиссуру, подскладочный отдел [29].

Вертикальные резекции выполняют в случае локализации опухоли в области голосовой и вестибулярных складок, передней комиссуры, подскладочном отделе, гортанном желудочке. К вертикальным резекциям относят: фронтальные, фронтально-латеральные, расширенные фронтально-латеральные (с удалением перстневидного или черпаловидного хрящей), комбинированные (с резекцией трахеи). При выполнении таких операций удаляют большие фрагменты щитовидного хряща, что приводит к уменьшению передне-заднего размера гортани, нарушению дыхательной, голосовой и в меньшей степени защитной функций. При фронтально-латеральной резекции удаляют фрагмент пластинки щитовидного хряща, голосовую и вестибулярную складки, гортанный желудочек и подскладочный отдел на стороне поражения, а также переднюю комиссуру с передними отделами голосовой и вестибулярной складок на здоровой стороне [3, 27–29, 36–38, 40].

Расширенная фронтально-латеральная резекция включает удаление черпаловидного и части перстневидного хрящей, а также фиксированного отдела надгортанника.

При комбинированной резекции сверх обычного объема удаляют первые кольца трахеи. Важнейшей задачей после выполнения резекций гортани является не только онкологическая адекватность, но и реконструкция оперированной части органа [29, 37].

После расширенных резекций гортани не удается реабилитировать 22–57 % пациентов вследствие возникновения трудностей при создании достаточного для дыхания просвета гортани, развития хондроперихондрита, роста грануляций, образования рубцовых стенозов [3, 27, 29].

В целях профилактики послеоперационного рубцового стеноза ряд авторов формируют ларингостому и создают просвет на Т-образных трубках различных модификаций. Недостатками этого метода являются многоэтапность хирургического вмешательства, длительное формирование просвета гортани (в среднем 6–8 мес), нарушение функций органа и эстетический аспект [37, 39, 46].

В последнее время разработаны методы одномоментного восстановления просвета гортани с использованием эндопротезов различных модификаций. Многими авторами описаны варианты органосохраняющих операций с использованием эндопротезов, отличающихся по виду и материалам: ауто- и гомотрансплантаты (хрящи, мышцы, кожа, кость, слизистые оболочки), из «пальца-обтуратора» биосовместимых полимерных трубчатых эндопротезов, медицинского силикона, резины, имплантаты из пористого никелид-титана [28, 29, 35–40]. При выполнении резекций гортани с одномоментной реконструкцией и эндопротезированием одни авторы предлагают формировать превентивную трахеостому, не оказывающую, однако, существенного влияния на онкологические результаты; другие — выполнять оперативное вмешательство без трахеостомии с проведением анестезиологического пособия путем пункционной искусственной вентиляции легких [29, 35–37]. Протезирование гортани преимущественно осуществляют после выполнения диагональных резекций на 4–50-е сутки, так как после удаления органа страдают каркасная и воздухоносная функции [28, 29, 35–40].

Длительное нахождение протеза в просвете оперированной гортани повышает риск развития хондроперихондрита и способствует нарушению дыхания после его удаления. В ряде наблюдений после эндопротезирования при резекциях гортани не удается восстановить просвет органа из-за роста грануляций, наличия рубцовых стенозов различных размеров и протяженности, ларинготрахеомалий (7–30 %). Для лечения этих осложнений выполняют эндоскопические операции с использованием лазера, микрохирургических инструментов, повторные открытые операции с формированием ларингостомы и просвета на Т-образной трубке [27, 29, 37, 47–49].

В рамках комбинированного лечения с выполнением органосохраняющих операций лучевую терапию проводят как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. При этом у большинства пациентов регистрируют побочные реакции в виде лучевого эпителиита, отека слизистой оболочки гортани, сухости

во рту, а у ряда больных — перихондрит хрящей гортани [21, 24]. В целях уменьшения этих нежелательных явлений помимо симптоматической консервативной терапии ряд авторов рекомендуют воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением, стимулирующее заживление тканей после лучевых ожогов, регенерацию нервных волокон, уменьшение количества микрофлоры в инфицированных ранах. При заживлении операционной раны доказано эффективное действие терапевтического лазера, ускоряющее эпителизацию и уменьшение образования келоидных рубцов [50].

Одной из важных послеоперационных задач является восстановление голосовой функции гортани, которая осуществляется посредством выработки правильной техники дыхания и проведения фonoпедических занятий. Логовосстановительное лечение необходимо начинать сразу после выполнения комбинированной терапии и деканюляции пациента. Для активизации нервно-мышечного аппарата ряд авторов используют аппараты переменного магнитного поля без теплового эффекта и курс логовосстановительного лечения с помощью биологически активных связей, что позволяет восстановить голосовую функцию в 93 % случаев в сроки от 2 нед до 2 мес [17, 20, 38].

Таким образом, в последние годы разработаны новые методы органосохраняющего лечения рака гортани — как консервативные, так и хирургические. Однако нет единого подхода к выполнению реконструкции органа после резекций. Так, одни авторы формируют ларингостому, другие — проводят одномоментную реконструкцию органа. В настоящее время отсутствуют системный подход к реабилитации больных после функционально-щадящих операций, лечебно-прогностический алгоритм при нарушениях голосовой, дыхательной и защитной функций, методика акустического анализа голоса в зависимости от вида резекции, объема удаляемых тканей, сроков хирургического вмешательства, диспансерного наблюдения.

Ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием и эндопротезированием

При местно-распространенных опухолях гортани и гортаноглотки стадий T3–4N0–2M0, как правило, выполняют комбинированное лечение с пред- или послеоперационным облучением, что приводит к нарушению всех функций органа и инвалидизации пациента [29, 51–57].

Важнейшей задачей после резекции гортани является реабилитация голосовой функции, которая может быть восстановлена с помощью логопедических методик, голосообразующих аппаратов и реконструктивно-пластических операций [21, 51–57].

Основным принципом восстановления голоса после ларингэктомии является индивидуальный подход к каждому пациенту и выбор им метода реабилитации.

Однако наиболее предпочтительным вариантом остается овладение больным всеми 3 методиками восстановления голоса и их использование в зависимости от обстоятельств.

По данным различных авторов, логопедический метод является основным в восстановлении голосовой функции после ларингэктомии. Однако эффективность обучения пищеводному голосу составляет 24,4–83,2 % [20, 51, 54, 58]. Голосообразующими аппаратами пользуются не более 10 % пациентов [51].

В настоящее время разработаны хирургические методы восстановления голоса после полного удаления гортани, основанные на принципе шунтирования, т. е. создания соустья между глоткой и трахеей, пищеводом и трахеей [3, 29, 37, 51, 54]. Трахеоглоточное шунтирование не получило дальнейшего развития, так как операция предусматривает сохранение первого кольца трахеи и не совсем адекватна в онкологическом плане при местно-распространенных опухолях гортани. Кроме того, у больных после трахеоглоточного шунтирования значительно страдала защитная функция, что сопровождалось аспирацией слюны и пищи в легкие [29].

Формирование трахеопищеводного шунта осуществляют как за счет собственных тканей пациента, так и с применением силиконовых эндопротезов [29, 51–57, 59–62]. Разработка операций по трахеопищеводному шунтированию за счет аутоклет была направлена на формирование защитного клапанного механизма. Методика формирования шунта и создания клапана из слизистой оболочки пищевода была разработана В.О. Ольшанским и соавт. Эта операция позволяла восстановить голосовую функцию после ларингэктомии у 86,2 % больных, защитную — у 71,7 %. Нарушения защитной функции почти у 30 % больных указали на необходимость создания шунта и клапана со стабильными размерами, т. е. голосового протеза [29].

В последние 25 лет в нашей стране применяют различные протезы для восстановления голосовой функции после полного удаления гортани. Известно, что первый голосовой протез был разработан американским ученым Singer-Bloom (1980), другие конструкции были предложены W.R. Panje (1981) и Groningen. Недостатком этих протезов было высокое аэродинамическое сопротивление [29]. На основании проведенных исследований сопротивление протеза должно быть сравнимо или по крайней мере не должно значительно превышать сопротивление нормальной гортани, которое при произношении звуков составляет 3,5–4,3 кПа/л/с [29, 37].

Первые отечественные голосовые протезы были разработаны в 1989 г. В.О. Ольшанским и Л.Г. Кожановым. В 2012 г. Л.Г. Кожанов и соавт. разработали новый эндопротез с улучшенной фиксацией в шунте и оригинальным клапаном [29].

В.В. Дворниченко в 2004 г. провела клиническую оценку голосовых протезов Singer-Bloom, Singer-Bloom Indwelling, Provox. На основании проведенных исследований было установлено, что при применении протеза Singer-Bloom голосовая функция была восстановлена у 89 % пациентов. Неудачи были связаны с выпадением голосового протеза в 9,5 % случаев, что обусловлено конструктивными дефектами. Длительность использования этого протеза составила 3–4 мес. Автор отмечает, что протезы Singer-Bloom Indwelling, Provox выходят из строя не вследствие износа, а в результате поражения грибами и патогенной микрофлорой. Конструктивные особенности этих протезов улучшают фиксацию их в шунте и повышают эффективность реабилитации голосовой функции [51].

Дальнейшие исследования применения трахеопищеводного шунтирования и эндопротезирования с использованием протеза Provox представлены в работе Е.Н. Новожиловой (2009). Определены достоинства и недостатки этой методики, исследованы функция внешнего дыхания, сроки службы протеза, разработаны методики профилактики кандидоза, лечения фарингоспазма. Автором установлены осложнения после выполнения этих операций: подтекание слюны вокруг протеза или через него (5,1 %), отек и воспаление трахеопищеводного шунта (3,1 %), фарингоспазм (20,3 %) [54].

Длительность эксплуатации голосового протеза в трахеопищеводном шунте зависит от воздействия на него содержимого пищевода, мокроты, развития микробной и грибковой флоры. F.J. Hilgers приводит данные о том, что длительность эксплуатации первых протезов Provox составила от 6 нед до 2 лет, а средний срок службы — 5 мес. Поэтому дальнейшие исследования были направлены на увеличение сроков эксплуатации голосовых протезов путем механического удаления остатков пищи, мокроты, обработки протезов противогрибковыми и антисептическими препаратами [29, 51–62].

Заключение

Таким образом, восстановление голосовой функции после полного удаления гортани возможно следующими способами: логопедическими методиками, голосообразующими аппаратами и проведением реконструктивных операций. Ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием выполняют с использованием как отечественных, так и зарубежных голосовых протезов. Однако недостаточно разработан системный подход к использованию отечественных голосовых протезов, в частности методические аспекты их установки и смены, особенности ухода за ними в целях повышения сроков эксплуатации, а также акустическое исследование голоса в различные сроки после операции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в 2014 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Status of oncology aid to the population in 2014. Moscow: P.A. Herzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute, 2015. (In Russ.)].
- Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П. Злокачественные новообразования головы и шеи в России (обзор статистической информации). Голова и шея 2015;(4):41–4. [Petrova G.V., Starinskiy V.V., Gretsova O.P. Malignant neoplasms of the head and the neck in Russia (review of statistical information). Golova i sheya = Head and Neck 2015;(4):41–4. (In Russ.)].
- Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. 5-е изд. М.: Практическая медицина, 2013. [Paches A.I. Tumors of the head and the neck. Clinical manual. 5th Rev. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. (In Russ.)].
- Суровцев И.Ю., Королев В.Н., Кулаев К.И. Оптимизация алгоритма комплексной диагностики рака гортани

- с использованием сочетания лучевых и эндоскопических методов. В сб.: Материалы XII Российского онкологического конгресса. М., 2008. [Surovtsev I.Yu., Korolev V.N., Kulaev K.I. Optimization of the algorithm of complex diagnostics of the larynx cancer with a combination of radial and endoscopic methods. In: Materials of the XII Russian Oncological Congress. Moscow, 2008. (In Russ.)].
- Фомина Н.Ю., Новикова П.В. Комплексная ультразвуковая диагностика лимфогенного метастазирования рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал 2009;(Прил. 1): 203–4. [Fomina N.Yu., Novikova P.V. Complex ultrasonic diagnostics of lymphatic metastases of the larynx and the hypopharynx cancer. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncological Journal 2009;(Suppl 1): 203–4. (In Russ.)].
- Шахсуварян С.Б., Поляков Б.И., Ломая М.А. Прогностическая роль клинических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик рака гортани, медицинская реабилитация, количественная оценка степени функциональных нарушений при осуществлении экспертно-

- реабилитационной диагностики. Опухоли головы и шеи 2015;5(4):28–40. [Shakhsuvaryan S.B., Polyakov B.I., Lomaya M.A. Prognostic significance of clinical, morphological and molecular-genetic characteristics of larynx cancer, medic rehabilitation, quantitative estimation of the functional impairments extent for the purposes of expert-rehabilitative diagnostics. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2015;5(4):28–40. (In Russ.)].
- Унгиадзе Г.В., Вакурова Е.С. Эндоскопическая диагностика раннего рака гортани. Сибирский онкологический журнал 2010;(Прил. 2):49–50. [Ungiadze G.V., Vakurova E.S. Endoscopic diagnostics of the early larynx cancer. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncological Journal 2010;(Suppl 2):49–50. (In Russ.)].
- Ростовцев М.В., Кармазановский Г.Г., Литвиненко И.В. Лучевая диагностика рака гортани (тактика, трудности, ошибки). М.: ВИДАР, 2013. [Rostovtsev M.V., Karmazanovskiy G.G., Litvinenko I.V. Radial diagnostics of the larynx cancer (tactics, difficulties, errors). Moscow: VIDAR, 2013. (In Russ.)].

9. Мулярец М.В., Кожанов Л.Г., Трофимова М.В. Современные аспекты ультразвуковой диагностики рака гортани. В сб.: Материалы XIII Московской ассамблеи «Здоровье столицы». М., 2014. [Mulyarets M.V., Kozhanov L.G., Trofimova M.V. Modern aspects of the ultrasonic diagnostics of the larynx cancer. In: Materials of the XIII Moscow Assembly "Health of the Capital". Moscow, 2014. (In Russ.)].
10. Литвиненко И.В. Роль лучевых методов в дифференциальной диагностике гиперпластических процессов и рака гортани. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010. [Litvinenko I.V. The role of radial methods in differential diagnostics of hyperplastic processes and the larynx cancer. Thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 2010. (In Russ.)].
11. Кушхов О.А.-К. Клиническое значение мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии в выборе метода лечения и планировании объема хирургического вмешательства при раке гортани. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Kushkhov O.A.-K. Clinical significance of the multidetector X-ray computed tomography in selection of the treatment method and planning of the volume of surgical intervention in the larynx cancer. Thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 2012. (In Russ.)].
12. Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Новиков В.А. Тактика лечения рака гортани на современном этапе. Сибирский онкологический журнал 2003;(2):3–11. [Kitsmanyuk Z.D., Choyznzonov E.L., Musabaeva L.I., Novikov V.A. Tactics of therapy of the larynx cancer at the modern stage. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = *Siberian Oncological Journal* 2003;(2):3–11. (In Russ.)].
13. Houghton D.J., Hughes M.L., Garvey C. et al. Role of chest CT scanning in the management of patients presenting with head and neck cancer. *Head Neck* 1998;20(7):614–8.
14. Printza A., Triari S., Themelis C., Constantinidis J. Stroboscopy for benign laryngeal pathology in evidence health care. *Hippokratia* 2012;16(4):324–8.
15. Focht K.L., Martin-Harris B., Bonilha H.S. Stroboscopic parameters reported as voice outcome measures in patients treated for laryngeal cancer: a systematic review. *J Med Speech Lang Pathol* 2013;21(3):pii5.
16. Сорокин В.Н. Речевые процессы. Монография. М.: Народное образование, 2012. [Sorokin V.N. Processes of speaking. Monography. Moscow: Narodnoe obrazovanie, 2012. (In Russ.)].
17. Квасов А.Н. Модель голосообразования и анализ речевого сигнала в норме и при патологии. Дис. ... канд. техн. наук. Томск, 2007. [Kvasov A.N. Phonation model and speech signal analysis in the normal condition and in pathologies. Thesis ... of candidate of technical sciences. Tomsk, 2007. (In Russ.)].
18. Конев А.А. Модель и алгоритмы анализа и сегментации речевого сигнала. Дис. ... канд. техн. наук. Самара, 2007. [Konev A.A. Model and algorithms of analysis and segmentation of the speech signal. Thesis ... of candidate of technical sciences. Samara, 2007. (In Russ.)].
19. Лысак А.П. Акустический анализ голоса в норме и патологии. Речевые технологии 2012;(4):68–83. [Lysak A.P. Acoustic voice analysis in normal condition and in pathologies. *Rechevyte tekhnologii* = *Technologies of Speaking* 2012;(4):68–83. (In Russ.)].
20. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдаленные сроки. Сибирский онкологический журнал 2015;(2):15–22. [Chizhevskaya S.Yu., Choyznzonov E.L., Balatskaya L.N. Life Quality in patients with the larynx and the hypopharynx cancer at stages of combined therapy and within long terms. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = *Siberian Oncological Journal* 2015;(2):15–22. (In Russ.)].
21. Справочник специалиста по лечению опухолей головы и шеи. Приложение к Клиническим рекомендациям по лечению опухолей головы и шеи Общероссийской онкологической сети (США). Под ред. С.О. Подвызника, А.М. Мудунова. М.: АБВ-пресс, 2011. [Reference book of a professional in therapy of the head and the neck tumors. Supplement to Clinical Recommendations to Therapy of the Head and the Neck Tumors of the Nation-Wide Oncological Network (USA). By eds.: S.O. Podvyaznikov, A.M. Mudunov. Moscow: ABV-press, 2011. (In Russ.)].
22. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015. [Practical recommendations to drug therapy of malignant tumors (RUSSCO). By ed. V.M. Moiseenko. Moscow: All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", 2015. (In Russ.)].
23. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С., Панкратов В.А., Рожнов В.А. Рак гортани. В кн.: Терапевтическая радиология. Руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: Медицинская книга, 2010. [Andreev V.G., Mardynskiy Yu.S., Pankratov V.A., Rozhnov V.A. Larynx cancer. In book: *Therapeutic radiology. Manual for physicians*. By eds.: A.F. Tsyb, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2010. (In Russ.)].
24. Дарьялова С.Л., Сергеев С.А. Рак гортани. В кн.: Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: Медицина, 2000. [Dar'yalova S.L., Sergeev S.A. Larynx cancer. In book: *Selected lectures on clinical oncology*. By eds.: V.I. Chissov, S.L. Dar'yalova. Moscow: Meditsina, 2000. (In Russ.)].
25. Bar-Ad V., Palmer J., Yang H. et al. Current management of locally advanced head and neck cancer: the combination of chemotherapy with locoregional treatments. *Semin Oncol* 2014;41(6):798–806.
26. Танеева А.Ш., Мудунов А.М., Алиева С.Б. Спорные вопросы в лечении больных раком складчатого отдела гортани Т3N0–2M0. Опухоли головы и шеи 2014;(2):10–3. [Taneeva A.Sh., Mudunov A.M., Alieva S.B. Controversial issues in the treatment of patients with T3N0–2M0 laryngeal fold cancer. *Opukholi golovy i shei* = *Head and Neck Tumors*. 2014;(2):10–3. (In Russ.)].
27. Битюцкий П.Г. Функционально-сparing операции при комбинированном лечении больных раком гортани. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990. [Bityutskiy P.G. Functional and sparing surgical operations for combined treatment of patients with the larynx cancer. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 1990. (In Russ.)].
28. Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Сорокин В.Н. и др. Экономные операции при раке гортани. Вестник оториноларингологии 2008;(2):50–2. [Kozhanov L.G., Sdvizhkov A.M., Sorokin V.N. et al. Economic surgical operations in the larynx cancer. *Vestnik otorinolaringologii* = *Otorhinolaryngology Herald* 2008;(2):50–2. (In Russ.)].
29. Кожанов Л.Г. Хирургические аспекты лечения и реабилитации больных распространенным раком гортани с применением эндопротезов. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. [Kozhanov L.G. Surgical aspects of treatment and rehabilitation of patients with advanced laryngeal cancer with the application of endoprotheses. Thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 1996. (In Russ.)].
30. Вернер Дж.А. Эндоларингеальные хирургические вмешательства. 2005. С. 25–34. [Verner J.A. Endolaryngeal surgical interventions. 2005. Pp. 25–34. (In Russ.)].
31. Новожилова Е.Н., Федотов А.П., Чумаков И.Ф. и др. возможности применения роботизированного CO₂-лазера Lumenis при выполнении операций на гортани и глотке трансоральным доступом. Голова и шея 2015;(1):42–8. [Novozhilova E.N., Fedotov A.P., Chumakov I.F. et al. Opportunities of application of the Lumenis robotized CO₂ laser for performance of surgical operations on the larynx and pharynx with the transoral access. *Golova i sheya* = *Head and Neck* 2015;(1):42–8. (In Russ.)].
32. Соколов В.В., Гладышев А.А., Телегина Л.В. и др. Возможности гибкой видеоэндоскопической техники при эндоларингеальной хирургии предрака и ранне-

- го рака гортани. Голова и шея 2014;(2):26–33. [Sokolov V.V., Gladyshev A.A., Telegina L.V. et al. Possibilities of the flexible video endoscope technology in endolaryngeal surgery in precancer conditions and in the early larynx cancer. *Golova i sheya* = Head and Neck 2014;(2):26–33. (In Russ.)].
33. Makki F.M., Rigby M.H., Bullock M. CO(2) laser versus cold steel margin analysis following endoscopic excision of glottis cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;43:6.
34. Rossier J.F., Gregoire V., Counoy H. et al. Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy for the treatment of T1N0M0 glottic carcinoma: a retrospective evaluation. *Radiother Oncol* 1998;48(2):175–83.
35. Виноградов В.В., Трофимов Е.И., Ключихин А.Л. и др. Одномоментные функционально-щадящие операции на первичном очаге и лимфатической системе шеи. Российская оториноларингология 2010;(Прил. 1):357–61. [Vinogradov V.V., Trofimov E.I., Klochikhin A.L. et al. Single-stage functional and sparing surgical operations in the primary focal node and the lymphatic system of the neck. *Rossiyskaya otorinolaringologiya* = Russian Otorhinolaryngology 2010;(Suppl 1):357–61. (In Russ.)].
36. Давыдова И.И. Отдаленные результаты полимерного эндопротезирования при резекциях гортани. Дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2011. [Davydova I.I. Long-term results of polymeric endoprosthesis replacement after larynx resections. Thesis ... of candidate of medicine. Yaroslavl', 2011. (In Russ.)].
37. Дармаков В.В. Клиническая реабилитация больных на этапах хирургического лечения рака гортани. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. [Darmakov V.V. Clinical rehabilitation of patients at stages of surgical treatment of the larynx cancer. Thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 1999. (In Russ.)].
38. Мухамедов М.Р., Чойнзонов Е.Л., Понтер В.Э. Использование биоадаптированных имплантов на основе никелида титана в хирургической реабилитации больных раком гортани (результаты десятилетнего кооперативного исследования). Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2010;21(1):65–71. [Mukhamedov M.R., Choynzonov E.L., Gyunter V.E. Use of bioadapted implants on the titanium nickelide basis for surgical rehabilitation of patients with the larynx cancer (results of a ten-year cooperative research). *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina* = Herald of the N.N. Blokhin RCRC 2010;21(1):65–71. (In Russ.)].
39. Атлас оперативной оториноларингологии. Под ред. В.С. Погосова. М.: Медицина, 1983. [Surgical otorhinolaryngology atlas. By ed. V.S. Pogosov. Moscow: Meditsina, 1983. (In Russ.)].
40. Ушаков В.С., Иванов С.В. Рак гортани: современные возможности и перспективы. Практическая онкология 2003;4(1):56–60. [Ushakov V.S., Ivanov S.V. The larynx cancer: modern possibilities and prospects. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2003;4(1):56–60. (In Russ.)].
41. Brumund K.T., Gutierrez-Fonseca R., Garcia D. et al. Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheostomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord: a 25-year experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114(4):314–22.
42. Diaz E.M. Jr., Laccourreye L., Veivers D. et al. Laryngeal stenosis after supracricoid partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(11):1007–81.
43. Kirchner J.A., Som M.L. The anterior commissure technique of partial laryngectomy: clinical and laboratory observations. *Laryngoscope* 2009;85(8):1308–17.
44. Saito K., Araki K., Oqawa K., Shiotani A. Laryngeal function after supracricoid laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(4):487–92.
45. Zeitels S.M. Transoral and transcervical surgical innovations in the treatment of glottis cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2015;48(4):677–85.
46. Крюков А.И., Кирасирова Е.А., Лафуткина Н.В. и др. Хирургическое лечение больных с двусторонним параличом гортани после струмэктомии. Омский научный вестник 2014;134(2):54–6. [Kryukov A.I., Kirasirova E.A., Lafutkina N.V. et al. Surgical treatment of patients with two-sided paralysis of the larynx after strumectomy. *Omskiy nauchnyy vestnik* = Omsk Scientific Herald 2014;134(2):54–6. (In Russ.)].
47. Нагаев А.С., Новиков В.Н., Ложкина Н.В. и др. Особенности резекционных операций при рубцовом стенозе трахеи у больных с трахеостомой. В сб.: Диагностика, лечение и профилактика заболеваний гортани и трахеи: материалы IV научно-практической конференции ФМБА России. Пермь, 2013. С. 28–31. [Nagaev A.S., Novikov V.N., Lozhkina N.V. et al. Peculiarities of resection operations for cicatricial stenosis of the trachea in patients with tracheostomy. In vol.: *Diagnostics, treatment, and prevention of the larynx and pharynx diseases: Materials of the IV Scientific and Practical Conference of the FMBA of Russia*. Perm', 2013. Pp. 28–31. (In Russ.)].
48. Паршин В.Д., Русаков М.А., Титов В.А. и др. Лечение рубцового стеноза трахеи. В сб.: Диагностика, лечение и профилактика заболеваний гортани и трахеи: материалы IV научно-практической конференции ФМБА России. Пермь, 2013. С. 45–7. [Parshin V.D., Rusakov M.A., Titov V.A. et al. Treatment of the cicatricial stenosis of the trachea. In vol.: *Diagnostics, treatment, and prevention of the larynx and pharynx diseases: Materials of the IV Scientific and Practical Conference of the FMBA of Russia*. Perm', 2013. Pp. 45–7. (In Russ.)].
49. Перельман М.И., Королева Н.С., Бирюков Ю.В. и др. Применение Т-образной силиконовой трубки в хирургии трахеи. Вестник оториноларингологии 1984;(3):45–50. [Perel'man M.I., Koroleva N.S., Buryukov Yu.V. et al. Application of the T-shaped silicone tube in tracheal surgery. *Vestnik otorinolaringologii* = Otorhinolaryngology Herald 1984;(3):45–50. (In Russ.)].
50. Дурнов Л.А., Грабовщинер А.Я., Гусев Л.И. и др. Квантовая терапия в онкологии. Экспериментальные и клинические исследования. М.: МИЛТА-ПКП ГИТ, 2002. С. 37–55. [Durnov L.A., Grabovshchiner A.Ya., Gusev L.I. et al. Quantum therapy in oncology. Experimental and clinical research. Moscow: MILTA-PKP GIT, 2002. Pp. 37–55. (In Russ.)].
51. Дворниченко В.В. Ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием и протезированием (клинические, методологические и функциональные аспекты). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. [Dvornichenko V.V. Laryngectomy with tracheoesophageal bypassing and prosthetics (clinical, methodological, and functional aspects). Thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 2004. (In Russ.)].
52. Исаева Э.Г., Амиралиев Н.М. Качество жизни ларингэктомизированных больных после голосовой реабилитации с применением голосовых протезов. Ліки України 2014;19(2):42–3. [Isaeva E.G., Amiraliev N.M. Life quality of patients who underwent laryngectomy after voice rehabilitation with application of voice prostheses. *Liki Ukraini* = Faces of the Ukraine 2014;19(2):42–3. (In Russ.)].
53. Кузьмин Е.Н., Белоцерковский И.В., Жуковец А.Г. Опыт использования голосовых протезов для реабилитации голосовой функции у пациентов после расширенной ларингэктомии. В сб.: II Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи. Тезисы докладов. М., 2014. [Kuz'min E.N., Belotserkovskiy I.V., Zhukovets A.G. Experience of the use of voice prostheses for rehabilitation of the voice function of patients after advanced laryngectomy. In vol.: *The II Interdisciplinary congress for diseases of the head and neck organs. Theses of reports*. Moscow, 2014. (In Russ.)].
54. Новожилова Е.Н. Восстановление голосовой и дыхательной функций у больных после ларингэктомии и ларингофарингэктомии по поводу рака. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. [Novozhilova E.N. Recovery of the voice and respiratory function of patients after laryngectomy and laryngopharyngectomy for cancer. Thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 2009. (In Russ.)].

55. Олышанский В.О., Решетов И.В., Новожилова Е.Н., Дворниченко В.В. Восстановление голоса у больных раком гортани после ларингэктомии при помощи голосовых протезов. Сибирский онкологический журнал 2003;2(6):40–3. [Olshanskiy V.O., Reshetov I.V., Novozhilova E.N., Dvornichenko V.V. Voice recovery of patients with laryngeal cancer after laryngectomy with the use of voice prostheses. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncological Journal* 2003;2(6):40–3. (In Russ.)].
56. Carding P., Welch A., Owen S., Stafford F. Surgical voice restoration. *Lancet* 2001;357(9267):1463–4.
57. Salturuk Z., Arslanoglu A., Ozdemir E. et al. How do voice restoration methods affect the psychological status of patients after total laryngectomy? *HNO* 2016;64(3):163–8.
58. Таптапова С.Л. Восстановление звуковой речи у больных после резекции или удаления гортани. М.: Медицина, 1985. [Taptapova S.L. Recovery of vocal speech in patients after resection or erasion of the larynx. Moscow: Meditsina, 1985. (In Russ.)].
59. Balm A.J., van den Brekel M.W., Tan I.B., Hilgers F.J. The indwelling voice prosthesis for speech rehabilitation after total laryngectomy: a safe approach. *Otolaryngol Pol* 2011;65(6):402–9.
60. Serra A., Di Mauro P., Spataro D. et al. Post-laryngectomy voice rehabilitation with voice prosthesis: 15 years experience of the ENT Clinic of University of Catania. Retrospective data analysis and literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35(6):412–9.
61. Cruz S., Viana R., Guimare J. et al. Tracheoesophageal voice prosthesis outcomes: success or in sucess? *Int J Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;3:14–22.
62. Марголин Г., Карлинг Я. Голосовая и легочная реабилитация после ларингэктомии: новейшие техники и методики. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2009;20(2):125–6. [Margolin G., Karling Ya. Voice and pulmonary rehabilitation after laryngectomy with the latest news concerning techniques and methodology developed in recent time. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina = Herald of N.N. Blokhin RCRC* 2009;20(2):125–6. (In Russ.)].

Алгоритм проведения нутритивной поддержки у больных со злокачественными новообразованиями орорфарингеальной зоны

С.А. Кравцов, Н.В. Кириллов, Т.В. Коршунова

Отделение хирургии опухолей головы и шеи ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005, Москва, ул. Бауманская, 17/1

Контакты: Сергей Анатольевич Кравцов skraft65@yandex.ru

Статья посвящена актуальной проблеме обеспечения радикального хирургического лечения сложной категории больных злокачественными новообразованиями орорфарингеальной зоны. Проведен анализ исходного нутритивного статуса пациентов и его динамики на этапах подготовки и выполнения обширного хирургического вмешательства. Разработан и представлен в виде схемы алгоритм проведения нутритивной поддержки на амбулаторном и стационарном этапах. Приведены собственные результаты, которые свидетельствуют о снижении числа послеоперационных осложнений и койко-дней благодаря применению разработанного алгоритма.

Ключевые слова: нутритивный статус, обширные хирургические вмешательства, злокачественные новообразования орорфарингеальной зоны, алгоритм нутритивной поддержки

DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-2-26-34

Algorithm of nutritive support in patients with oropharyngeal malignant neoplasms

S.A. Kravtsov, N.V. Kirillov, T.B. Korshunova

Department of Head and Neck Tumors Surgery, Oncological Clinical Dispensary № 1 at the Department of Healthcare of Moscow; 17/1 Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

The article is devoted to the actual problem of ensuring a radical surgical treatment of patients with tumors of oropharyngeal zone. We analyzed initial nutritional status of patients and its dynamics at the stages of preparation and implementation of major surgery. Developed and presented in the form of a flow chart of nutritional support on an outpatient and inpatient. We present the our own results, which show a decrease in the number of postoperative complications, and hospital stay-days due to the use of the developed algorithm.

Key words: nutritional status, major surgery, cancer of oropharyngeal zone, algorithm of nutritional support

Введение

Социальная значимость проблемы лечения больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) орорфарингеальной зоны не вызывает сомнений. С 2004 по 2014 г. в России отмечен прирост показателей заболеваемости ЗНО слизистой оболочки орорфарингеальной зоны относительно полости рта на 30,0 %, а глотки — на 19,4 % [1]. Несмотря на относительно редкую встречаемость, ЗНО полости рта и глотки заняли 8-е место в структуре смертности среди мужчин в 2014 г. [1]. Более того, отмечают прирост показателей летальности населения России от ЗНО орорфарингеальной зоны (губа, полость рта и глотка) с 2004 по 2014 г. на 14,5 % [1]. Высокой смертности способствует то, что часто заболевание выявляют на поздних стадиях развития опухолевого процесса. Так, по данным Г.В. Петровой и соавт. [2], диагностика ЗНО полости рта III–IV стадий в России в 2013 г. составила 61,7 % среди больных с впервые

установленным диагнозом. Значительно выше аналогичные показатели диагностики ЗНО глотки — 82,9 % [2]. Среди этой группы больных можно выделить контингент, подлежащий радикальному лечению. Однако показатель завершенности радикального лечения пациентов с ЗНО полости рта составил всего 41,1 %, а глотки — не превышал 28,4 % от впервые зарегистрированных и подлежавших радикальному лечению в 2014 г. в России [1]. Среди множества причин, влияющих на реализацию плана лечения, отметим основные:

- резистентность опухоли (прогрессирование на фоне лечения);
- осложнения, возникающие в результате лечения (лучевого, лекарственного, хирургического);
- осложнения опухолевого процесса (некроз тканей, аррозия магистральных сосудов, гнойный процесс, интоксикация, тромбоэмболия легочной артерии, острые нарушения мозгового кровообращения);

• ослабленный соматический статус больного (алиментарные нарушения, сопутствующая патология).

По мнению многих авторов, недостаточность питания выявляют у большого числа пациентов (40–80 %) с опухолями головы и шеи [3, 4]. Алиментарные нарушения являются основной причиной развивающихся осложнений или усугубляют их. Кроме того, при выраженных нарушениях нутритивного статуса противопоказаны любые методы противоопухолевого воздействия. Основными причинами развития нутритивной недостаточности являются:

- боль при приеме пищи (мукозиты, распад опухоли с воспалением прилежащих тканей, разрушение костей лицевого скелета);
- тризм;
- отсутствие аппетита, тошнота, рвота;
- пострезекционные дефекты органов оротарингеальной зоны.

В связи с этим представляется очевидной обоснованная необходимость проведения коррекции нутритивного статуса не только в качестве подготовки к специальному лечению, но и в процессе лучевой и лекарственной терапии, а также после завершения лечения и на этапах реабилитации пациентов. Своевременная и адекватная нутритивная поддержка истощенных больных с рецидивными и распадающимися опухолями позволит расширить показания к проведению различных методов противоопухолевого лечения, снизить угрозу развития осложнений, а также сократить сроки пребывания пациента в стационаре, уменьшив расходы на его реабилитацию. Улучшение показателей завершенности радикального лечения будет способствовать повышению выживаемости этой тяжелой группы больных.

Материалы и методы

Мы представляем часть накопленного нами клинического опыта — данные пациентов, перенесших обширные вмешательства по поводу местно-распространенных опухолей оротарингеальной зоны, которым проводили коррекцию нутритивного статуса по оригинальной методике до и после операции. Полученные

ближайшие результаты мы сравнили с данными контрольной группы больных, которым выполняли подобные операции по аналогичным показаниям, но коррекцию нутритивного статуса проводили по широко распространенной в лечебных учреждениях схеме.

В отделении хирургии опухолей головы и шеи ОКД №1 накоплен опыт лечения 56 больных с ЗНО органов оротарингеальной зоны (табл. 1) в возрасте от 32 до 76 лет. Первую (основную) группу составили 26 пациентов, которым нутритивную поддержку осуществляли по оригинальной методике, 30 пациентам 2-й (контрольной) группы коррекцию нутритивного статуса выполняли по стандартной схеме. Локализация опухолей в анатомических рамках оротарингеальной зоны была различной. Число наблюдений и их топографическая характеристика статистически сопоставимы. Основная группа набрана в течение последних 12 мес, контрольная группа сформирована из наблюдений, накопленных до применения разработанного метода коррекции нутритивного статуса в течение 12 мес.

Во всех случаях наличие опухолевого процесса было подтверждено морфологически: плоскоклеточный рак. Более чем в 57 % наблюдений преобладали рецидивные опухоли (табл. 2). Пациентов с распространенным метастатическим процессом на шее или отдаленными метастазами мы не включали в исследование. Среди первичных опухолей преобладала IV стадия — у 18 (75 %) из 24 больных.

Первичные опухоли чаще подвергали комбинированному воздействию (табл. 3). Рецидивы развились в 7 наблюдениях после хирургического лечения, в 19 — после консервативного и в 6 — после комбинированного.

Во всех наблюдениях мы выполняли обширные хирургические вмешательства на органах оротарингеальной зоны и лимфатических путях шеи (табл. 4). В 31 случае это были различные варианты оротарингеальных резекций с удалением фрагментов лицевого скелета и органов полости рта и ее дна, а также в ряде случаев ротоглотки. При этом в 22 (71 %) наблюдениях из 31 объем вмешательства был максимальным — резекционный этап совмещался с пластикой.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Группа	Число пациентов	Локализация опухоли						
		слизистая оболочка щеки	язык	дно полости рта	ротоглотка	альвеолярный отросток челюсти	гортань	гортаноглотка
1-я	26	2	4	4	1	2	8	5
2-я	30	2	4	6	2	4	7	5
Всего	56	4	8	10	3	6	15	10

Таблица 2. Распространенность опухолевого процесса

Группа	Локализация опухоли	Число пациентов	Характеристика опухолевого процесса				
			рецидив	стадия			N3/M+
				II	III	IV	
1-я	Слизистая оболочка щеки	2	—	—	1	1	—
	Язык	4	3	—	1	—	—
	Дно полости рта	4	4	—	—	—	—
	Ротоглотка	1	1	—	—	—	—
	Альвеолярный отросток челюсти	2	1	1	—	—	—
	Гортань	8	4	—	—	4	—
	Гортаноглотка	5	2	—	1	2	—
2-я	Слизистая оболочка щеки	2	1	—	—	1	—
	Язык	4	2	—	—	2	—
	Дно полости рта	6	6	—	—	—	—
	Ротоглотка	2	2	—	—	—	—
	Альвеолярный отросток челюсти	4	2	—	1	1	—
	Гортань	7	3	—	—	4	—
	Гортаноглотка	5	1	—	1	3	—
Всего, абс.		56	32	1	5	18	0
				24			
Всего, %		100	57,2	42,8			

Таблица 3. Проведенное лечение

Группа	Опухоль	Число пациентов	Вид лечения		
			хирургическое	консервативное	комбинированное
1-я	Первичная	11	2	—	9
	Рецидивная	15	3	10	2
2-я	Первичная	13	3	—	10
	Рецидивная	17	4	9	4
Всего		56	12	19	25

Комбинированные ларингофарингэктомии выполнили 25 больным, из них 14 — с одномоментной пластикой.

Применяемая нами методика коррекции нутритивного статуса включала несколько этапов. При первичном осмотре пациента на амбулаторном этапе мы оценивали его нутритивный статус:

- изменение массы тела за последние 3 мес (потеря 10 % и более);
- индекс массы тела менее 18,5 кг/м²;

- ухудшение возможности приема пищи за последнюю неделю;

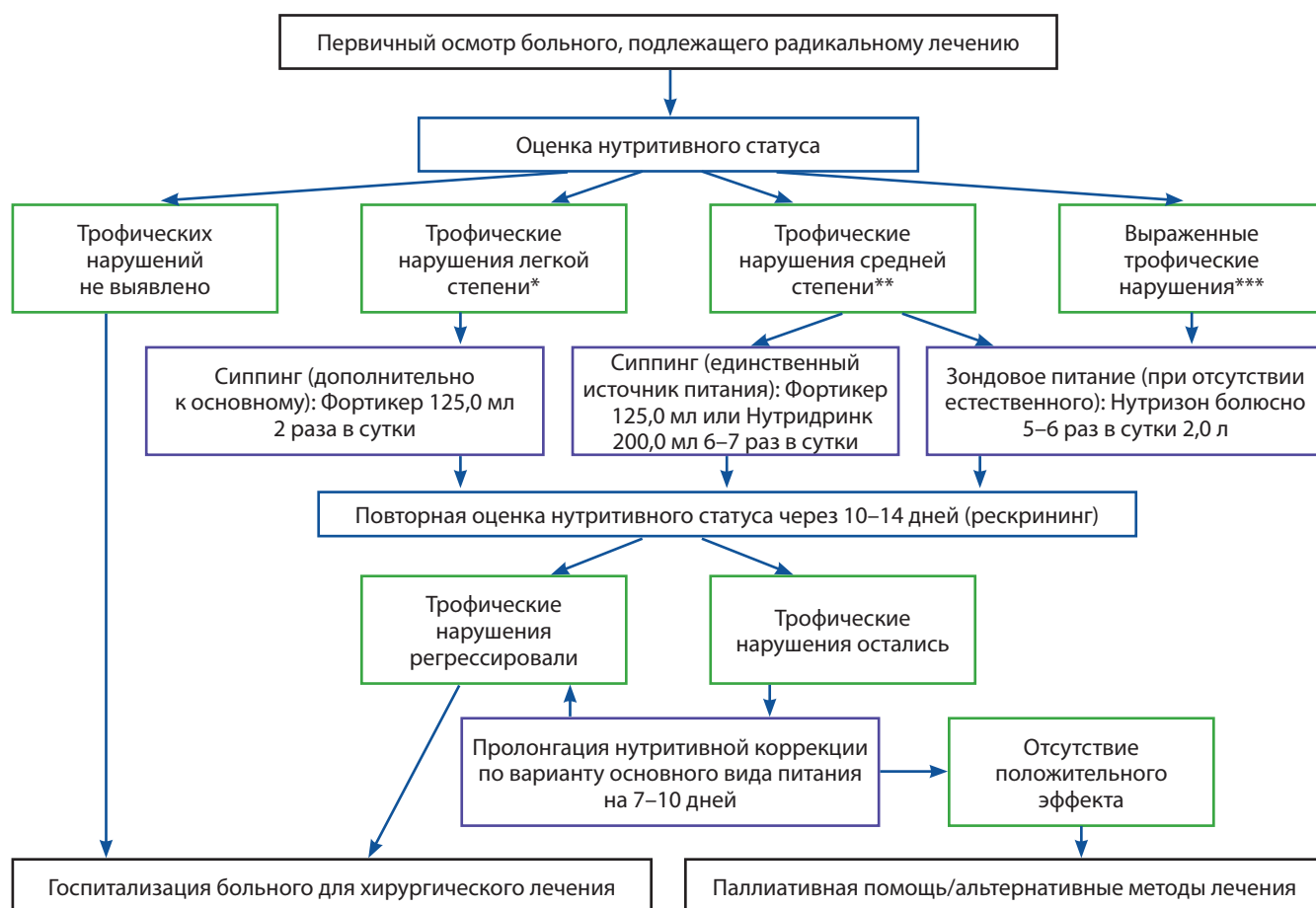
- уменьшение объема съедаемой пищи.

При наличии хотя бы 1 из указанных факторов больным основной группы начинали проведение нутритивной коррекции (рис. 1). Исходные характеристики больных обеих групп представлены в табл. 5. Показано, что обе группы сопоставимы по всем характеристикам, кроме уровня общего белка, который был в пределах нормы у большего числа пациентов кон-

Таблица 4. Объем хирургического лечения

Хирургическое вмешательство*	Число пациентов	Локализация опухоли													
		слизистая оболочка щеки		язык		дно полости рта		ротоглотка		челюсть		гортань		гортано-глотка	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Орофациальная резекция	9	—	1	1	2	3	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Орофациальная резекция с пластикой	22	2	1	3	2	1	4	1	2	2	4	—	—	—	—
Ларингофарингэктомия	11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	4	3	1
Ларингофарингэктомия с пластикой	14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	3	2	4
Всего	56	2	2	4	4	4	6	1	2	2	4	8	7	5	5

*Во всех наблюдениях выполняли вмешательства на лимфатических путях шеи.



Примечание.

*Медленное снижение массы тела до 3 кг за 3 мес, снижение лимфоцитов не менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$.

**Снижение массы тела более 3 кг за 3 мес, лимфоциты до $0,9 \times 10^9/\text{л}$, снижение общего белка до 55 г/л, альбумин не ниже 30 г/л.

***Быстрое снижение массы тела более 10 кг за 3 мес, кахексия, падение уровня лимфоцитов, общего белка и альбумина ниже показателей средней степени (**).

Рис. 1. Алгоритм проведения коррекции нутритивного статуса больных на амбулаторном этапе (догоспитальный период)

Таблица 5. Исходные характеристики пациентов

Параметр	1-я группа	2-я группа
Средний возраст, лет	61,1	60,8
Выраженная сопутствующая патология, абс. (%)	20 (77)	22 (73)
Средний уровень общего белка		
50,0–55,0 г/л, абс. (%)	6 (23)	7 (23)
55,1–60,0 г/л, абс. (%)	11 (42)	10 (34)
60,1–64,0 г/л, абс. (%)	9 (35)	13 (43)
Средний уровень альбумина		
25,0–30,0 г/л, абс. (%)	9 (35)	10 (33)
30,1–35,0 г/л, абс. (%)	17 (65)	20 (67)
Средний уровень лейкоцитов		
$2,0-3,0 \times 10^9/\text{л}$, абс. (%)	9 (35)	10 (33)
$3,1-4,0 \times 10^9/\text{л}$, абс. (%)	2 (7)	1 (4)
$> 4,0 \times 10^9/\text{л}$, абс. (%)	15 (58)	19 (63)
Средний уровень лимфоцитов		
$< 1,0-1,5$ тыс., абс. (%)	20 (77)	22 (73)
$1,6-2,0$ тыс., абс. (%)	6 (23)	8 (27)

трольной группы (т.е. как минимум по 1 показателю основная группа прогностически была тяжелее). Согласно рекомендациям зарубежных авторов мы расширили перечень показателей трофического статуса, добавив оценку уровня альбумина (см. рис. 1) [5].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) [6] потребность в энергии амбулаторных пациентов составляет 30–35 ккал/кг/день, а пациентов, находящихся в стационаре, 25–30 ккал/кг/день. Известно, что потребность в белке у онкологических пациентов повышена, поэтому адекватная доза белка должна быть не менее 1–1,5 г/кг/день. Выбор варианта питания с точки зрения восполнения энергии мы основываем на международных рекомендациях [5]. С этих позиций для больных с выраженной потерей массы тела 35–50 % энергетической потребности необходимо восполнять за счет жиров. Безусловно, все пациенты с онкологическим заболеванием за счет сокращенного рациона имеют недостаток витаминов и минералов. Восполнить эту потерю можно достаточно быстро путем применения средств нутритивной поддержки, содержащих высокие дозы витаминов и минералов.

Согласно международным рекомендациям у больных, которые могут самостоятельно принимать пищу,

мы отдавали предпочтение сиппинговым формам специализированного питания (метод частичного сиппинга). Это позволило обеспечить повышение биологической ценности рациона для устранения имеющегося пищевого дефицита. Необходимыми условиями для применения данного метода являются отсутствие нарушения сознания, сохранение глотательной функции и желание больного принимать питательные средства. Мы использовали как стандартное (Нутридринк, 12 г белка и 300 ккал в 200 мл), так и специализированное питание (Нутридринк Компакт Протеин, 18 г белка и 300 ккал в 125 мл или Фортикер, 11 г белка и 300 ккал в 125 мл). Выбор смеси для энтерального питания зависел от того, было ли это единственным источником питания или ее применяли в качестве дополнения к обычной пище, требовалось ли пациенту повышенное количество белка и имелись ли нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (например, мукозиты или диарея) (см. рис. 1). В случае использования препаратов в качестве дополнения к основному рациону рекомендуемый объем составлял 1 флакон по 125 мл 2 раза в день (2 флакона в день). Если энтеральное питание использовали в качестве основного источника питания больного, оптимальный объем рассчитывали индивидуально в зависимости от потребностей пациента в белке и энергии; средний объем в этом случае составлял 6–7 флаконов.

При невозможности приема пациентом пищи естественным путем мы прибегали к установке назогастрального зонда или наложению временной гастростомы (см. рис. 1). В этом случае было важно обеспечить организм всеми необходимыми питательными веществами. Мы рекомендуем способ, наиболее приемлемый для амбулаторного этапа коррекции, — болюсное введение питательных смесей (Нутризон): 5–6 раз в сутки непосредственно в желудок. Общий рекомендуемый объем питания также рассчитывался индивидуально и составил: в случае единственного и оптимального варианта — 2,0 л, дополнительного — 1,0 л.

Повторную оценку нутритивного статуса пациента (рескрининг) проводили непосредственно перед госпитализацией (табл. 6). Мы сравнивали лабораторные показатели трофического гомеостаза (общий белок, альбумин, лимфоциты) и динамику массы тела с зафиксированными до начала коррекции у больных основной группы. При анализе полученных данных мы отметили значимое улучшение биохимических и гематологических показателей нутритивного статуса: возросло число пациентов с нормальными показателями уровня белка, альбумина и лимфоцитов; было зарегистрировано отсутствие лейкопении II степени. Фактическая нормализация всех показателей позволила выполнить хирургические вмешательства в запланированные сроки у большинства больных ($n = 23$ (88,5 %)). Необходимо отметить, что, если за 10–14 дней не удастся нормализовать показатели

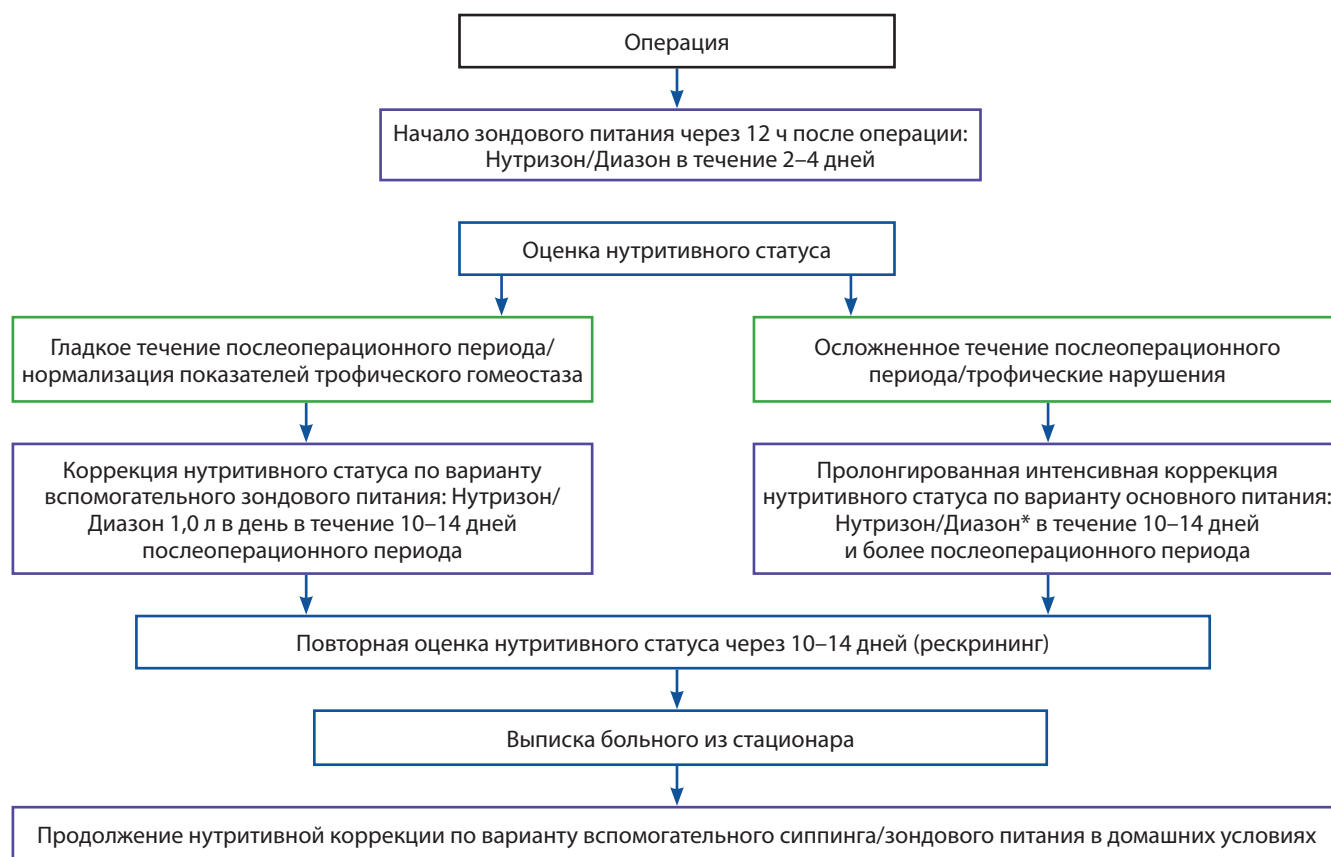
Таблица 6. Динамика показателей трофического статуса больных после предоперационной нутритивной коррекции

Параметр	1-я группа	2-я группа
Средний уровень общего белка		
50,0—55,0 г/л, абс. (%)	2 (8)	Не приме- нимо
55,1—60,0 г/л, абс. (%)	7 (27)	
60,1—64,0 г/л, абс. (%)	17 (65)	
Средний уровень альбумина		
25,0—30,0 г/л, абс. (%)	3 (12)	Не приме- нимо
30,1—35,0 г/л, абс. (%)	23 (88)	
Средний уровень лейкоцитов		
2,0—3,0 × 10 ⁹ /л, абс. (%)	0	Не приме- нимо
3,1—4,0 × 10 ⁹ /л, абс. (%)	4 (15)	
> 4,0 × 10 ⁹ /л, абс. (%)	22 (85)	
Средний уровень лимфоцитов		
< 1,0—1,5 тыс., абс. (%)	7 (27)	Не приме- нимо
1,6—2,0 тыс., абс. (%)	19 (73)	

трофического статуса, целесообразно отложить выполнение операции и продолжить нутритивную коррекцию для снижения риска развития послеоперационных осложнений (см. рис. 1). В 7 наблюдениях мы пролонгировали коррекцию: 3 пациентов удалось подготовить и оперировать в приемлемые сроки, 4 больным рекомендовали паллиативную помощь (см. рис. 1).

Если возникала необходимость усилить коррекцию трофического статуса в интенсивном режиме на предоперационном этапе, мы заменяли метод введения питательных смесей на периодический (сеансовый): введение в течение 4–6 ч с перерывами на 2–3 ч. В случае выраженных нарушений соматического статуса и истощения больного мы комбинировали энтеральное зондовое питание с проведением инфузионно-трансфузионной терапии. Однако следует отметить, что энтеральное питание является более безопасным для пациента, так как не вызывает таких осложнений, как флебиты, эмболия сосудов, трансфузионный шок, гипергидратация и отек, нарушение констант гомеостаза.

В послеоперационном периоде мы продолжали нутритивную поддержку, начиная энтеральное зондовое питание методом сеансового введения уже через 12 ч после операции (рис. 2). Преимуществом подобного подхода является своевременная стимуляция



*Объем питания определяется на основании потребностей пациента в белке и энергии согласно рекомендациям ESPEN.

Рис. 2. Алгоритм проведения коррекции нутритивного статуса больных в раннем послеоперационном периоде

Таблица 7. Характеристика трофического статуса больных в раннем послеоперационном периоде (2–3-и сутки после операции)

Параметр	1-я группа	2-я группа
Средний уровень общего белка		
50,0–55,0 г/л, абс. (%)	9 (35)	11 (37)
55,1–60,0 г/л, абс. (%)	13 (50)	19 (63)
60,1–64,0 г/л, абс. (%)	4 (15)	0
Средний уровень альбумина		
25,0–30,0 г/л, абс. (%)	17 (65)	26 (87)
30,1–35,0 г/л, абс. (%)	9 (35)	4 (13)
Средний уровень лейкоцитов		
2,0–3,0 × 10 ⁹ /л, абс. (%)	0	0
3,1–4,0 × 10 ⁹ /л, абс. (%)	2 (7)	6 (20)
4,1–9,0 × 10 ⁹ /л, абс. (%)	3 (12)	9 (30)
> 9,0 × 10 ⁹ /л, абс. (%)	21 (81)	15 (50)
Средний уровень лимфоцитов		
< 1,0–1,5 тыс., абс. (%)	9 (35)	23 (77)
1,6–2,0 тыс., абс. (%)	17 (65)	7 (23)

моторики желудка и кишечника. Применяемые нами жидкие формы питательных смесей удобны в клинической практике, так как не нуждаются в дополнительном разведении и полностью готовы к использованию в течение 24 ч после вскрытия упаковки.

Исходя из суточной потребности пациентов в энергии (30 ккал/кг) и белке (1,5 г/кг/сут), мы использовали Нутризон: 2 пакета по 1000 мл/сут (общий объем 2000 мл). Данная питательная смесь сочетает в себе молочные и растительные белки, обеспечивает легкое усвоение жирового компонента, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Наличие в смеси комплекса витаминов и микроэлементов оказывает антиоксидантную защиту. Пациентам, страдающим сахарным диабетом, мы назначали Нутризон Эдванст Диазон. Особенностью этой питательной смеси являются ее адаптивные свойства для данной группы пациентов (имеет наименьший гликемический индекс).

В случае гладкого течения послеоперационного периода и выполнения одномоментной реконструкции органов орофарингеальной зоны зондовое питание прекращали на 14-е сутки (см. рис. 2). При наличии у пациентов оро-, и/или фаринго-, и/или эзофаго-, и/или гастростом мы проводили зонд для питания через стому в желудок и рекомендовали про-

Таблица 8. Динамика показателей трофического статуса больных в результате послеоперационной нутритивной коррекции (10–14-е сутки после операции)

Параметр	1-я группа	2-я группа
Средний уровень общего белка		
50,0–55,0 г/л, абс. (%)	6 (23)	18 (60)
55,1–60,0 г/л, абс. (%)	4 (15)	7 (23)
60,1–64,0 г/л, абс. (%)	16 (62)	5 (17)
Средний уровень альбумина		
25,0–30,0 г/л, абс. (%)	9 (35)	17 (57)
30,1–35,0 г/л, абс. (%)	17 (65)	13 (43)
Средний уровень лейкоцитов		
2,0–3,0 × 10 ⁹ /л, абс. (%)	2 (8)	4 (13)
3,1–4,0 × 10 ⁹ /л, абс. (%)	3 (12)	4 (13)
4,1–9,0 × 10 ⁹ /л, абс. (%)	15 (57)	8 (26)
> 9,0 × 10 ⁹ /л, абс. (%)	6 (23)	14 (48)
Средний уровень лимфоцитов		
< 1,0–1,5 тыс., абс. (%)	8 (31)	19 (63)
1,6–2,0 тыс., абс. (%)	18 (69)	11 (37)

должать нутритивную поддержку после выписки до момента устранения стомы и полного восстановления пищевого рациона. При этом выбор метода зондового питания и его объем (режим единственного или дополнительного источника) мы оставляли за пациентом (см. рис. 2). Пролонгированную интенсивную коррекцию нутритивного статуса по варианту основного питания (Нутризон/Диазон 2,0 л/сут) мы проводили в случае сохранения отклонений показателей трофического гомеостаза или развития осложнений до 10–14 сут и более послеоперационного периода (до момента нормализации показателей). Максимальные сроки в наших наблюдениях не превышали 17 сут (см. рис. 2).

Результаты и обсуждение

Необходимо отметить, что исследование было проведено на основании имеющегося практического опыта и тех позитивных явлений, которые мы наблюдали при использовании данного подхода. В связи с этим мы сообщаем лишь о выявленных тенденциях. Проанализировав полученные результаты, мы отметили, что в послеоперационном периоде нарушения трофического гомеостаза были зарегистрированы у больных обеих групп. В основном это объясняется тяжестью выполненных хирургических вмешательств.

Таблица 9. Осложнения после хирургического лечения

Хирургическое вмешательство*	Число пациентов	Осложнение														Всего	
		аррозия сосудов		нагноение		некроз лоскута		слонной свищ		острое нарушение мозгового кровообращения		пневмония		со стороны сердечно-сосудистой системы			
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	n	%
Орофациальная резекция	9	—	1	—	—	—	—	1	2	1	—	—	—	1	—	6	66,7
Орофациальная резекция с пластикой	22	—	1	1	2	1	—	—	2	—	—	1	—	—	1	9	40,9
Ларингофаринг-эктомия	11	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	4	36,4
Ларинго-фарингэктомия с пластикой	14	—	—	—	1	—	1	1	1	—	—	—	—	—	1	5	35,7
Всего, абс.	56	1	3	1	3	1	2	2	5	1	0	1	1	1	2	24	42,8
1-я группа, абс.	26	1	—	1	—	1	—	2	—	1	—	1	—	1	—	8	30,8
2-я группа, абс.	30	—	3	—	3	—	2	—	5	—	0	—	1	—	2	16	53,3

*Во всех наблюдениях выполняли вмешательства на лимфатических путях шеи.

Тем не менее в основной группе у 15 % больных в раннем послеоперационном периоде сохранялся нормальный уровень общего белка, что не было отмечено в контрольной группе (табл. 7). Кроме того, практически в 3 раза больше пациентов основной группы сохраняли нормальный уровень альбумина после операции. Выраженная лейкопения не была зарегистрирована в обеих группах. Однако обычный для послеоперационного периода лейкоцитоз, выражающий адекватную реакцию организма на агрессивное лечение, существенно чаще отмечали в основной группе. Нормальный уровень лимфоцитов в 3 раза чаще выявляли у больных, получавших нутритивную поддержку.

Следует отметить, что более чем у половины больных группы нутритивной поддержки к 10–14-м суткам после операции (табл. 8) регистрировали нормализацию уровней общего белка, альбумина и лимфоцитов (62, 65 и 69 % пациентов соответственно), а также снижение уровня лейкоцитов до нормальных показателей (57 % пациентов). В отличие от них в контрольной группе нормализация аналогичных показателей зарегистрирована в 17, 43, 37 и 26 % наблюдений соответственно.

Эффективность проводимой нами коррекции нутритивного статуса проявлялась не только в нормали-

зации лабораторных показателей, но и в клиническом течении послеоперационного периода (табл. 9). Число хирургических осложнений в основной группе было существенно ниже, чем в группе контроля (30,8 % против 53,3 %). Питательные смеси легко переносились пациентами, нежелательных явлений нами зарегистрировано не было.

Гладкое течение послеоперационного периода способствовало сокращению срока пребывания больных основной группы в стационаре на 4 койко-дня: 23 против 27 (табл. 10).

Таблица 10. Сравнительная характеристика основных показателей продолжительности пребывания больных в стационаре

Параметр	1-я группа (n = 26)	2-я группа (n = 30)
Общий койко-день, абс.	601	806
Средний койко-день на группу	23	27
Средний койко-день для больных без осложнений	20,1	21,5
Средний койко-день для больных с осложнениями	29,9	31,6

Заключение

Анализ полученных нами результатов показал, что включение нутритивной поддержки в схему предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации больных с ЗНО орофарингеальной зоны позволило уменьшить число послеоперационных осложнений и койко-дней пребывания пациентов в ста-

ционаре, что в целом снизило объем общих затрат на лечение. Данный подход не представляет трудностей для его рутинного применения в реальной клинической практике. Для удобного использования нашей методики мы предлагаем алгоритм проведения нутритивной поддержки у больных со злокачественными опухолями орофарингеальной зоны (см. рис. 1, 2).

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

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016. С. 14, 131, 138, 157. [Status of oncology aid to the population of Russia in 2014 (morbidity and mortality rate). By eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute, 2016. Pp. 14, 131, 138, 157. (In Russ.)].

2. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России. Обзор статистической информации за 1993–2013 гг.

Под общ. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. С. 69, 81. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinskiy V.V. Malignant neoplasms in Russia. Review of statistical information for 1993 to 2013. By eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy. Moscow: P.A. Herzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute, 2015. Pp. 69, 81. (In Russ.)].

3. Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology center. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1999;8(3):133–6.

4. Осипова Н.А., Решетов И.В., Соколов В.В. и др. Энтеральная нутритивная поддержка

в хирургии опухолей головы и шеи. *Онкохирургия* 2010;2(4):22–5. [Osipova N.A., Reshetov I.V., Sokolov V.V. et al. Enteral nutrition support in the surgery of head and neck tumors. *Onkokhirurgiya = Cancer Surgery* 2010;2(4):22–5. (In Russ.)].

5. Elia M. Screening for Malnutrition: A Multidisciplinary Responsibility. Development and use of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) for adult. Maidenhead: British Association for Parenteral and Enteral Nut, 2003.

6. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006;25:245–59.

Комплексный подход в лечении местно-распространенного рака ротоглотки

М.А. Кропотов, Л.П. Яковлева, Е.Л. Дронова, С.Б. Алиева, Г.Ф. Аллахвердиева

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

Контакты: Лилия Павловна Яковлева lporkova@mail.ru

В статье представлены основные современные методы комплексного лечения рака слизистой оболочки ротоглотки; проводится анализ результатов химиолучевого лечения местно-распространенных форм рака ротоглотки, выполнения трансоральных резекций ротоглотки и применения хирургического лечения по поводу остаточной опухоли после химиолучевого лечения первично нерезектабельных опухолей. В настоящей работе обсуждается вопрос возможности выполнения хирургического вмешательства после проведения химиолучевого лечения с учетом границ остаточной опухоли, которое позволяет проводить адекватное хирургическое вмешательство с хорошими онкологическими результатами.

Ключевые слова: местно-распространенный рак ротоглотки, химиолучевое лечение, трансоральная резекция ротоглотки, остаточная опухоль, границы резекции, объем операции при остаточной опухоли ротоглотки, результаты лечения ротоглотки

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-35-41

Comprehensive approach in treatment of locally disseminated oropharyngeal cancer

M.A. Kropotov, L.P. Yakovleva, E.L. Dronova, S.B. Alieva, G.F. Allakhverdieva

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

The article contains information about current trends of treatment of the locally advanced oropharynx cancer. We analyzed the results of chemoradiation treatment, and surgery treatment of patients with rudimentary tumors after the chemoradiation therapy, taking into account the tumor margin, which gives capacity to perform an adequate operation with good oncological results.

Key words: locally advanced oropharynx cancer, chemoradiation treatment, transoral surgery, rudimentary tumors, tumor margin, volume of surgery for residual tumors of the oropharynx, results of treatment of the oropharynx

Рак ротоглотки является одной из наиболее частых локализаций плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Отметим, что на фоне снижения общей частоты встречаемости плоскоклеточного рака головы и шеи в мире частота развития рака ротоглотки растет, в основном за счет опухолей, ассоциированных с вирусом папилломы человека [1]. Заболеваемость раком ротоглотки в мире на 2013 г. составляет 142 387 человек (1 % от всей онкологической патологии), в то время как в России — 2251 (0,43 % от всех злокачественных опухолей) [1, 2].

Обращают внимание показатели летальности в нашей стране в первый год после постановки диагноза, которые составляют 40,2 %. Это во многом обусловлено тем, что около 80 % пациентов поступают на лечение в специализированные стационары с местно-распространенной формой заболевания, трудно поддающейся терапии [2]. В настоящее время в мире существуют различные подходы к лечению рака ротоглотки, при этом основное внимание при выборе оп-

тимальной тактики сконцентрировано на сохранении формы и функции органа и качестве жизни пациентов [3]. При раннем раке ротоглотки возможно применение как лучевого, так и хирургического лечения посредством трансоральной лазерной микрохирургии. При сопоставимой эффективности этих методов главным вопросом, определяющим выбор тактики, является качество жизни пациента.

Лучевая терапия при раннем раке ротоглотки обеспечивает, в зависимости от локализации первичной опухоли, от 68 до 90 % безрецидивной выживаемости в течение 2 лет [4–6]. Выполнение трансоральной лазерной резекции с шейной лимфодиссекцией на 1-м этапе лечения и адъювантной лучевой терапии у части (до 60 %) больных демонстрирует 2-летнюю безрецидивную выживаемость от 83 до 95 % [7, 8]. Проведенный J.R. De Almeida и соавт. [9] анализ доступных опубликованных исследований по лечению раннего рака ротоглотки продемонстрировал сопоставимые результаты 2 лечебных тактик: общая 2-летняя выжи-

ваемость составила 84–96 % при лучевом лечении и 82–94 % при хирургическом. Эти 2 тактики различаются только по своим побочным эффектам. В связи с этим некоторые авторы справедливо замечают, что хирургическое вмешательство при лечении рака ротоглотки имеет преимущество, если оно проводится в самостоятельном плане, так как в противном случае комбинация хирургического и химиолучевого лечения, не улучшая онкологических результатов, увеличивает число и тяжесть побочных эффектов [3, 10]. Подчеркивается необходимость строгого отбора пациентов для трансоральных хирургических вмешательств с такой распространенностью первичной опухоли, которая не требует последующего проведения адъювантного лучевого лечения.

Развитие рецидива рака ротоглотки после лучевой терапии при последующем выполнении радикального хирургического вмешательства не ухудшает результатов лечения, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в этом случае составляют 91 % при раке мягкого неба и 88 % при раке небной миндалины [11, 12].

При местно-распространенном раке ротоглотки (стадии III, IVA, IVB) комплексный подход в лечении является основным, обеспечивающим лучшие онкологические результаты. Учитывая распространенность опухолевого процесса, чувствительность рака ротоглотки к консервативным методам лечения, особенно при опухолях, ассоциированных с вирусом папилломы человека, большинство специалистов рекомендуют химиолучевое лечение в виде непрерывного курса лучевой терапии на область ротоглотки и гомолатеральную сторону шеи с вовлечением ретрофарингеальных групп лимфатических узлов на фоне конкурентной химиотерапии производными платины. Так, при раке мягкого неба данный метод лечения позволяет добиться локального контроля у 85 % пациентов при III стадии, у 80 % при IVA и у 43 % при IVB. В случае рецидива опухоли данной локализации выполнение хирургического вмешательства на первичном очаге и в зонах регионарного метастазирования позволяет в дальнейшем добиться локорегионарного контроля у 96, 88 и 43 % больных соответственно [11, 13]. Необходимо отметить, что при данной локализации первично неоперабельной опухоли (стадия IVB) выполнение хирургического вмешательства после химиолучевого лечения практически у половины пациентов позволяет добиться безрецидивной 5-летней выживаемости.

При раке небной миндалины и корня языка проведение химиолучевого лечения позволяет достичь общей 5-летней выживаемости при III стадии от 79 до 88 %, а при IV – от 60 до 70 % [4, 12, 14–17]. Многие авторы обращают внимание на значительное снижение общей выживаемости при IV стадии рака ротоглотки, обусловленное отдаленным метастазированием, доля

которого в этом случае возрастает до 15 % [4, 14, 15, 17]. Выявление рецидива заболевания у этой группы пациентов не ухудшает прогноз, так как выполнение спасительных операций позволяет добиться 5-летнего локального контроля в 82 % случаев при распространенности первичной опухоли, соответствующей стадии T3, и в 68 % при T4 [12].

Приверженцы хирургического подхода при раке ротоглотки предлагают выполнять трансоральные лазерные оперативные вмешательства, несмотря на то, что в дальнейшем до 25 % больных в течение года, а 10 % в течение 2 лет вынуждены пользоваться назогастральным зондом для питания вследствие дисфагии, а в 80 % наблюдений необходимо проведение послеоперационного химиолучевого лечения. С другой стороны, хирургическое вмешательство на I-м этапе позволяет уточнить стадию заболевания, что дает возможность адекватного планирования послеоперационной терапии. По данным R. V. Smith и соавт. [18], после выполнения трансоральной операции стадия заболевания изменилась у 43 % больных, что повлияло на тактику лечения в 21 % наблюдений. Авторы приводят впечатляющие цифры 2-летней безрецидивной и 5-летней общей выживаемости – 94 и 78 % соответственно [8, 18–20]. W. Steiner и соавт. [21] отмечают, что локальный контроль увеличивается с 80 до 91 % в случае применения послеоперационного химиолучевого лечения. Также авторы подчеркивают, что для выполнения данных хирургических вмешательств необходим строгий отбор больных по распространенности опухолевого процесса, тогда как для проведения химиолучевого лечения это не имеет принципиального значения, важно лишь общее состояние пациента и наличие сопутствующей патологии.

Исходя из вышеизложенного, наметившиеся разногласия относительно оптимальных методов лечения рака ротоглотки, как раннего, так и местно-распространенного, специалисты пытаются решить посредством проведения проспективных многоцентровых исследований, анализируя эффективность различных лечебных подходов в сопоставимых группах. В своей работе R. V. Smith и соавт. [18] выявили преимущества, хотя и недостоверные, в показателях 3-летней общей и безрецидивной выживаемости в группе больных, которым на I-м этапе была выполнена трансоральная лазерная резекция, по сравнению с группой пациентов, получивших стандартное химиолучевое лечение: 83 и 57 % ($p = 0,06$) и 94 и 85 % ($p = 0,08$) соответственно. Исследование S. E. Ford и соавт. [22] показало, что при трансоральной роботизированной хирургии с последующим стандартным химиолучевым лечением или без отмечены достоверно лучшие показатели 3-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с операцией открытым доступом с последующим стандартным химиолучевым лечением или без при раке

ротоглотки: 89 и 73 % соответственно ($p = 0,035$). И наконец, многоцентровое ретроспективное исследование Н. White и соавт. [23] по сравнению онкологических и функциональных результатов спасительных хирургических вмешательств при рецидиве рака ротоглотки посредством трансоральных робот-ассистированных и традиционных открытых операций показало, что 2-летняя безрецидивная выживаемость достоверно выше в группе робот-ассистированных операций (74 и 43 % соответственно; $p = 0,01$), что достигалось во многом благодаря более низкой частоте положительных краев резекции ($n = 6$ и $n = 19$; $p = 0,007$).

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что в связи с появлением новых эффективных техник хирургического лечения больных раком ротоглотки в настоящее время химиолучевой подход уже не рассматривается как метод выбора в лечении таких пациентов. Конечно, в такой ситуации необходимо проведение крупных международных рандомизированных исследований, которые позволили бы индивидуализировать лечебный подход и выбрать конкретному больному оптимальную лечебную тактику.

В то же время необходимо отметить, что существуют клинические ситуации, когда изолированное применение того или иного направления в лечении рака ротоглотки (консервативного или хирургического) либо невозможно, либо не приведет к полному эффекту вследствие значительной местной распространенности опухолевого процесса. В таких случаях, с нашей точки зрения, только применение всего комплекса лечебных воздействий позволит надеяться на излечение пациента. Так как оперативное вмешательство у данной группы пациентов невозможно вследствие онкологической нерезектабельности или функциональной неоперабельности опухолевого процесса, на 1-м этапе мы проводим химиолучевое лечение в виде 3 курсов неoadъювантной полихимиотерапии по схеме DCF с последующим конкурентным химиолучевым лечением. При этом мы являемся сторонниками проведения лучевой терапии на первичный очаг и регионарные зоны до суммарной очаговой дозы 70 Гр на фоне еженедельного введения карбоплатина. Вопрос о хирургическом лечении решается через 2 мес на основании оценки общего состояния больного, эффективности консервативного этапа, определения распространенности опухолевого процесса на данный момент.

Большое значение имеет точная оценка распространенности опухоли по данным клинического осмотра и особенно методов лучевой диагностики (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование) как до начала лечения, так и через 2 мес после его окончания. Следует признать, что это не всегда простая задача, так как определить точную распространен-

ность опухоли на фоне постлучевых изменений и участков фиброза на месте ранее существовавшей опухоли не всегда возможно. В такой ситуации клинический осмотр, особенно пальпация зоны поражения, может дать дополнительную важную информацию о глубине инфильтрации и распространенности опухоли, тем более когда врач или специалист, наблюдающий больного, знают об изначальной локализации и распространенности процесса и динамике его регрессии на фоне проводимого лечения. Вероятно, в таких ситуациях может оказаться полезным использование позитронной эмиссионной томографии/КТ, которая позволит выявить очаг патологической ткани и судить о его размерах, хотя предшествующее лечение и небольшие сроки после его окончания могут повлиять на достоверность полученной информации. Нужно иметь в виду, что определение точной распространенности опухолевого процесса не является основной задачей данного метода.

В качестве примера мы приводим данные МРТ пациента с местно-распространенной опухолью ротоглотки до начала химиолучевой терапии и после ее завершения (рис. 1, 2).

Еще один важный, до конца не решенный вопрос, вызывающий дискуссии, — это объем выполняемой операции. Конечно, с точки зрения онкологии оптимальным объемом является удаление тканей с учетом первоначальной распространенности, но в одних случаях это невозможно вследствие изначальной нерезектабельности опухоли, а в других выполнение операции может привести к тяжелейшим функциональным и эстетическим нарушениям (возможно, без влияния на прогноз). В своей работе мы определяем объем оперативного вмешательства, исходя из границ остаточной после выполнения химиолучевого лечения опухоли. С одной стороны, такой подход позволяет выполнить радикальную операцию, так как она проводится в пределах здоровых тканей и радикальность операции подтверждается патоморфологической оценкой краев резекции. С другой стороны, хирургическое вмешательство с учетом границ остаточной опухоли позволяет выполнить функционально приемлемый вариант операции, дающий пациенту в последующем восстановить утраченные функции и в конечном итоге социально адаптироваться.

Под наблюдением в хирургическом отделении опухолей черепно-челюстно-лицевой области РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период с 2011 по 2015 г. находились 12 больных первичным местно-распространенным плоскоклеточным раком ротоглотки. Критерием включения в исследование являлась распространенность первичной опухоли, соответствующая стадиям T4a–b (см. таблицу).

Как представлено в таблице, у 8 пациентов опухолевый процесс поражал значительную область слизи-

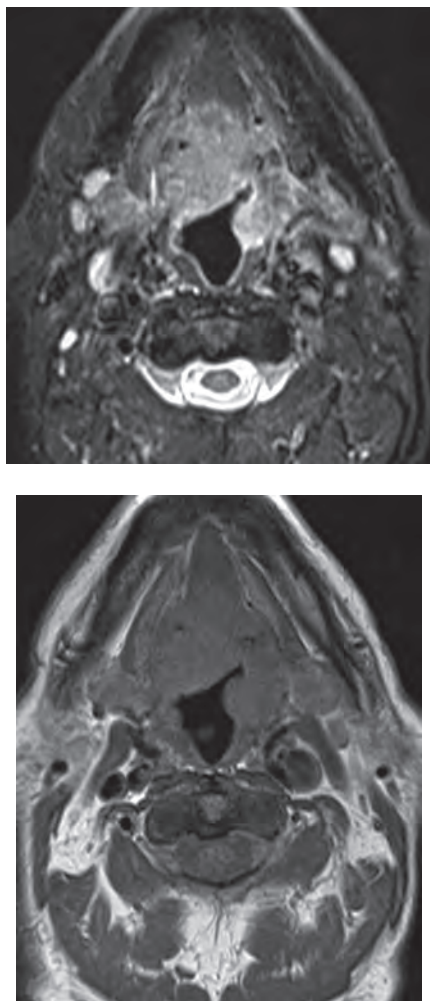


Рис. 1. Пациент, 67 лет. Диагноз: «Рак ротоглотки T4aT2bM0». МРТ без внутривенного контрастирования, аксиальные срезы T2-типа и T1-взвешенное изображение (ВИ): срезы проходят через тело правой и левой половины нижней челюсти, ткани дна полости рта, а также корень языка, определяется опухоль без четких границ, которая поражает корень языка, мышцы дна полости рта (преимущественно подбородочно-подъязычную), левую небную миндалину, опухолевый инфильтрат распространяется на мышцы подвижной части языка, преднадгортанниковое пространство

стой оболочки и мягких тканей ротоглотки с распространением на нижнюю челюсть или твердое небо, внутреннюю крыловидную мышцу или надскладочный отдел гортани. Это соответствовало степени распро-

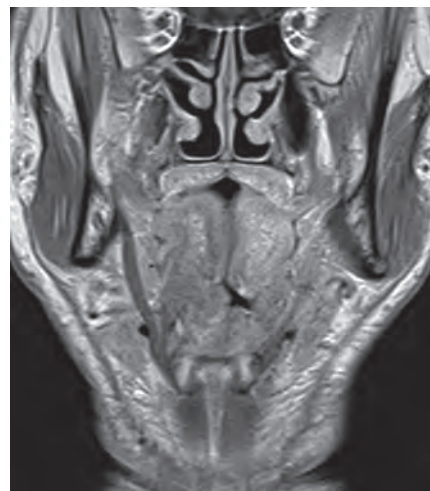


Рис. 2. Тот же пациент через 2 мес после окончания химиолучевого лечения. МРТ после внутривенного контрастирования, коронарный срез T1-ВИ: срез проходит через корень языка и задние отделы полости носа, на фоне рубцовых изменений преимущественно в левой половине корня языка определяется зона, неоднородно накапливающая контрастный препарат, — остаточная опухоль

странности T4a, тогда как у 4 больных опухоль прорастала в зону сосудисто-нервного пучка шеи, основания черепа, в парафарингеальное пространство и в некоторых случаях отмечалось слияние первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов шеи, что соответствовало степени распространенности T4b. Одностороннее поражение лимфатических узлов шеи отмечено у 8 пациентов (в 2 случаях соответствовало стадии N3), у 4 выявлено двустороннее поражение.

Всем больным планировалось комплексное лечение с включением химиолучевой терапии с последующей операцией. Как указывалось выше, химиолучевое лечение заключалось в проведении неoadъювантной химиотерапии с последующим конкурентным химиолучевым воздействием. Лучевую терапию выполняли в стандартном режиме непрерывным курсом до суммарной очаговой дозы 70 Гр.

Через 2 мес после окончания лечения проводили комплексное обследование пациента посредством клинического осмотра и методов лучевой диагностики (КТ, МРТ, ультразвуковое исследование) в целях оценки эффекта, определения точной распространенности

Распространенность опухолевого процесса у больных раком ротоглотки

Стадия T	Поражение лимфатических узлов			Всего
	N2b	N2c	N3	
T4a	4	3	1	8
T4b	2	1	1	4
Всего	6	4	2	12

опухоли и в конечном счете определения возможности выполнения операции и объема хирургического вмешательства.

В результате химиолучевого лечения у 1 пациентки отмечено прогрессирование заболевания на фоне неоадьювантной химиотерапии, у 2 — стабилизация опухолевого процесса на фоне химиолучевого лечения. Этим пациентам в дальнейшем проводили симптоматическое лечение или паллиативную химиотерапию. У 3 из 12 пациентов диагностирован полный клинический ответ: наблюдаются без признаков болезни в течение 2 лет.

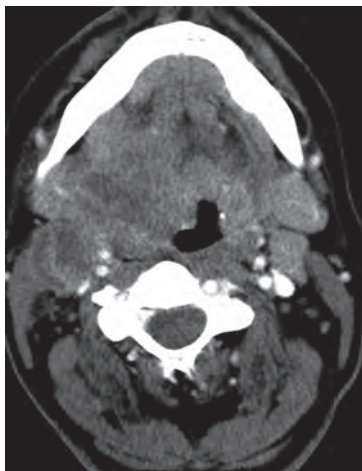


Рис. 3. Больной А., 52 лет. Рак ротоглотки стадии T4bN2bM0. КТ с внутривенным контрастированием, аксиальный срез проходит через нижнюю челюсть, корень языка ткани дна полости рта. Опухоль правой боковой стенки ротоглотки с поражением корня языка, обеих валекул, язычной поверхности надгортанника, мышц подвижной части языка, парафарингеального пространства, метастатическое поражение лимфатических узлов шеи с вовлечением сосудисто-нервного пучка, слияние первичной опухоли с метастатическими узлами на шее

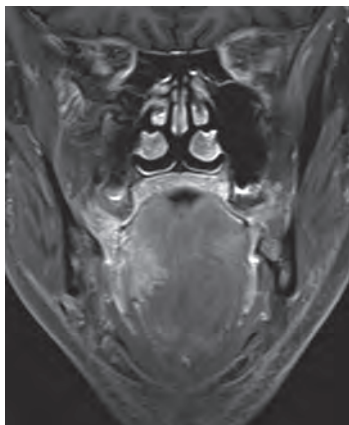


Рис. 4. Больной А. через 2 мес после химиолучевого лечения — выраженный частичный ответ. МРТ с внутривенным контрастированием (T1-ВИ), коронарный срез проходит через задние отделы полости носа и корень языка, определяется ограниченная остаточная опухоль в области корня, подвижной части языка, прилежащих отделов боковой стенки ротоглотки



Рис. 5. Больной А.: операционная рана после хирургического вмешательства в объеме субтотальной резекции языка с корнем с резекцией боковой стенки ротоглотки, мягкого неба, сегментарной резекции нижней челюсти, радикальной шейной лимфодиссекции

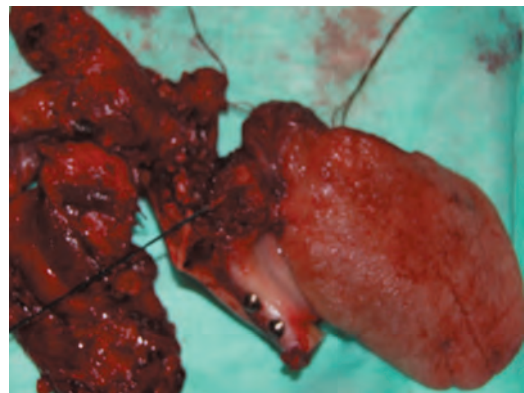


Рис. 6. Больной А.: макропрепарат



Рис. 7. Больной А. Этап операции: замещение дефекта полости рта и ротоглотки кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы

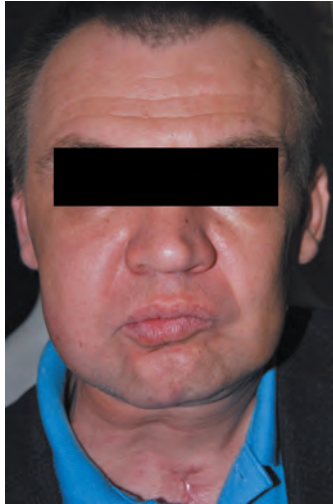


Рис. 8. Больной А.: внешний вид через 1 год после операции; отмечается незначительная деформация нижней зоны лица

У 6 пациентов выявлен частичный ответ (более 50 % регрессии опухоли). В сроки от 2 до 3 мес после окончания химиолучевого лечения этим больным были выполнены операции различного объема, которые обычно заключались в одно- или двусторонней шейной лимфодиссекции, субтотальной резекции языка с корнем, резекции боковой стенки ротоглотки с мягким небом, сегментарной резекции нижней челюсти с резекцией наружной и внутренней крыловидных мышц, а в 2 случаях и резекции верхней челюсти. При гистологическом исследовании удаленного материала у 5 пациентов выявлен плоскоклеточный рак с III степенью лечебного патоморфоза и только в 1 случае жизнеспособные опухолевые клетки в препарате отсутствовали — отмечена IV степень лечебного патоморфоза. Во всех наблюдениях определялись чистые края резекции, что явилось подтверждением адекватности выполненного объема вмешательства. Замещение дефекта мягких тканей осуществляли с помощью кожно-мышечного лоскута с включением большой грудной мышцы. Реабилитационный период в данной группе пациентов во всех наблюдениях составил не более месяца с полным восстановлением акта глотания и дыхания.



Рис. 9. Больной А.: полость рта. Открывание рта не нарушено, незначительная девиация фрагмента нижней челюсти влево. Слева — культя языка, справа — кожный фрагмент кожно-мышечного лоскута, замещающий дефект

На рис. 3–9 представлены данные обследований и результаты лечения пациента А., 52 лет.

Среди пациентов, оперированных нами по поводу остаточной опухоли, у 1 (16,7 %) выявлен рецидив заболевания в ротоглотке, у 2 (33,4 %) реализовались метастазы в легкие и лимфатические узлы средостения без местного рецидива; 3 (50 %) наблюдаются без признаков болезни в сроки от 1 до 2 лет с хорошим качеством жизни.

Таким образом, мы считаем оправданным использование активной хирургической тактики после химиолучевого лечения у больных с местно-распространенным раком ротоглотки (T4a–b), так как только в 10 % случаев удается достичь полного лечебного эффекта. После консервативной терапии в 60 % случаев становится возможным перевести опухолевый процесс в резектабельное состояние и у 50 % пациентов добиться полного излечения. Объем выполняемой после химиолучевого лечения операции возможно планировать с учетом границ остаточной, а не первоначальной (до начала химиолучевого лечения) распространенности опухоли, что подтверждается данными морфологического исследования в отношении краев резекции и результатами лечения при динамическом наблюдении.

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

1. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the Unated States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294–301.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2009;20(3):158. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2008. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina* = *Herald of the N.N. Blokhin RCRC* 2009;20(3):158. (In Russ.)].
3. Harrison L.B., Sessions R.B., Kies M.S. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
4. Garden A.S., Morrison W.S., Stugis E.M. et al. IMRT for oropharyngeal carcinoma: patient outcome and patterns of failure. *Fuel Energy Abstr* 2011;81(2):15–6.
5. Jackson S.M., Hay J.H., Flores A.D. et al. Cancer of the tonsil: the results of ipsilateral radiation treatment. *Radiother Oncol* 1999;51(2):123–8.
6. Pernot M., Luporsi E., Hoffstetter S. et al. Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3): 577–85.
7. Henstrom D.K., Moore E.J., Olsen K.D. et al. Transoral resection for squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(12):1231–8.
8. Moore E.J., Olsen S.M., Laborde R.R. et al. Long-term functional and oncologic results of transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mayo Clin Proc* 2012;87(3):219–25.
9. De Almeida J.R., Byrd J.K., Wu R. et al. A systematic review of transoral robotic surgery and radiotherapy for early oropharynx cancer: a systematic review. *Laryngoscope* 2014;124(9):2096–102.
10. Van Loon J.W., Smeele L.E., Hilgers F.J., Van der Brekel M.W. Outcome of transoral robotic surgery for stage I–II oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(1):175–83.
11. Chera B.S., Amdur R.J., Hinerman R.W. et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the soft palate. *Head Neck* 2008;30(8):1114–9.
12. Mendenhall W.M., Morris C.G., Amdur R.G. et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29(3):290–7.
13. Iyer N.C., Nixon I.J., Palmer F. et al. Surgical management of the squamous cell carcinoma of the soft palate: factors predictive of outcome. *Head Neck* 2012;34(8):1071–80.
14. Hu K., Kumar M., Harrison L. et al. Can stage III–IV head and neck cancer patients be treated with unilateral radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81.
15. Mourad W.F., Hu K.S., Puckett L. Five-year outcomes of squamous cell carcinoma of the tonsil treated with radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2014;37(1):57–62.
16. O'Sullivan B., Warde P., Grice B. et al. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(2):332–43.
17. Setton J., Caria N., Romanyshyn J. et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1): 291–8.
18. Smith R.V., Schiff B.A., Garg M., Haigentz M. The impact of transoral robotic surgery on the overall treatment of oropharyngeal cancer patients. *Laryngoscope* 2015;125 Suppl 10:S1–15.
19. Grant D.G., Hinni M.L., Salassa J.R. et al. Oropharyngeal cancer: a case of single modality with transoral laser microsurgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(12):1225–30.
20. Haughey B.H., Hinni M.I., Salassa J.R. et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced stage oropharyngeal cancer: a Unated States multicenter study. *Head Neck* 2011;33(12):1683–94.
21. Steiner W., Fierek O., Ambrosch P. et al. Transoral laser microsurgery for squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(1):36–43.
22. Ford S.E., Brandwein-Gensler M., Carroll W.R. et al. Transoral robotic versus open surgical approaches to oropharyngeal squamous cell carcinoma by human papillomavirus status. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151(4):606–11.
23. White H., Ford S., Bush B. et al. Salvage surgery for recurrent cancer of the oropharynx: comparing TORS with standard open surgical approaches. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(8):773–8.

Метастазы рака легкого в головной мозг – роль нейрохирургического этапа лечения

В.А. Алешин, В.Б. Карахан, А.Х. Бекашев, Д.М. Белов

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

Контакты: Владимир Александрович Алешин aloshin@mail.ru

Рак легкого является наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием в развитых странах. В настоящее время опухоли легкого подразделяют на немелкоклеточные (аденокарцинома, крупноклеточный, плоскоклеточный рак) и мелкоклеточные. Разница в клинико-морфологической картине приводит к необходимости выбора лечебных подходов к пациентам разных групп.

Рак легкого следует относить к энцефалотропным заболеваниям, так как метастатическое поражение центральной нервной системы является достаточно частым осложнением. Успехи комплексного лечения первичной опухоли приводят к увеличению общей продолжительности жизни, также в настоящее время происходит старение популяции пациентов, страдающих раком легкого. Эти факторы повышают риск метастатического поражения головного мозга.

Интерес к проблеме нейрохирургического лечения пациентов, страдающих раком легкого, обусловлен частотой поражения, разнородностью морфологических вариантов заболевания, требующих различных алгоритмов лечения и диагностики.

Основная роль нейрохирургического вмешательства при церебральных метастазах рака легкого заключается в создании плацдарма для проведения комбинированной терапии. В идеале нейрохирургическая операция должна быть проведена с четким соблюдением онкологических принципов абластики.

Адекватный комплексный подход к лечению больных с церебральными метастазами различных форм рака легкого с выработкой адекватной тактики и соблюдением этапности лечения позволяет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни, сократить сроки лечения и повысить уровень социальной адаптации пациентов. Проведение скрининга у больных, страдающих раком легкого, позволяет выявить церебральные метастазы на ранних этапах развития.

Ключевые слова: рак легкого, метастатическое поражение головного мозга, церебральные метастазы, нейрохирургическое лечение, энцефалотропные заболевания

DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-2-42-49

Lung cancer brain metastases – the role of neurosurgery

V.A. Aleshin, V.B. Karakhan, A.Kh. Bekyashev, D.M. Belov

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

Lung cancer is mostly common occurring oncological disease in the developed countries. Currently lung cancers are subdivided into non-small-cell (adenocarcinoma, large-cell, squamous cell) and small-cell. The difference in the clinical and morphological picture leads to the necessity of choosing therapeutic approaches to patients of various groups.

Lung cancer should be referred to encephalotropic diseases since metastatic lesion of the central nervous system is sufficiently common complication. Successes of complex treatment of primary tumor result in increase of total longevity currently there is ageing of patients suffering lung cancer. These factors increase the risk of metastatic lesions of the brain.

Interest to the problem of neurosurgical treatment of patients suffering lung cancer is determined by frequency of lesion, varicosity of morphological variants of the disease, requiring various algorithms of treatment and diagnosis.

The main role of neurosurgical intervention in cerebral metastases of lung cancer consist in creation of the paved of carrying out combined therapy. Ideally, a neurosurgical operation should be carried out with clearcut observance of oncological principles of ablasy.

Adequate comprehensive approach to treatment or patients with cerebral metastases of various forms of lung cancer with the developed of optimal tactics of and stages of treatment would make it possible to increase duration and quality of life of patients.

Key words: lung cancer, metastatic cerebral lesions, neurosurgical treatment, cerebral metastases, encephalotropic diseases

Рак легкого является наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием в развитых странах. По распространенности с ним сопоставимы рак предстательной железы и молочной железы. Ежегодно

диагностируют порядка 1,2 млн новых случаев заболевания раком легкого в мире. В 2011 г. оно стало причиной смерти 18,2 % онкологических пациентов [1]. По разным данным, от 1/3 до 2/3 пациентов, страдаю-

щих раком легкого, имеют церебральное поражение; иногда это симптомные метастазы, нередко — только аутопсийные находки [2].

Рак легкого является группой различных по своим клиническим и морфологическим особенностям заболеваний. В настоящее время опухоли легкого подразделяют на немелкоклеточные (аденокарцинома, крупноклеточный, плоскоклеточный рак) и мелкоклеточные. Разница в клинико-морфологической картине приводит к необходимости выбора лечебных подходов к пациентам разных групп.

Рак легкого следует относить к энцефалотропным заболеваниям, так как метастатическое поражение центральной нервной системы является достаточно частым осложнением. По данным статистического исследования в США, в 1985 г. доля пациентов с метастатическим поражением головного мозга составляла 8,3 на 100 тыс. населения, а в 2005 г. увеличилась до 20 на 100 тыс. В 1990-х годах в США, по данным Американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology, ASCO), ежегодно регистрировали не менее 170 тыс. пациентов, страдающих раком легкого с метастазами в головной мозг [3]. По данным опухолевого регистра США 2006 г., число таких больных возросло и колеблется от 250 тыс. до 300 тыс. в год. Рак легкого занимает 1-е место в структуре онкологических заболеваний у мужчин [4]. Успехи комплексного лечения первичной опухоли приводят к увеличению общей продолжительности жизни, также в настоящее время происходит старение популяции пациентов, страдающих раком легкого. Эти факторы повышают риск появления метастатического поражения головного мозга. Совершенствование и распространение средств нейровизуализации позволяют прижизненно выявлять не только симптомные, но и мелкие, «немые», метастатические узлы. К примеру, использование магнитно-резонансного томографа напряженностью 7 Тл выявляет достоверно больше микрометастазов в головном мозге по сравнению с 3 Тл [5]. При аутопсии пациентов с мелкоклеточным раком легкого частота выявления церебральных метастазов достигает 80 %. Своевременное обнаружение поражения позволяет скорректировать тактику терапии.

Интерес к проблеме нейрохирургического лечения пациентов, страдающих раком легкого, обусловлен частотой поражения, разнородностью морфологических вариантов заболевания, требующих различных алгоритмов лечения и диагностики. Биологические особенности мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого различны, а значит, и варианты нейрохирургических воздействий на них отличаются.

За период 2005–2015 гг. в НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина были госпитализированы 546 пациентов, страдающих раком легкого, у которых были диагностированы церебральные мета-

стазы. Это достаточно разнообразная группа пациентов с различной распространенностью заболевания и клинико-рентгенологической картиной. Из них 97 пациентов были переведены или сразу госпитализированы в нейрохирургическое (онкологическое) отделение, и им выполнили нейрохирургические вмешательства. Был проведен анализ этой группы пациентов. Сравнение терапевтической и хирургических групп в нашем исследовании не проводилось, мы оценивали результаты и прогностические факторы только у больных, для которых на консилиуме признавалась целесообразность нейрохирургического вмешательства. Распределение опухолей по морфологическим характеристикам было следующим: аденокарцинома — 66 % случаев, плоскоклеточный рак — 26 %, мелкоклеточный рак — 6 %, крупноклеточный рак — 2 %. Это соответствует общепризнанным данным о том, что аденокарцинома является наиболее часто встречающейся опухолью из группы немелкоклеточного рака и часто поражает головной мозг. Малая доля пациентов с мелкоклеточным раком обусловлена биологическими особенностями самой опухоли. Нейрохирургические вмешательства в этом случае проводили в симптоматических целях, часто это были дренирующие операции — имплантации постоянной субкутанной дренирующей системы.

Средний возраст пациентов нашей группы составил 54,7 года. В группе были представлены как мужчины, так и женщины (79,4 и 20,6 % соответственно). В России примерно такое соотношение по полу сохраняется и сейчас — мужчины заболевают чаще женщин, в других развитых странах благодаря активной антитабачной кампании это соотношение имеет несколько меньшее различие, но женщины также болеют реже.

Проявление церебрального метастазирования в 57 % отмечалось синхронно, в 43 % — метакронно. Медиана времени до появления метастазов в головной мозг составила 5,1 мес от начала заболевания. Нельзя исключать, что при метакронном появлении церебрального метастаза узел просто не проявлял себя раньше и тем самым не позволял доказать «синхронность» своего образования. В связи с тем, что поражение головного мозга появляется в сопоставимые сроки с выявлением первичного узла, а нередко является первичным проявлением заболевания, такие пациенты сразу относятся к IV, наиболее неблагоприятной стадии заболевания и отправляются на симптоматическое лечение, что далеко не всегда корректно.

Методом выбора при нейровизуализационной диагностике церебральных метастазов является магнитно-резонансная томография (МРТ). Компьютерная томография может соперничать с МРТ лишь при использовании мультиспиральных томографов с высокой частотой шага и болюсным введением контрастного

вещества. При использовании высокопольной МРТ вероятность выявления мелких метастазов повышается [5]. Метастазы рака легкого могут быть как одиночными, так и множественными. В нашем исследовании 1 узел был зарегистрирован у 73 % пациентов, 2 — у 12 %, 3 — у 8 %, более 3 — у 7 %. Мелкоклеточный рак чаще имеет мультифокальное поражение, крупные узлы могут иметь выраженный кистозный компонент (рис. 1).

Какой-либо закономерности в локализации поражения головного мозга не было отмечено: мозжечок (25 %), лобная (22 %) и теменная (21 %) доли поражались чаще; височная (13 %) и затылочная (7 %) доли — реже; мультифокальное поражение (различные доли) регистрировали в 12 % случаев. Таким образом, можно лишь отметить тропность к поражению передних отделов мозга.

Аденокарцинома имеет форму узлов с четкими контурами, в центре которых часто отмечаются некротические изменения. Выражен перифокальный отек (рис. 2). Плоскоклеточный рак легкого имеет тропность к формированию опухолей с выраженным кистозным компонентом (рис. 3). Однако однозначной рентгенологической картины не предоставляет ни один из морфологических вариантов церебральных метастазов рака легкого. При скрининговом обследовании пациентов можно допустить использование компьютерной томографии; при выявлении церебрального поражения и принятии решения о тактике необходимо проведение МРТ с контрастным усилением.

Также при мультифокальном поражении 1 морфологическим вариантом церебрального метастаза рака легкого макроскопическая структура может существенно различаться (рис. 4). У пациента Г. (см. рис. 4а) регистрируется аденокарцинома легкого, один из узлов представляет собой плотную, четко отграниченную ткань, другой — опухоль кистозной формы; было произведено одномоментное удаление этих опухолей.

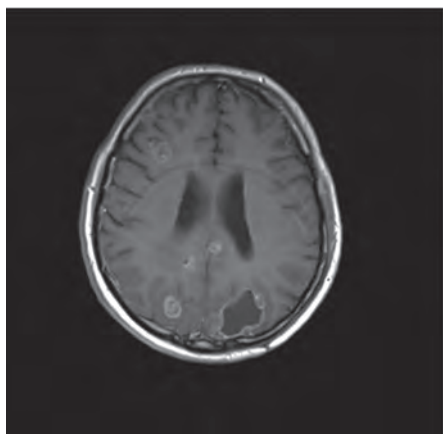


Рис. 1. Пациент Ш. (№09/8347): мультифокальное поражение церебральными метастазами мелкоклеточного рака легкого

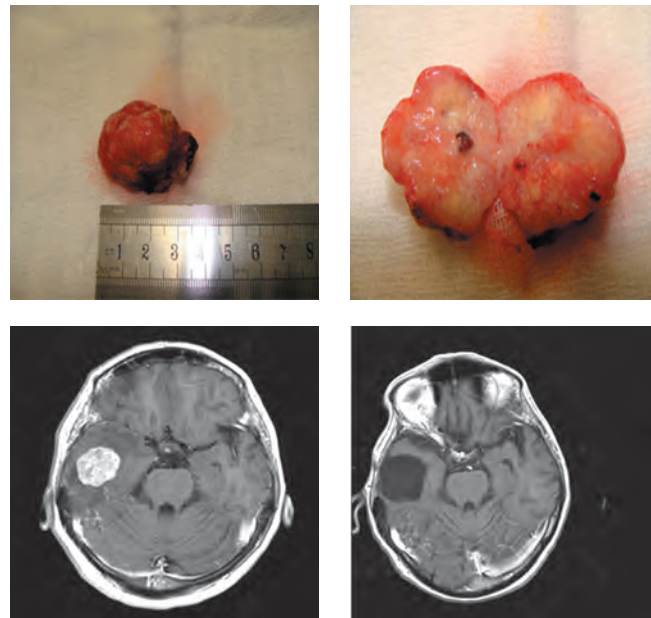


Рис. 2. Пациентка М. (№08/6426): церебральный метастаз аденокарциномы легкого

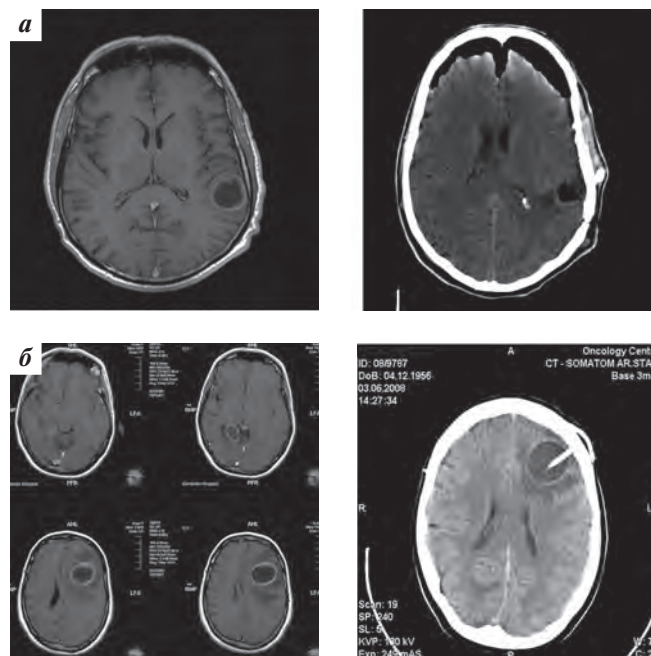


Рис. 3. Пациент Е. (№11/18511): церебральный метастаз плоскоклеточного рака легкого. Удаление узла с эвакуацией кисты и фрагментированием участков стенки опухолевой кисты (а); пациентка Р. (№08/9787): церебральный метастаз плоскоклеточного рака — имплантация резервуара Оммая в кистозный компонент опухоли (б)

У пациента К. (см. рис. 4б) выявляются метастазы плоскоклеточного рака легкого.

Клиническая симптоматика зависит от локализации и размеров церебрального метастаза и чаще всего (60,8 %) представляет собой очаговые выпадения той или иной степени выраженности. Общемозговая сим-

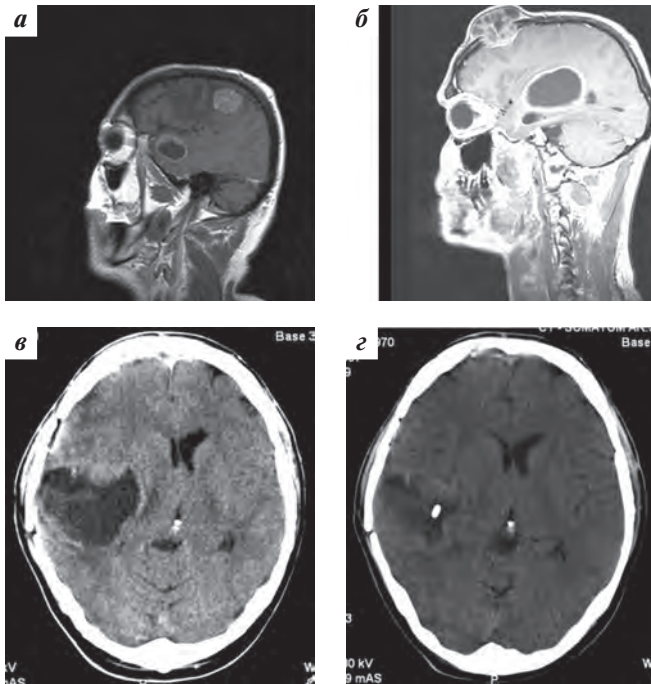


Рис. 4. Пациент Г. (№05/6694): церебральные метастазы аденокарциномы (а); пациент К. (№07/5738): церебральные метастазы плоскоклеточного рака легкого (б), ранний рецидив (в) и состояние после имплантации резервуара Оммаи (г)

птоматика присутствует в большинстве наблюдений, изолированно — у 15,5 %. Пароксизмальная симптоматика при церебральных метастазах не является доминирующей, антиконвульсанты в профилактических целях не назначают. Как единственное проявление в нашем наблюдении пароксизмальная симптоматика отмечалась в 3,1 % случаев, а в комплексе симптомов повышалась до 9,3 %.

Основная роль нейрохирургического вмешательства при церебральных метастазах рака легкого заключается в создании плацдарма для проведения комбинированной терапии. В идеале нейрохирургическая операция должна быть проведена с четким соблюдением онкологических принципов абластики. Степени радикальности: тотальное удаление единым блоком и тотальное фрагментирование — условно радикальные вмешательства; частичное удаление, биопсия или имплантация субкутанной дренирующей системы — паллиативные вмешательства. Степень радикальности операции может быть определена уже при анализе дооперационных нейровизуализационных данных. Идеалом является тотальное блоковое удаление (см. рис. 2). При таком виде вмешательства также необходима резекция прилежащей к опухоли интактной мозговой ткани, так как доказано, что инвазия опухолевых клеток при церебральных метастазах немелкоклеточного рака легкого может достигать 8 мм. В нашем исследовании у 60 % пациентов были проведены условно радикальные операции в объеме тотального удаления

опухоли единым блоком (клинический случай 1). У 29 % больных проводили фрагментирование опухоли — при невозможности тотального удаления опухоли единым блоком в связи с ее топографо-анатомическими особенностями. Целесообразность частичного удаления церебральных метастазов немелкоклеточного рака легкого сомнительна, но при метастазах мелкоклеточного рака в случае развития ургентной ситуации частичное удаление со скорым началом комбинированной терапии может привести к успеху. При выявлении опухолей с выраженным кистозным компонентом, вызывающих отек и дислокацию вещества головного мозга, нами предлагается выполнение хронического дренирования кистозного компонента (проведено у 11 % больных в нашей группе) и консервативной химиолучевой терапии. Такая тактика обусловлена невозможностью адекватно резецировать стенки кистозной полости, содержащие опухолевую ткань. Частичное удаление опухолевой ткани в таких случаях не гарантирует отсутствие скорого рецидива кистозной полости (клинический случай 2). В нашей клинике рутинно проводится имплантация резервуара Оммаи в кистозный компонент опухоли с последующим транскутантным выведением содержимого опухолевой кисты. Обсуждается вопрос о проведении интратекальной химиотерапии препаратами платины, однако необходимы доклинические исследования *in vitro*.

Клинический случай 1

Пациентка М. (история болезни №08/6426), 70 лет. Диагноз: «Периферический рак нижней доли правого легкого стадии T2N0M0. Состояние после хирургического лечения в 2008 г. Прогрессирование. Метастазы в правую височную долю головного мозга. Состояние после комбинированного лечения». При поступлении предъявляла жалобы на головную боль, слабость, головокружение.

Из анамнеза: 11.03.2008. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина пациентке была выполнена операция — нижняя лобэктомия справа с резекцией S2. Гистологическое заключение №6721: аденокарцинома низкой степени дифференцировки с множественными некрозами без метастатического поражения лимфатических узлов. В ноябре 2008 г. при контрольном обследовании выявлено повышение опухолевых маркеров раково-эмбрионального антигена (РЭА) и СА 15.3, что было расценено как прогрессирование опухолевого процесса. Больной назначен ингибитор тирозинкиназы, который она принимает с 24.12.2008. По данным МРТ головного мозга 24.11.2008 выявлены метастазы в правой височной доле головного мозга. Проведен консилиум с участием нейрохирургов, радиологов, химиотерапевтов. Принято решение на 1-м этапе выполнить удаление метастазов из правой височной доли. Однако при контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением от 09.12.2008 была отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров метастазов в правой височной доле с 3,5 × 2,5 до 2,8 × 2,5 см, также от-

мечено уменьшение зоны перифокального отека. Решено продолжить прием ингибитора тирозинкиназы. При контрольной МРТ головного мозга от 30.12.2008 зарегистрирован рост опухоли до $3,1 \times 2,5$ см. Больная была госпитализирована в отделение нейрохирургии. 15.01.2009 выполнена операция — удаление опухоли базальных отделов правой височной доли. Контрольная компьютерная томография головного мозга от 16.01.2009 не выявила признаков послеоперационных осложнений. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на 8-е сутки. Гистологическое заключение: аденокарцинома. Больная госпитализирована в отделение нейрохирургии для проведения курса лучевой терапии на головной мозг, курса химиотерапии темодалом 75 мг/м^2 в течение 14 сут.

Сознание ясное, ориентирована во времени, месте, собственной личности. Амнезии нет. Афазии нет. Обоняние сохранено. Зрачки $S = D$, средней величины, реагируют на свет живо, движения не ограничены, светобоязни нет, корнеальный рефлекс живой. Нистагма нет. Птоза нет. Нарушений болевой чувствительности головы, лица нет. Паралича мимической мускулатуры нет. Симптомов орального автоматизма нет. Слух не снижен. Глотание не нарушено. Небный и глоточный рефлексы живые. Атрофии языка нет, отклонения нет. Парезов нет. Сухожильные рефлексы живые, $S = D$. Патологического синдрома Бабинского нет. Чувствительных нарушений на теле и конечностях не выявлено. Менингеальных симптомов — ригидности мышц затылка, симптома Кернига — нет. Походка неуверенная. Проба на диадохокinez удовлетворительная, в простой позе Ромберга неустойчива. Письмо, чтение, счет не нарушены. Апраксии, агнозии, нарушения схемы тела нет. Степень активности по шкале Карновского 70 баллов.

Лучевая терапия на весь головной мозг была проведена с 24.02.2009 по 06.03.2009 в разовой очаговой дозе 3 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр.

Химиотерапию проводили препаратом темодал $75 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ (120 мг/сут) в 1–14-й дни после операции (суммарно 1320 мг).

19.02.2009 ввиду тромбоза вен нижних конечностей и опасности тромбозомболии ветвей легочной артерии больной был имплантирован кава-фильтр в нижнюю полую вену.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Находится под наблюдением в НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина более 32 мес после операции. Признаки рецидива церебрального поражения отсутствуют.

Клинический случай 2

Больной К. (история болезни № 2007/5738), 36 лет. Диагноз: «Центральный рак правого легкого. Метастазы в правую височную область головного мозга, правую теменную кость с экстра- и интракраниальным ростом».

Цитологическое заключение от 06.02.2007: плоскоклеточный рак.

Гистологическое заключение № 4945: плоскоклеточный рак.

Пациент предъявлял жалобы на головную боль, ухудшение зрения, наличие образования в правой лобно-теменной области.

Из анамнеза: со слов больного, 2 мес назад появилось подкожное образование в правой лобно-теменной области, тогда же отметил ухудшение зрения. При обследовании по месту жительства выявлены интракраниальная опухоль с выраженным кистозным компонентом в правой височной доле головного мозга и опухоль правой теменной кости с интра- и экстракраниальным ростом. Пациент обратился за консультацией в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

При обследовании в НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина:

- рентгенограмма органов грудной клетки от 25.01.2007: рентгенологическая картина центрального рака промежуточного бронха правого легкого с поражением прилежащих отделов средне- и нижнедолевого бронхов, лимфатических узлов корня легкого и средостения;

- сканирование костной системы от 25.01.2007: определяется очаг повышенного накопления радиофармпрепарата в правой лобно-теменной области. В других отделах скелета без видимых изменений;

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов от 25.01.2007: данных за метастазы не получено;

- компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости от 09.02.2007: опухоль бронха нижней доли правого легкого с распространением на промежуточный и главный бронхи;

- ультразвуковая доплерография глубоких и поверхностных вен нижних конечностей от 14.02.2007: данных за тромбоз не получено;

- электроэнцефалография от 12.02.2007: значительные диффузные изменения биопотенциалов коры головного мозга с признаками дисфункции срединных структур, снижение порога судорожной готовности с межполушарной асимметрией в лобно-височно-теменных областях за счет очаговых нарушений справа и фокуса эпиактивности слева.

При поступлении состояние удовлетворительное. Зрение: левосторонняя гомонимная гемиянопсия.

Сознание ясное. Ориентирован во времени, месте, собственной личности. Афазии нет. Обоняние сохранено. Зрачки $S = D$, средней величины, фотореакция живая. Светобоязни нет, корнеальный рефлекс живой. Нистагма нет. Птоза нет. Нарушений болевой чувствительности головы, лица нет. Паралича мимической мускулатуры нет. Симптомов орального автоматизма нет. Слух не нарушен. Глотание не нарушено. Небный и глоточный рефлексы живые. Атрофии языка нет, отклонения нет.

Сухожильные рефлексы живые, $S = D$. Чувствительных нарушений на теле и конечностях не выявлено. Менингеальных симптомов — ригидности мышц затылка, симптома Кернига — нет. Походка уверенная, атаксии нет. Пальценовая проба, проба на диадохокинез удовлетворительные, в простой позе Ромберга неустойчив. Письмо, чтение, счет не нарушены. Апраксии, агнозии, нарушения схемы тела нет. Степень активности по шкале Карновского 90 баллов.

Состояние пациента было обсуждено на консилиуме с участием нейрохирургов, радиологов, торакальных хирургов, химиотерапевтов: на 1-м этапе запланировано удаление церебральных очагов.

Операция была проведена 26.02.2007. Бипортальная краниотомия: чешуи правой височной кости и парасагиттально в лобно-теменной области, удаление 2 метастатических очагов — кистозного в височной доле и экстрадурального в лобной кости. Бидаурикулярным разрезом рассечены мягкие ткани, включая зону экзофитно растущей опухоли лобно-парасагиттальной области. Выполнена костнопластическая краниотомия чешуи височной кости с помощью системы Stryker. Твердая оболочка напряжена. Посредством трансдуральной пункции в проекции просвечивающей через истонченную оболочку средней височной извилины выведено 25 мл коричневатой жидкости повышенной вязкости. Напряжение твердой оболочки уменьшено. Выполнены крестообразный разрез оболочки, линейный разрез средней височной извилины. Выделить капсулу опухоли не удалось, так как она распадалась и возникало интенсивное смешанное кровотечение. Было удалено еще до 15 мл аналогичной жидкости. Стала визуализироваться внутренняя стенка кисты. При эндоскопическом контроле (эндоскоп Storz) выявлены множественные эктазированные сосуды на стенке полости. При коагуляции возобновилось интенсивное кровотечение. С большими техническими трудностями стенки опухоли были фрагментарно удалены, гемостаз восстановлен с помощью ватных тампонов с перекисью водорода, биполярной коагуляции. Мозг не напряжен, но не западает.

Выполнена трепанация лобной кости отступя 2 см от краев опухолевого разрушения кости с заходом на левую сторону. Опухоль мягкая, содержит некротические жидкие массы. Костное кольцо мобилизовано, выделено через опухолевый узел (последний иссечен вместе с твердой оболочкой до места прохождения верхнего стреловидного синуса). Нижняя часть опухоли вдаётся в верхнюю лобную извилину, прирастая к паутинной оболочке, не прорастая мозга. После иссечения паутинной оболочки опухоль отделяется от мозга и отходит влево. Образование прорастает в правую боковую стенку стреловидного синуса. После препаровки венозных коллекторов выполнено рассечение оболочки слева, синус перевязан кзади и кпереди от места прорастания опухоли (на протяжении 3 см) и иссечен вместе с опухолевым узлом.

Образование удалено полностью, единым блоком. Гемостаз восстановлен. Пластика твердой мозговой оболочки фасцией, костного дефекта — протакрилом. Твердая оболочка височной раны ушита с включением фасциального фрагмента. Кость уложена на место, фиксирована. Послойно нанесены швы на мягкие ткани. Наложена асептическая повязка.

Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Швы были сняты на 7-е сутки. Контрольная компьютерная томография головного мозга от 27.02.2007: состояние после удаления метастазов в правом полушарии головного мозга. В правой теменно-височной области определяется участок скопления крови размером $3,0 \times 2,5$ см (послеоперационные изменения). Пациент выписан с улучшением состояния, рекомендована госпитализация в отделение торакальной хирургии РОНЦ им Н.Н. Блохина для проведения 2-го этапа лечения — пульмонэктомии.

Больной был госпитализирован для проведения пульмонэктомии в отделение торакальной хирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Через 3 нед после нейрохирургического вмешательства, накануне плановой операции отмечено нарастание неврологической симптоматики в виде усиления головных болей и появления левостороннего гемипареза. По данным контрольной компьютерной томографии головного мозга был выявлен рецидив опухоли в правой височной доле в виде увеличения кистозного компонента опухоли. Проведен консилиум под руководством акад. РАМ и РАМН проф. М.И. Давыдова, принято решение о проведении пульмонэктомии с одномоментной имплантацией подкожной дренирующей системы (резервуар Оммайя). Операция была выполнена успешно. Неврологическая симптоматика регрессировала. При контрольной компьютерной томографии регистрируется явная положительная динамика в виде уменьшения кистозного компонента опухоли.

Необходимо отметить, что при лечении пациента К. (клинический случай 2) впервые была использована методика имплантации резервуара Оммайя в кистозный компонент церебрального метастаза. Зарубежные публикации, описывающие эту методику, были представлены позже [6].

Медиана выживаемости от времени дебюта заболевания в нашем исследовании составила 17,84 мес, а от проведения нейрохирургического вмешательства — 9 мес (рис. 5). Под наблюдением более 20 мес находятся 16 пациентов. Все больные в послеоперационном периоде получали химиолучевое лечение. Грубых неврологических «выпадений» после нейрохирургических вмешательств не отмечено; регресс неврологической симптоматики дал возможность отказаться от поддерживающей стероидной терапии. Таким образом, удаление симптомного церебрального узла создавало возможность для проведения лучевой и химиотерапии.

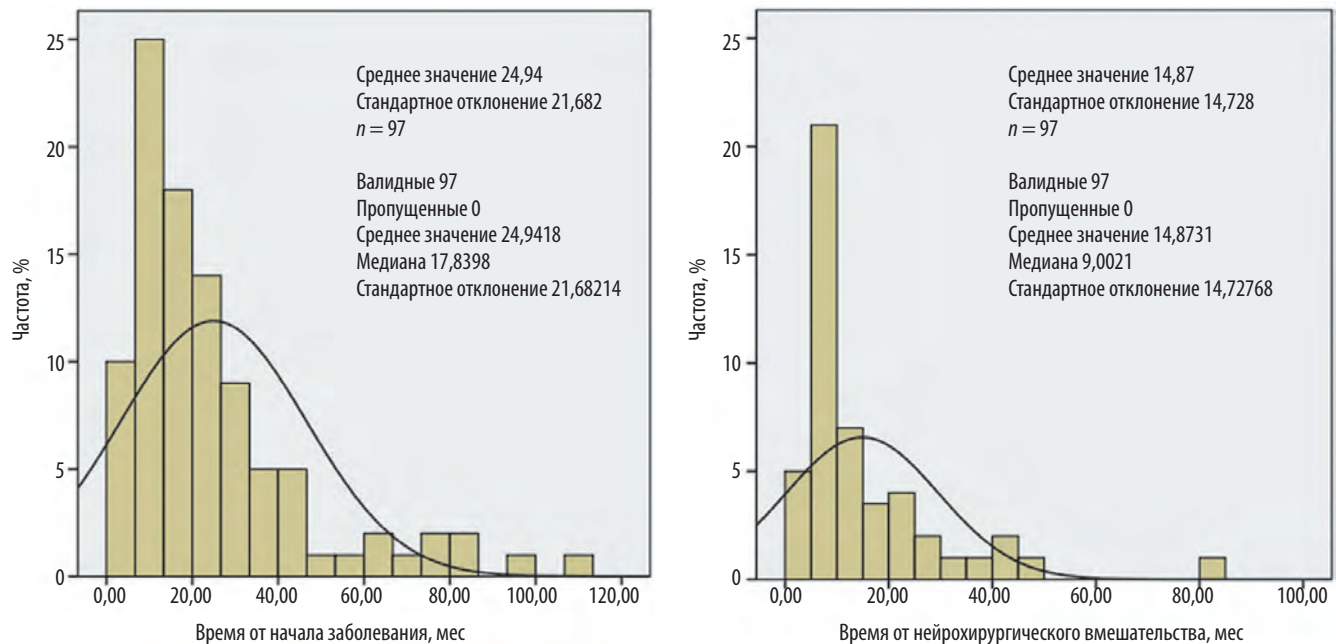


Рис. 5. Выживаемость пациентов с церебральными метастазами рака легкого, мес

Нами выявлен ряд прогностических факторов, влияющих на продолжительность жизни пациентов с церебральными метастазами рака легкого. Статистически достоверное влияние оказывали срок развития поражения головного мозга (синхронно/метахронно), состояние первичного очага, наличие экстракраниальных метастазов. Техника выполнения нейрохирургического вмешательства — удаление единым блоком с соблюдением онкологических принципов — оказывала благоприятное воздействие на результаты лечения больных раком легкого с метастазами в головной мозг.

Церебральные метастазы рака легкого являются группой различных по клинко-морфологическим признакам заболеваний. Пациенты с такими метастазами требуют дифференцированного подхода к лечению. Для диагностики церебральных метастазов различных форм рака легкого в качестве метода скрининга возможно использование компьютерной томографии головного мозга с контрастным усилением, однако при обсуждении вопроса о нейрохирургическом вмешательстве необходимо проведение МРТ-исследования головного мозга с контрастным усилением. При церебральном метастазе немелкоклеточного рака легкого в физиологически доступном участке головного мозга, наличии неврологической симптоматики, наличии масс-эффекта прямое нейрохирургическое вмешательство, выполняемое с соблюдением онкологических принципов, должно быть осуществлено, так как является важным этапом комплексного лечения пациента. При церебральном метастазе мелкоклеточного рака легкого нейрохирургическое вмешательство оправданно при витальных

показаниях для создания плацдарма для проведения дальнейшего химиолучевого лечения. Также оправдана имплантация дренирующей субкутанной системы при крупном метастазе кистозной формы для оптимизации проведения лучевой терапии. При наличии выраженного кистозного компонента церебрального метастаза вне зависимости от гистологической формы первичной опухоли имплантация дренирующей субкутанной системы является предпочтительной ввиду особенностей макроструктуры метастазов рака легкого кистозной формы. Проведение химиолучевой терапии после нейрохирургического вмешательства является обязательным при всех формах церебральных метастазов рака легкого. При включении нейрохирургического вмешательства в программу комплексного лечения пациентов с церебральными метастазами рака легкого частота локальных рецидивов невелика, причиной смерти чаще является экстракраниальное распространение. Оптимальной тактикой для пациента с солитарными метастазами немелкоклеточного рака легкого в головной мозг является нейрохирургическое вмешательство на 1-м этапе; при кистозной структуре — имплантация дренирующей системы.

Адекватный комплексный подход к лечению больных с церебральными метастазами различных форм рака легкого с выработкой адекватной тактики и соблюдением этапности лечения позволяет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни, сократить сроки лечения и повысить уровень социальной адаптации пациентов. Проведение скрининга у больных, страдающих раком легкого, позволяет выявить церебральные метастазы на ранних этапах развития.

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

1. Карахан В.Б., Алешин В.А., Белов Д.М. и др. Новые хирургические технологии удаления метастазов рака в головном мозге в зависимости от топографии, количества и макроструктуры опухолевых узлов. В сб.: Современные проблемы нейроонкологии: сборник статей научной конференции, посвященной созданию нейрохирургического (онкологического) отделения. М.: Издательская группа РОНЦ, 2007. С. 6–12. [Karakhan V.B., Aleshin V.A., Belov D.M. et al. New surgical technologies of removal of cancer metastases in the brain depending on the topography, amount and microstructure of tumor nodules. In vol.: Modern neuro-oncology problems: collection of articles of the scientific conference for creation of a neurosurgical (oncological) department. Moscow: N.N. Blokhin RCRC Publishing Group, 2007. Pp. 6–12. (In Russ.)].
2. Ротин Д.Л., Паклина О.В., Кобыakov Г.Л. и др. Клинико-морфологические факторы прогноза при метастазах рака легкого в головной мозг. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2013;77(1):24–9. [Rotin D.L., Paklina O.V., Kobayakov G.L. et al. Clinical and morphological prognosis factors in brain metastases of the lung cancer. Voprosy khirurgii im. N.N. Burdenko = N.N. Burdenko Center, Neurosurgery Issues 2013;77(1):24–9. (In Russ.)].
3. Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Сафаров Б.И. Метастатические опухоли головного мозга. СПб., 2010. 384 с. [Ulitin A.Yu., Olyushin V.E., Safarov B.I. Metastatic brain tumors. Saint Petersburg, 2010. 384 p. (In Russ.)].
4. Andrews R.J., Glick D.S., Konchingeri R.H. Surgical resection of brain metastases from lung cancer. Acta Neurochir (Wien) 1996;138(4):382–9.
5. Gaspar L., Scott C., Rotman M. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37(4):745–51.
6. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69–90.
7. Kalkanis S.N., Kondziolka D., Gaspar L.E. et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010;96(1):33–43.
8. Landis S., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999;49(1):8–31.
9. Monninhoff C., Maderwald S., Theysohn J.M. et al. Imaging of brain metastases of bronchial carcinomas with 7 T MRI – initial results. Rofo 2010;182(9):764–72.
10. Takeda T., Saitoh M., Takeda S. Solitary cystic brain metastasis of small-cell lung carcinoma controlled by a stereotactically inserted Ommaya reservoir. Am J Med Sci 2009;337(3):215–7.

Роль гормонального фактора в развитии первичного и вторичного опухолевого процесса в головном мозге

О.И. Кит, В.А. Бандовкина, Е.М. Франциянц, Э.Е. Росторгуев, И.В. Балязин-Парфенов, Н.Д. Черярина

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;
Россия, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Валерия Ахтямовна Бандовкина super.gormon@ya.ru

Введение. Причины возникновения первичных злокачественных новообразований мозга на сегодняшний день не установлены. Не исключают возможность влияния окружающей среды, генетических аномалий, изменений гормонального фона и обмена веществ, ионизирующего излучения; возможна роль вирусных инфекций и травм. Одним из серьезнейших осложнений злокачественных опухолей являются метастатические поражения центральной нервной системы, доля которых увеличивается по мере роста продолжительности жизни пациентов. Мозговые метастазы злокачественных опухолей встречаются чаще, чем первичные новообразования центральной нервной системы.

Головной мозг является не только гормонозависимым органом — влияние половых гормонов еще в эмбриональном состоянии обуславливает нормальное развитие организма в целом и контролирует половую дифференцировку. Известно, что нейроны и глиоциты, подобно гонадам и надпочечникам, способны продуцировать стероидные гормоны. Ферменты, ответственные за синтез нейростероидов, выявлены в ткани мозга как в эмбриональный период развития организма, так и во взрослом состоянии. Кроме того, получено значительное количество данных о наличии в клетках мозга рецепторов к стероидным гормонам. В разные периоды жизни влияние, оказываемое стероидами на нервные клетки, может менять морфофункциональное состояние головного мозга и проявляется в изменении миелинизации, нейронного роста, дифференцирования нервных клеток.

Целью настоящего исследования явилось сравнение уровня некоторых гормонов в ткани глиобластомы, метастазов рака молочной железы в головной мозг и менингиом, а также соответствующих перитуморальных зон.

Материалы и методы. Исследовали образцы тканей, полученные от 56 больных, поступивших на оперативное лечение в РНИОИ: 24 — глиобластомы, 19 — метастазы рака молочной железы в головной мозг, 13 — менингиомы без перитуморального отека. Гистологический контроль осуществляли во всех случаях. Возраст больных составил от 35 до 72 лет. В ходе оперативных вмешательств проводили удаление образований головного мозга с последующим биохимическим исследованием образцов ткани опухоли и непосредственно прилегающей к опухолевому очагу ткани (перифокальная зона). В 10 % цитозольных фракций тканей, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина, методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем определяли уровни стероидных гормонов: кортизола, тестостерона, прогестерона, эстрадиола, эстриола, пролактина (ИФА, ХЕМА, Россия), эстрогена (ИФА, DBC, Канада), а также секс-стероидсвязывающего глобулина (ИФА, Алкор-Био, Россия) и гормонов аденогипофиза — адренокортикотропного гормона (АКТГ) и соматотропного гормона (СТГ).

Результаты. Выявлено, что наиболее гормонально насыщенными оказались метастазы рака молочной железы. В них наряду с возросшими уровнями кортизола, пролактина, АКТГ и СТГ, концентрации которых повышались практически при любых пролиферативных процессах, установлен рост насыщенности тканей эстроном и свободным тестостероном на фоне снижения уровня неактивного метаболита эстрогенов эстриола. Кроме того, нарушения стероидного метаболизма затронули и перифокальную зону. Для глиобластомы оказалась характерной идентичность опухолевой ткани и перифокальной зоны по уровню кортизола, что не отмечается при опухолях другого генеза. В случае глиобластомы и их перифокальных зон соотношение кортизола и АКТГ превышало норму в 2,1–2,5 раза. В менингиомах обнаружены высокие концентрации кортизола, АКТГ, пролактина, СТГ, тестостерона и секс-стероидсвязывающего глобулина, а также низкий уровень прогестерона. В настоящем исследовании менингиомы оказались лидерами по продукции пролактина и СТГ, а также эстриола — эстрогена с достаточно низкой активностью. Однако изменения гормонального фона менингиом являются локальными, изолированными от остальных тканей головного мозга. Вероятно, повышение уровней пролактина и СТГ в тканях опухоли является маркером пролиферации, а не злокачественной трансформации клеток.

Ключевые слова: глиобластома, менингиома, метастазы рака молочной железы, перифокальная зона, кортизол, адренокортикотропин, соматотропный гормон, тестостерон, эстрадиол, эстрон, эстриол, прогестерон, пролактин

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-50-54

Role of hormonal factor in development of primary and secondary tumorous process in the brain

O.I. Kit, V.A. Bandovkina, E.M. Frantsiyants, E.E. Rostorguev, I.V. Balyazin-Parfenov, N.D. Cheryarina

Rostov Scientific Research Oncological Institute at the Ministry of Health of Russia;

63 14th Line St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Introduction. Causes of the development onset of primary malignant cerebral neoplasms have not yet been determined. Not excluded is a possibility of unfavorable effect of the environment, genetic abnormalities, changes alterations in the hormonal background as well as metabolism, ionizing radiation: possible is also the role of viral infections and injuries. One of the main most severest complications of malignant tumors remain are metastatic lesions of the central nervous system whose proportion increases as with the patients' longevity. Cerebral metastases of malignant tumors are encountered more often than primary neoplasms of the central nervous system.

The brain is not only a hormone-dependent organ the effect of sex hormones as early the embryonic state conditions normal development of the body as a whole and controls the sex related differentiation. It is known that neurons and glyocytes like gonads and adrenal glands are able to produce steroid hormones. The enzymes responsible for the synthesis of neurosteroids were detected in the brain tissue in the embryonic period of the development.

The human brain is not only a hormone-dependent organ effect influence of sex hormones as early as in the embrional state conditiones normal development of the body as a whole and controls sexual gender differentiation. It is known that neurons and glyocytes like gonads and adrenal glands are able to produce steroid hormones. Enzymes responsible for synthesis of neurosteroids were revealed in cerebral tissue both in during the embryonic period of the development and in adult condition. Besides there are have been obtained large amount of data on the presence in the cerebral cells of receptors to steroidal hormones. In various periods of life the influence effect exerted by steroids on nervous cells can change the morphofunctional state of the brain and manifests as altering myelinization, neuronal growth, and differentiation of nerve cells.

The present study was **aimed** at comparing the level of certain some hormones in tissue of glioblastomes, metastases of breast cancer into the brain and meningiomas, as well as the respective peritumoral zones.

Materials and methods. Examined were samples of tissue obtained from a total of 56 patients admitted for operative treatment to our Department. Of these, 24 glioblastomas, 19 breast cancer metastases to the brain, 13 meningiomas without peritumoral edema. The histological control was carried out in all cases. The patients' age varied form 35 to 72 years. During operative interventions we carried out removed neoplasms of the brain followed by biochemical study of the samples of tumor tissue and immediately adjoining to the tumorous foci tissue (perifocal zone). In 10 % of cytozolic fractions of tissue prepared on the potassium-phosphate buffer of pH 7.4 containing 0.15 of Tween-20 and 1 % of bovine serum albumin by means of immunoenzymatic assay (IEA) using standard test systems we determined the level of steroid hormones – cortisole, testosterone, progesterone, estradiole, estrione, prolactine (IEA, HEMA, Russia) estrone (IEA, DBC, Canada) as well as sex-steroid-binding globulin (IEA, Alcor-Bio, Russia) and hormones of adrenohypophysis – adrenocorticotropine (ACTH) and somatotropic hormone (STH).

Results. The obtained findings showed that the most hormonally saturated were metastases of breast cancer. In them along with elevated levels of cortisole, prolactine ACTH and STH concentrations whose concentrations increased virtually in any proliferative process we determined growth of saturation of tissues with estrone and free testosterone on the background of decrease level of active metabolite of estrogens – estrione. Besides, disorders of the steroid metabolism also touched the perifocal zone. Presence of glioblastoma turned out characteristic of identity of tumorous tissue and the perifocal zone by the level of cortizole, which is not found observed if tumors of other genesis. In case of glioblastoms and their perifocal zones the ratio of cortizole to ACTH exceeded the norm 2.1–2.5-fold. Meningiomas revealed high concentration of cortisole, ACTH, prolactine, STH, testosterone and sex-binding globulin, as well as a low level of progesterone. In the present study meningiomas turned out lidars of production of prolactine and STH as well as estrionle with sufficiently low activity. However alterations of the hormonal background of meningiomas are local isolated form the rest tissues of the brain. Probably, increase of the level of prolactine and STH in tumor tissue is a marker of proliferation, but not malignant cell transformation

Key words: glioblastoma, meningioma, breast cancer metastases, perifocal zone, cortisole, adrenocorticotropine, somatotropic hormone, testosterone, estradiole, estrone, estrione, progesterone, prolactine

Введение

Одной из причин возникновения опухолевого процесса является сбой гормонального баланса в организме, проявляющийся дисбалансом между разными классами гормонов, нарушением регуляторных связей между периферическими и центральными органами, метаболическим синдромом и как следствие — изменением внутренней среды, которая является предрасполагающей для успешного роста неоплазмы [1, 2]. Причины возникновения первичных злокачественных новообразований мозга на сегодняшний день не уста-

новлены. Не исключают возможность влияния окружающей среды, генетических аномалий, изменений гормонального фона и обмена веществ, ионизирующего излучения, возможна роль вирусных инфекций и травм. Одним из серьезнейших осложнений злокачественных опухолей является метастатическое поражение центральной нервной системы, которое увеличивается по мере роста продолжительности жизни пролеченных пациентов. Метастазы злокачественных опухолей в головной мозг встречаются чаще, чем первичные новообразования центральной нервной системы [3]. Наи-

более часто метастазирует рак молочной железы (РМЖ), легкого и почек, вторичные метастатические опухоли образуются при «заносе» отдельных клеток или их скоплений с током крови в головной мозг с образованием нового узла [4]. Как правило, гистологическое строение таких метастазов аналогично строению первичной опухоли, т.е. представляет собой именно рак, образованный эпителиальными клетками, но происходящий из другого органа [5]. Среди доброкачественных опухолей головного мозга чаще других диагностируют менингиому, образующуюся из сосудов мягкой мозговой оболочки и составляющую около 20 % от всех новообразований, растущих в пределах черепа [6]. Головной мозг является не только гормонозависимым органом — влияние половых гормонов еще в эмбриональный период обуславливает нормальное развитие организма в целом и контролирует половую дифференцировку. Известно, что нейроны и глиоциты, подобно гонадам и надпочечникам, способны продуцировать стероидные гормоны [7–9]. Наличие ферментов, ответственных за синтез нейростероидов, выявлено в ткани мозга как в эмбриональный период развития организма, так и во взрослом возрасте [10]. Кроме того, получено значительное количество данных о наличии в клетках мозга рецепторов к стероидным гормонам. В разные периоды жизни влияние, оказываемое стероидами на нервные клетки, может менять морфофункциональное состояние головного мозга и проявляется в изменении миелинизации, нейронного роста, дифференцировании нервных клеток [7, 11, 12].

Целью настоящего исследования явилось изучение в сравнительном аспекте уровня некоторых гормонов в ткани глиобластом, метастазов РМЖ в головной мозг и менингиом, а также соответствующих перитуморальных зон.

Материалы и методы

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом РНИОИ. Обязательным условием включения было добровольное информированное согласие больных. Исследовали образцы тканей, полученные от 56 пациентов, поступивших на оперативное лечение в РНИОИ: 24 — глиобластомы, 19 — метастазы РМЖ в головной мозг, 13 — менингиомы без перитуморального отека. Гистологический контроль осуществляли во всех случаях. Возраст больных составил от 35 до 72 лет. В ходе оперативного вмешательства проводили удаление образований головного мозга с последующим биохимическим исследованием образцов ткани опухоли и непосредственно прилегающей к опуховому очагу ткани (перифокальная зона).

В 10 % цитозольных фракций тканей, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина, методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем определяли уровень стероидных гормонов: кортизола, тестостерона, прогестерона, эстрадиола, эстриола, пролактина (ИФА, ХЕМА, Россия), эстрогена (ИФА, DBC, Канада), а также секс-стероид-связывающего

Уровни стероидных и пептидных гормонов в опухолевой и перифокальной зоне головного мозга

Показатель	Исследуемая ткань					
	менингиома		глиобластома		метастазы	
	условно интактная ткань	опухоль	опухоль	перифокальная зона	опухоль	перифокальная зона
Кортизол	19,3 ± 1,1	76,5 ± 4,5 ¹	102,7 ± 7,3 ¹	98,7 ± 4,1 ¹	39,9 ± 2,0 ¹	20,3 ± 1,2
АКТГ	14,2 ± 0,9	46,6 ± 2,1 ¹	34,9 ± 2,5 ¹	28,4 ± 1,7 ¹	34,4 ± 1,9 ¹	16,1 ± 1,4
Пролактин	2,6 ± 0,14	23,62 ± 1,1 ¹	6,3 ± 0,4 ¹	4,48 ± 0,2 ¹	11,5 ± 0,8 ¹	4,4 ± 0,3 ¹
СТГ	0,52 ± 0,04	60,7 ± 2,7 ¹	14,3 ± 1,0 ¹	12,8 ± 1,1 ¹	4,0 ± 0,3 ¹	4,0 ± 0,25 ¹
Тестостерон свободный	1,7 ± 0,11	2,7 ± 0,19 ¹	1,9 ± 0,14	1,75 ± 0,17	2,2 ± 0,14 ¹	1,43 ± 0,1
Эстрон	256,1 ± 19,0	228,6 ± 15,0	246,7 ± 20,0	243,1 ± 19,0	373,9 ± 15,0 ¹	339 ± 11,0 ¹
Эстрадиол	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,12	1,7 ± 0,14	1,55 ± 0,13	1,72 ± 0,16	1,5 ± 0,12
Эстриол	30,1 ± 2,8	46,6 ± 3,2 ¹	24,3 ± 1,8	28,4 ± 2,1	22,8 ± 1,2 ¹	29,6 ± 2,1
Прогестерон	9,6 ± 0,7	0,76 ± 0,45 ¹	1,2 ± 0,1 ¹	10,8 ± 0,9	0,9 ± 0,07 ¹	7,2 ± 0,43 ¹
ССГ	5,9 ± 0,42	33,8 ± 2,7 ¹	27,6 ± 1,8 ¹	15,1 ± 1,2 ¹	18,9 ± 1,4 ¹	28,8 ± 2,0 ¹
Кортизол/АКТГ	1,4 ± 0,12	1,6 ± 0,14	2,9 ± 0,18 ¹	3,5 ± 0,2 ¹	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,11

¹ Достоверно по отношению к условно интактной ткани.

глобулина (ССГ) (ИФА, Алкор-Био, Россия) и гормонов аденогипофиза — адренокортикотропного гормона (АКТГ) и соматотропного гормона (СТГ).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel (Windows XP). Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия оценивали по критерию Стьюдента и считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования стероидных и пептидных гормонов в ткани опухолей различного генеза и их перифокальной зоне показаны в таблице. Ткань перифокальной зоны менингиом представляет собой интактную ткань головного мозга, поэтому в настоящем исследовании показатели концентрации гормонов в ней использовались как условная норма (для сравнения со значениями в остальных исследуемых образцах).

Для опухолевой ткани мозга оказалось характерным повышение уровня кортизола и АКТГ: в глиобластомах — в 5,3 и 2,5 раза, в менингиомах — в 4,0 и 3,3 раза, а в метастазах РМЖ — в 2,1 и 2,4 раза соответственно по сравнению с условно интактной тканью. Кроме того, в опухолях различного генеза установлено повышение насыщенности пролактином и СТГ: в глиобластомах — в 2,4 и 27,0 раза, в метастазах РМЖ — в 4,4 и 7,7 раза, а в менингиомах — в 9,1 и 116,7 раза соответственно по сравнению с условно интактной тканью мозга. Что касается стероидных гормонов, то повышение уровней свободного тестостерона и эстриола отмечено в менингиомах — в 1,6 раза, а свободного тестостерона и эстрогена — в ткани метастаза РМЖ — в 1,3 и 1,5 раза соответственно на фоне снижения в 1,3 раза концентрации эстриола. Во всех опухолях вне зависимости от генеза выявлено снижение уровня прогестерона в 8,0–12,6 раза. Кроме того, установлено повышение уровня ССГ в опухолевой ткани в 3,2–5,7 раза по сравнению с условно интактной тканью мозга. В исследовании не выявлено изменения насыщенности опухоли эстрадиолом.

Одним из основных факторов, определяющих клиническую симптоматику опухоли головного мозга, ее динамику и прогноз, является наличие перифокальной зоны, которая является «буфером» между патологически измененной и здоровой нервной тканью. От состояния метаболизма в этой зоне зависит то, какому объему следующей за ней здоровой ткани придется противостоять агрессии опухоли [13]. Ткань перифокальной зоны менингиом представляет собой, по сути, интактную ткань головного мозга.

В перифокальной зоне первичной глиобластомы уровень кортизола оказался повышен в 5,1 раза, АКТГ — в 2,0 раза, пролактин — в 1,7 раза, а СТГ — в 24,6 раза. При этом насыщенность перифокальной

зоны стероидными гормонами не отличалась от условно интактной ткани, несмотря на повышенный в 2,6 раза уровень ССГ.

Перифокальная зона метастазов не обладала повышенным уровнем кортизола и АКТГ, но концентрация пролактина и СТГ в ней превышала аналогичные показатели в условно интактной ткани в 4,7 и 7,7 раза соответственно. Наряду с изменениями в уровне пептидных гормонов в перифокальной зоне метастаза РМЖ оказался повышен уровень эстрогена в 1,3 раза на фоне сниженного в 1,3 раза прогестерона и повышенного в 4,9 раза ССГ.

Обсуждение

Чувствительность клеток мозга к стероидам гонадного и надпочечникового происхождения появляется еще в эмбриональный период. Однако в настоящее время подтверждается возможность образования стероидных гормонов клеточными элементами самого мозга [14]. Клетки мозга имеют рецепторы к стероидным гормонам, что подтверждает представление о мозге как о «мишени» для них (эстрогенов, кортикостероидов и андрогенов). Нейроактивные стероиды взаимодействуют не только с рецепторами клеточной мембраны, но и с внутриклеточными рецепторами, осуществляя геномный эффект, регулируя экспрессию генов [15]. Это подтверждает концепцию о непрерывности действия стероидов на клетки мозга.

Как видно из представленных результатов, наиболее гормонально насыщенными оказались метастазы РМЖ. В них наряду с возросшими уровнями кортизола, пролактина, АКТГ и СТГ, концентрации которых повышались практически при любых пролиферативных процессах, установлен рост насыщенности тканей эстроном и свободным тестостероном на фоне снижения уровня неактивного метаболита эстрогенов эстриола. Кроме того, нарушения стероидного метаболизма затронули и перифокальную зону. Такой гормональный статус метастаза является отражением эндокринного фона РМЖ, для которого характерно изменение баланса между эстрогенами и андрогенами, а также превалирование эстрогена над остальными эстрогенами [16].

Влияние стероидных гормонов на нервную ткань не ограничено каким-то одним периодом онтогенеза и какой-то определенной зоной мозга. При этом оно отражается на функциональных, биохимических и морфологических показателях состояния нейронов. Имеются данные о том, что рецепторы андрогенов и эстрогенов включены в стероидозависимую регуляцию пластичности мозга [7, 14]. Кроме того, общие моменты в эндокринном статусе метастатической опухоли и окружающей ее ткани мозга являются негативными, свидетельствующими об изменении метаболического фона нервной ткани, дающем возможность

дальнейшего поражения метастатическими клетками тканей мозга.

Для глиобластомы оказалась характерной идентичность опухолевой ткани и ткани перифокальной зоны по уровню кортизола, что не отмечают при опухолях другого генеза. Известно, что кортизол может не только синтезироваться нервными клетками, но и проникать через гематоэнцефалический барьер. Рецепторы кортикостероидов в структурах мозга осуществляют контроль функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кортикостероиды через свои рецепторы осуществляют процессы тонкого регулирования адаптивных реакций на клеточном и системном уровнях [1]. Регуляцию локального синтеза, а возможно, еще и захват из крови кортизола осуществляет АКТГ. В случае глиобластом и их перифокальных зон соотношение кортизола и АКТГ превышало норму в 2,1–2,5 раза. Кортикостероиды посредством ядерных и мембранных рецепторов способны оказывать как длительные продолжительные эффекты, регулируя экспрессию генов, так и быстрые негеномные эффекты, изменяя электрические свойства и проницаемость мембран [14]. Возможно, повышенный синтез и/или захват кортизола нервными клетками является одним из факторов патогенеза глиобластом, так как стероиды надпочечников — ведущие стресс-реализующие компоненты, участвующие в адаптации организма к различным внешним и внутренним раздражителям.

Одним из общих факторов в отношении пролиферирующих тканей мозга в настоящем исследовании оказалось повышение уровня не только СТГ, но и пролактина. Известно, что пролактин сходен по своему составу с СТГ, вероятно, по причине общего эволюционного предшественника [17]. Как физиологические, так и патологические состояния приводят к повышению уровня пролактина, в частности к ним относят: сон, стресс, гиперандрогению, синдром поликистоза яичников, злокачественные опухоли [18]. Пролактин одновременно выполняет двойную функцию — гормона и цитокина. Он способен активировать метаболизм клетки — ее рост и деление, оказывает митогенный эффект, увеличивает подвижность клетки, стимулирует ангиогенез и ингибирует апоптоз. Повышение выше-

упомянутых пептидных гормонов в опухолевой ткани различного генеза свидетельствует, скорее всего, о пролиферативной активности, а не о трансформации клеток.

В менингиомах обнаружены высокие концентрации кортизола, АКТГ, пролактина, СТГ, тестостерона и ССГ, а также низкий уровень прогестерона. В настоящем исследовании менингиомы оказались «лидерами» по продукции пролактина и СТГ, а также эстриола — эстрогена с достаточно низкой активностью. Однако изменения гормонального фона менингиом являются локальными, изолированными от остальных тканей головного мозга. Вероятно, исследованные гормоны непосредственно в менингиомах являются неспецифическими факторами, стимулирующими пролиферацию. Очевидно, что для получения опухолью злокачественного потенциала необходимы дополнительные факторы, приводящие к необратимым изменениям и затрагивающие перифокальную зону доброкачественной опухоли.

Таким образом, развитие злокачественных (первичных или вторичных), а также доброкачественных процессов в головном мозге приводит к изменению гормонального фона в самой опухоли и ее перифокальной зоне (в случае злокачественных процессов). Способность злокачественных опухолей мозга продуцировать избыточное количество гормонов приводит к увеличению их длительных геномных и быстрых негеномных эффектов, что требует проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. Наиболее гормонально активными оказались метастазы РМЖ и их перифокальная зона, что, вероятно, является следствием развития «чужеродной» ткани в мозге.

2. Отличие первичных злокачественных опухолей от вторичных и доброкачественных заключается в повышении уровня кортизола как в опухоли, так и в перифокальной зоне, а также в увеличении коэффициента соотношения кортизола и АКТГ.

3. Вероятно, повышение уровня пролактина и СТГ в тканях опухоли является маркером пролиферации, а не злокачественной трансформации клеток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. 340 с. [Berstein L.M. Oncoendocrinology: traditions, modernity, and prospects. Saint Petersburg: Nauka, 2004. 340 p. (In Russ.)].
2. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. М.: Медицина, 2004. 574 с. [Zaridze D.G.

Carcinogenesis. Moscow: Meditsina, 2004. 574 p. (In Russ.)].
3. Короткевич П.Е. Метастатические поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях. Неврология и нейрохирургия в Беларуси 2009;4(04):55–65. [Korotkevich P.E. Metastatic brain damage in malignant

neoplasms. Nevrologiya i neyrokhirurgiya v Belarusi = Neurology and Neurosurgery in Belarus 2009;4(04):55–65. (In Russ.)].
4. Насхлеташвили Д.Р., Абсаямова О.В., Алешин В.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. Злокачественные опухоли 2015;4(спец-

- выпуск):80–98. [Naskhletashvili D.R., Absalyamova O.V., Aleshin V.A. et al. Practical recommendations to drug therapy of metastatic brain tumors. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2015;4(Suppl):80–98. (In Russ.)].
5. Касчиато Д., Карлсон Х., Ловитц Б. Онкология. М.: Практика, 2008. 824 с. [Kasciato D., Karlsson H., Lovitch B. *Oncology*. Moscow: Praktika, 2008. 824 p. (In Russ.)].
6. Nassehi D. Intracranial meningiomas, the VEGF-A pathway, and peritumoral brain oedema. *Dan Med J* 2013;60(4): B4626.
7. Демидова О.В., Рыжавский Б.Я. Влияние половых стероидов на развитие головного мозга. Дальневосточный медицинский журнал 2013;(2):100–4. [Demidova O.V., Ryzhavskiy B.Ya. Impact of sex steroids on brain development. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* = Far East Medical Journal 2013;(2):100–4. (In Russ.)].
8. Compagnone N.A., Mellon S.H. Neurosteroids: biosynthesis and functional of these novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol* 2000;21:1–56.
9. Wójcik K., Trojnar M.K., Czuczwar S. Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids. *Farmacol Rep* 2006;58(3): 335–40.
10. Schumacher M., Robel P., Baulieu E.E. Development and regeneration of the nervous system: a role for neurosteroids. *Dev Neurosci* 1996;18(1–2):6–21.
11. Baulieu E.E., Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res* 1997;52:1–32.
12. Бабичев В.Н. Нейроэндокринный эффект половых гормонов. Успехи физиологических наук 2005;(1):54–67. [Babichev V.N. Neuroendocrine effect of sex steroids. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* = Progress of Physiological Sciences 2005;(1):54–67. (In Russ.)].
13. Березина В.В., Кравец Л.Я., Воловик М.Г., Шелудяков А.Ю. Реакция локального кровотока перитуморальной зоны супратенториальных опухолей на частичную декомпрессию мозга (вскрытие твердой мозговой оболочки). Физиология человека 2008;(4):45–6. [Berezina V.V., Kravets L.Ya., Volovik M.G., Sheludyakov A.Yu. Reaction of the local blood flow in the peritumoral area of supratentorial tumors on partial brain decompression (opening of the pachymeninx). *Fiziologiya cheloveka* = Human Physiology 2008;(4):45–6. (In Russ.)].
14. Сашков В.А. Роль нейростероидов мозга в его морфофункциональной организации и реализации процессов поведения, обучения и памяти в онтогенезе. Новые исследования 2009;(1):134–51. [Sashkov V.A. The role of brain neurosteroids regarding its morphological and functional organization and implementation of the behavior, learning, and memorizing processes in ontogenesis. *Novye issledovaniya* = New Research 2009;(1):134–51. (In Russ.)].
15. Dubrovsky B.O. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(2):169–92.
16. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. Фундаментальные исследования 2013;7(3):560–4. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. Level of sex hormones and prolactin in the tissues of malignant breast tumors in patients of various age. *Fundamental'nye issledovaniya* = Fundamental Research 2013;7(3):560–4. (In Russ.)].
17. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Костюченко Е.А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы. Вопросы онкологии 2007;53(2):131–9. [Shchepotin I.B., Zotov A.S., Kostyuchenko E.A. Prolactin role in breast physiology and pathology. *Voprosy onkologii* = Oncology Issues 2007;53(2):131–9. (In Russ.)].
18. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Олейник Ч.Г. Гиперпролактинемия: диагностика и современные методы лечения бромкриптином. Русский медицинский журнал 2002;(10):24–8. [Tikhomirov A.L., Lubnin D.M., Oleynik Ch.G. Hyperprolactinemia: diagnostics and modern methods of bromocriptine therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = Russian Medical Journal = RMJ 2002;(10):24–8. (In Russ.)].

Анализ эффективности криогенного лечения рака ротоглотки

Т.Д. Таболинская, И.Н. Пустынский

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

Контакты: Татьяна Дмитриевна Таболинская 9163847739@mail.ru

Материалом для исследования послужили данные историй болезни 40 пациентов с раком ротоглотки, которым проводилось криогенное лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1975 по 2009 г. Анализ отдаленных результатов криогенного лечения (первичный рак, рецидивы и не излеченные традиционными методами опухоли) показал его эффективность у 60 % больных. Рецидивы рака возникли у 25,8 % закончивших лечение пациентов ($n = 31$): у 25,0 % первичных и у 27,3 % больных с предшествующими рецидивами или не излеченными ранее опухолями. Осложнения местного характера (со стороны раны) не отмечены. Криогенный метод рекомендован для применения в онкологической практике, определены показания и противопоказания к нему при раке ротоглотки.

Ключевые слова: рак ротоглотки, криохирургия, эффективность, рецидив, метастазы, продолжительность жизни

DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-2-56-59

Analysis of the efficiency of cryogenic treatment for oropharyngeal cancer

T.D. Tabolinovskaya, I.N. Pustynskiy

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

The material for the study was the medical records of 40 patients with oropharyngeal cancer who had undergone cryogenic treatment at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in the period 1975 to 2009. Analysis of the long-term results of cryogenic treatment for primary cancer, recurrences, and traditional therapy-untreated tumor showed its efficacy in 60 % of the patients. Cancer recurrence occurred in 31 (25.8 %) patients who had completed the treatment: in 25.0 % of the primary patients and in 27.3 % of the patients with previous recurrences or previously untreated tumors. No local complications due to ipsilateral wound were noted. The cryogenic technique is recommended for use in oncological practice; its indications and contraindications in oropharyngeal cancer are defined.

Key words: oropharyngeal cancer, cryosurgery, efficiency, recurrence, metastases, life expectancy

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями удельный вес рака ротоглотки в 2013 г. среди мужского населения России составил 0,77 %, женского — 0,1 %. Абсолютное число заболевших раком ротоглотки в 2013 г. — 2202 человека; соотношение с раком носоглотки — 4,3:1,0; с раком гортаноглотки — 1,1:1,0. Пик заболеваемости у мужчин (12,3 %) и у женщин (1,1 %) на 100 тыс. населения наблюдался в возрастной группе 55–69 лет; прирост заболеваемости с 2008 по 2013 г. у мужчин составил 0,9 %, у женщин — 10,0 %. У 82,9 % пациентов были выявлены III–IV стадии заболевания. Летальность от рака ротоглотки на первом году после установления диагноза в 2013 г. составила 42,6 % и превысила долю больных с IV стадией [1].

Выбор тактики лечения рака ротоглотки определяется распространенностью, локализацией процесса

и морфологической структурой опухоли. Применяются лучевой (25,3 %), хирургический (12,3 %), химиолучевой (22,8 %), комбинированный или комплексный (39,6 %) методы лечения. Общая 5-летняя выживаемость при раке различных отделов ротоглотки варьирует от 12,5 до 70,0 % [1–4].

В 80-е годы прошлого столетия в клинике опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н. Блохина был разработан и внедрен метод лечения посредством повреждения опухоли путем ее глубокого охлаждения жидким азотом до температуры -196°C с последующим отторжением некротических тканей и заживлением раны. Разработаны методика и техника криогенного воздействия у больных раком полости рта, языка и ротоглотки. Отдаленные результаты показали эффективность данного метода терапии при раке полости рта и языка [5].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности криогенного лечения рака ротоглотки и опреде-

ление места криохирургии в структуре современных методов терапии опухолевого процесса данной локализации.

Материалы и методы

В основу работы положены данные историй болезни 40 (35 мужчин и 5 женщин) пациентов с раком ротоглотки в возрасте от 19 до 69 лет, которым в период с 1975 по 2009 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина проводилось криогенное лечение. Изучены непосредственные и отдаленные результаты. Материал обработан по методу Каплана–Майера.

Опухолевый процесс локализовался в области мягкого неба ($n = 23$), передней небной дужки ($n = 11$), боковой стенки глотки ($n = 3$) и в корне языка ($n = 3$). Первичные опухоли имели место у 52,5 % ($n = 21$) пациентов, рецидивы ($n = 11$) и неизлеченные опухоли ($n = 8$) после традиционных видов лечения составили 47,5 % ($n = 19$). В соответствии с классификацией TNM стадия T1 была у 2, T2 – у 14, T3 – у 5 больных. Регионарные метастазы к моменту обращения диагностированы у 6 (15 %) пациентов (у 2 с опухолью T2, у 3 – с T3, у 1 больного – с рецидивом). По морфологической структуре преобладающей (82,5 %) формой был плоскоклеточный ороговевающий рак, у остальных (17,5 %) – аденогенный рак. В соответствии с характером опухолевого процесса и степенью распространенности методика криогенного лечения первичной опухоли включала:

- криодеструкцию как самостоятельный метод лечения ($n = 30$);
- комбинацию химиотерапии (ХТ) на 1-м этапе (2 курса ХТ по традиционной схеме: препараты платины + 5-фторурацил) до регрессии опухоли более 75 % с последующим (через 2–3 нед) криохирургическим воздействием ($n = 1$);
- комбинацию лучевой терапии на 1-м этапе (суммарная очаговая доза (СОД) 40–50 Гр) до регрессии опухоли более 75 % с последующим криовоздействием ($n = 4$);
- комбинацию химиолучевой терапии на 1-м и 2-м этапах с криовоздействием на остаточную опухоль при наличии противопоказаний для хирургического лечения: преклонный возраст, сопутствующая патология, отказ от операции ($n = 4$);
- комбинацию криовоздействия с иссечением опухоли на 1-м этапе, когда операция оказывалась нерадикальной ($n = 1$).

Криогенное лечение выполняли под местной инфильтрационной и проводниковой анестезией. Двум больным, у которых лечение первичной опухоли сопровождалось операцией в области шеи, криодеструкцию осуществляли под общим наркозом. Лечение проводили способом криоаппликации по разработанной в клинике методике (рис. 1). В качестве хладагента



Рис. 1. Методика криогенного лечения рака боковой стенки ротоглотки: наконечник криоаппликатора фиксирован к центру опухоли; видна зона замораживания, включающая опухоль и окружающую ее на 1,5 см от краев ткань. Выполнено 3 цикла криоохлаждения по 3–5 мин каждый

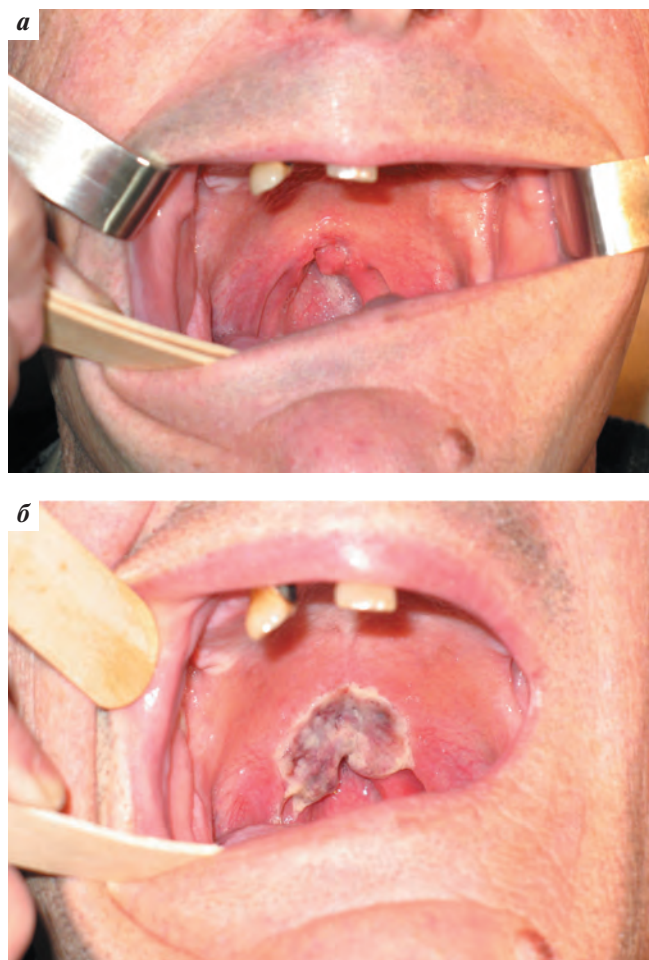


Рис. 2. Рак мягкого неба T2N0M0: а – опухоль разрушает язычок, инфильтрирует окружающую ткань; б – зона крионекроза, видна четкая линия демаркации, воспалительные изменения вокруг отсутствуют; состояние через 5 сут после криодеструкции в самостоятельном варианте (криоохлаждение с 3 перекрещивающихся друг с другом зон, охватывающих всю пораженную область; наконечник криоаппликатора фиксирован по краям опухоли и по центру)

использовался жидкий азот, температура рабочего наконечника криоаппликатора составляла -170°C . В послеоперационном периоде развивался крионекроз, отторжение которого происходило через 2–3 нед в зависимости от объема некротической ткани (рис. 2а, б). На месте дефекта возникала грануляционная ткань с формированием рубца. Для профилактики осложнений со стороны раны (кровотечение, воспаление) ее ведение осуществлялось под мазевым тампоном, в течение недели проводилось противовоспалительное лечение (инъекции антибиотиков внутримышечно).

Непосредственные и отдаленные результаты лечения

Осложнений в процессе криогенного лечения и в послеоперационном периоде со стороны раны не зарегистрировано. Один больной умер от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), развившегося в послеоперационном периоде после двусторонней шейной экцизии в объеме операции Крайля и фасциально-фулярной диссекции по поводу регионарных метастазов.

Криогенное лечение было неэффективным у 22,5 % ($n = 9$) больных раком ротоглотки, из них с впервые диагностированной опухолью стадии Т3 – 1, с рецидивами – 3, с ранее неизлеченными процессами – 5. В области мягкого неба опухоль локализовалась у 4 пациентов, в области передней небной дужки и небной миндалины – у 4, в корне языка – у 1.

Из 31 больного раком ротоглотки, у которых лечение было эффективным, рецидивы после криодеструкции возникли у 8 (25,8 %). У 7 пациентов опухоль располагалась в области мягкого неба, у 1 – в области небной миндалины. По поводу первичного рака стадии Т2N0M0 криогенное вмешательство было выполнено 5 больным, по поводу рецидива рака – 1 и остаточной опухоли после консервативного (лучевого и химиолучевого) лечения – 2. Срок возникновения рецидивов был различен: от 8 мес до 9 лет; у 1 пациента с рецидивом и продуктивной лейкоплакией процесс рецидивировал трижды: через 1,8, 2 и 4 года. Повторно криовоздействие проводилось 3 раза, с положительным эффектом. Больной наблюдается без признаков заболевания 13,5 года. От прогрессирования опухолевого процесса умерли 7 пациентов. Продолжительность их жизни варьировала от 1 года до 14 лет и в среднем составила 4,3 года.

Рак ротоглотки метастазировал у 16 (40 %) из всех включенных в исследование больных, из них при локализации опухоли в области мягкого неба – у 11, в корне языка – у 2, на передней небной дужке – у 2, на боковой стенке глотки – у 1. Из группы пациентов с распространенными первичными опухолями Т2 ($n = 14$) метастазы регистрировались у 6 (42,8 %): 2 к моменту лечения уже имели регионарные метастазы, у 4 больных с опухолью Т2N0M0 метастазы появились

после криодеструкции в самостоятельном варианте ($n = 2$) и в комплексе с химиолучевым лечением ($n = 2$). Только 2 пациентам с метастазами, реализовавшимися к моменту лечения, были выполнены вмешательства в области шеи в объеме операции Крайля и фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи, остальным из-за неоперабельности метастатического процесса проводилось паллиативное химиолучевое или симптоматическое лечение. У 2 больных метастазирование сочеталось с рецидивом в сроки 10 мес и 10 лет, у 2 других метастазы возникли через 2 и 4 года без рецидива первичной опухоли. Из 6 пациентов с метастазами 5 умерли (3 – от метастазов, 1 – от рецидива и метастазов, 1 – от ОНМК после двусторонней шейной экцизии в объеме операции Крайля и иссечения шейной клетчатки с другой стороны). Один пациент наблюдается более 17 лет без рецидива и метастазов.

У 3 больных со стадией Т3 ($n = 5$) метастазы регистрировались уже к моменту лечения, у 2 они были удалены одновременно с первичным очагом. От продолженного роста опухоли и регионарного метастазирования через 2 мес умер 1 пациент, 1 – от регионарного рецидива без рецидива первичной опухоли умер через 9 лет, еще 1 больной наблюдается без рецидива и регионарных метастазов более 32 лет.

Из 19 пациентов, поступивших для криогенного лечения с продолженным ростом или рецидивом после химиолучевого лечения без регионарных метастазов, последние появились у 6, у 1 они уже были к моменту лечения. Частота метастазирования в этой группе составила 36,8 % ($n = 7$). Трое больных были оперированы, 2 от хирургического вмешательства отказались. Операция в области шеи не была выполнена еще 2 пациентам в связи с неэффективностью криохирургии первичной опухоли и метастазов: рак мягкого неба стадии Т3N2M0 после химиотерапии, лучевой терапии в СОД 70 Гр и рак корня языка стадии Т4N3M0, продолженный рост опухоли после химиотерапии, лучевой терапии в СОД 68 Гр, резекции языка, операции Крайля. Все больные с метастазами умерли от прогрессирования в сроки от 5 мес до 3 лет.

Наличие регионарных метастазов свидетельствует о распространенном опухолевом процессе. Регионарные метастазы, появившиеся в ранние сроки после криовоздействия, сопутствовали продолженному росту или рецидиву первичной опухоли.

Заключение

Анализ непосредственных, ближайших и отдаленных результатов криогенного лечения опухоли ротоглотки показал эффективность криодеструкции у 60 % больных ($n = 24$). Продолженный рост наблюдался у 4,8 % (1 из 21) первичных и у 48,1 % (8 из 19) «повторных» пациентов. Рецидивы рака ротоглотки возникли в сроки от 8 мес до 9 лет у 25 % (5 из 14) первич-

ных больных с процессом T2 и у 27,3 % (3 из 9) пациентов с рецидивами и неизлеченными ранее опухолями. Повторно криовоздействие было эффективно у 1 из 3 больных в группе рецидивов. По нашему мнению, причинами продолженного роста опухоли и рецидивов являются завышенные показания к криогенному лечению из-за неточного определения границ опухолевого инфильтрата, особенно в группе ранее леченных больных. Ранние рецидивы после терапии небольших опухолей могут свидетельствовать о нарушении методических приемов криовоздействия и необходимости полноценного обезболивания криооперации. Развитие поздних рецидивов не связано с применением криогенного метода лечения и может отражать как биологические особенности организма и опухоли, так и другие причины.

Частота метастазирования и возникновения регионарных рецидивов составила 32,2 % (10 из 31) в срок от 10 мес до 10 лет. Инфильтративный характер метастазов рака ротоглотки значительно ограничивает применение криодеструкции в лечении первичного очага и хирургического лечения регионарных метастазов. Общая выживаемость в течение 5 лет зарегистрирована у $43,6 \pm 8,7$ % больных, 10 лет — у $27,8 \pm 8,5$ %, 15 лет — у $16,8 \pm 9,0$ %. Продолжительность жизни пациентов, завершивших криогенное лечение с непосредственным положительным эффектом ($n = 31$), составила 5 лет у $59,2 \pm 9,2$ %, 10 лет и более — у $49,3 \pm 11,8$ %.

Результаты исследования дают основание считать криогенный метод лечения показанным:

- как самостоятельный метод при раке ротоглотки стадии T1N0M0 с локализацией процесса в языке;

- при процессах стадии T1N0M0 мягкого неба, передней небной дужки, стадии T2N0M0 языка в комбинации с лучевой и/или химиолучевой терапией на завершающем этапе, у больных с противопоказаниями к операции или наркозу при условии положительного ответа со стороны опухоли на предварительное консервативное лечение. При этом объем криодеструкции должен учитывать первичный размер опухоли;

- при ограниченных рецидивах в области мягкого неба после консервативных методов лечения у пациентов с противопоказаниями к операции или наркозу.

Анализ причин неэффективности криогенного лечения выявил ряд факторов, которые являются противопоказаниями:

- неоперабельность первичной опухоли;
- инфильтративный характер роста, плоскоклеточный неороговевающий морфологический тип первичной или рецидивной опухоли;

- продолженный рост опухоли, регионарных метастазов (свидетельства генерализации опухолевого процесса) после хирургического, лучевого или химиолучевого лечения;

- остаточная опухоль с активным опухолевым ростом после традиционного лечения;

- локализация опухоли в корне языка, на задней и боковых стенках ротоглотки;

- наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

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

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2015. С. 10–59. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2013. By eds.: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow, 2015. Pp. 10–59. (In Russ.)].
2. Сдвижков А.М., Кожанов Л.Г., Пачес А.И., Шацкая Н.Х. Некоторые вопросы организации диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта в городе Москве. Сибирский онкологический журнал 2010; 3(39):81. [Sdvizhkov A.M., Kozhanov L.G., Paches A.I., Shatskaya N.Kh. Some issues of the organization of diagnostics and treatment of the mouth cavity mucous

membrane in the city of Moscow. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncological Journal 2010;3(39):81. (In Russ.)].

3. Шишкин Д.А., Чойнзонов Е.Л., Шаталова В.А., Осинов И.К. Комплексное лечение опухолей орфарингеальной области. В сб.: Материалы 12-го Российского онкологического конгресса. 18–20 ноября 2008 г. М., 2008. С. 178. [Shishkin D.A., Choyznzonov E.L., Shatalova V.A., Osinov I.K. Comprehensive treatment of oropharyngeal tumors. In vol.: Materials of the 12th Russian Oncologic Congress, 18–20 November 2008. Moscow, 2008. P. 178. (In Russ.)].
4. Таболинская Т.Д. Криогенный метод лечения рака языка и полости рта (анализ

эффективности по материалам выживаемости за период 1975–2009 гг.). Опухоли головы и шеи 2013;(1):4–16. [Tabolinovskaya T.D. Cryogenic treatment for cancer of the tongue and oral cavity (analysis of its efficiency according to survival rates in the period 1975–2009). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2013;(1):4–16. (In Russ.)].

5. Пачес А.И., Таболинская Т.Д. Опухоли ротоглотки. В кн.: Опухоли головы и шеи. М.: Практическая медицина, 2013. С. 155–63. [Paches A.I., Tabolinovskaya T.D. Oropharynx tumors. In book: Head and neck tumors. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2013. Pp. 155–63. (In Russ.)].

Опыт применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи*

Р.С. Гараев¹, Л.Н. Залялютдинова¹, В.Р. Гильмутдинова¹, Р.Ш. Хасанов²

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;

²ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11

Контакты: Рамил Суфияхметович Гараев garaevrs@mail.ru

Проведено изучение отдаленных результатов лечения 80 пациентов с базально-клеточным раком кожи (БКРК) глицифоновой мазью 30 % на базе Республиканского онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан. Установлено, что ежедневное применение глицифоновой мази 30 % в течение 20–30 дней излечивает больных БКРК с первичными опухолями (как одиночными, так и первично-множественными I и II стадиями) в 98,3 % случаев. Препарат эффективен при рецидивах БКРК, возникающих после лучевой терапии, хирургического вмешательства, криотерапии. Применение его при рецидивах после комбинированного лечения нецелесообразно. Уменьшение экспозиции мази с 24 до 6 ч дает хороший клинический эффект с отсутствием рецидивов опухолей.

Ключевые слова: глицифон, глицифоновая мазь 30 %, базально-клеточный рак кожи, рецидивирующие опухоли

DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-2-60-64

Glyciphon ointment for basal cell carcinoma: treatment experience

R.S. Garaev¹, L.N. Zalyalutdinova¹, V.R. Gil'mutdinova¹, R.Sh. Khasanov²

¹Kazan' State Medical University at the Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan', 420012, Russia;

²Kazan' State Medical Academy at the Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan', 420012, Russia

It has been held studying of the remote results of treatment of 80 patients sick of a bazalioma by 30 % glyciphon ointment in the Republican Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan. It is established that daily use of glyciphon ointment during the 20–30 days cures patients with primary tumours, both single, and initially-plural I and II stages, in 98,3 % cases. The preparation is effective at recidivations of bazalioma arising after radiotherapy, surgical treatment, criotherapy. The using at recidivations after the combined treatment is inexpedient. Reduction of an exposition of ointment from 24 hours till 6 hours gives good clinical effect with absence of relapses of recidivations of tumors.

Key words: glyciphon, glyciphon ointment 30 %, basal cell carcinoma, recurrent tumors

В Российской Федерации рак кожи является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием и составляет 12,6 % среди всех злокачественных новообразований [1]. В 2012 г. в нашей стране распространенность немеланоцитарных опухолей кожи составила 252,7 случая на 100 тыс. человек [2]. С 2002 по 2012 г. данный показатель увеличился более чем на 17 %, при этом сохраняется устойчивая тенденция к его дальнейшему росту. Среди злокачественных эпителиальных новообразований кожи наиболее часто диагностируют базально-клеточный рак кожи (БКРК), который представляет собой гетерогенную по клини-

ческим проявлениям группу опухолей и относится к числу местно-деструктирующих образований [3]. На долю БКРК приходится 75–97 % злокачественных эпителиальных опухолей кожи [1]. Ежегодный прирост заболеваемости данной нозологией в странах мира составляет от 40 до 65 %.

В 80–90 % случаев БКРК локализуется на открытых участках тела — коже головы и шеи (спинка, крылья носа, надбровные дуги, ушные раковины, инфраорбитальная область — 69 % случаев и кожа лба — 20 %) [4].

Проблема лечения БКРК актуальна. Это обусловлено высоким уровнем заболеваемости, рецидивирующим

*В статье использованы переработанные авторами материалы, которые ранее были опубликованы в «Казанском медицинском журнале» (2010, № 4), и включены дополнительные фотоиллюстрации.

течением болезни, частой локализацией опухоли на открытых участках кожи, особенно на лице, недостаточной эффективностью существующих методов терапии. Для лечения БКРК применяют различные методы, такие как хирургическое иссечение, лазерную, фотодинамическую, лучевую, радиоволновую терапию, криодеструкцию, электрокоагуляцию, медикаментозное лечение. Целью всех этих методов является локальное воздействие, приводящее к механическому удалению или избирательному разрушению опухолевой ткани. Однако ни один из них не дает 100 % гарантии от последующего рецидива. Поэтому при оценке эффективности любого метода терапии важным является изучение частоты последующего рецидивирования опухоли.

Целью настоящей работы явилась оценка отдаленных результатов лечения пациентов с БКРК мазью глицифоновой 30 % производства ОАО «Татхимфармпрепараты» (г. Казань).

Глицифоновая мазь разработана казанскими учеными и успешно применяется для лечения больных БКРК [5–8].

Обследование и лечение 80 пациентов с БКРК было проведено за период 1998–2001 гг. на базе Республиканского онкологического диспансера МЗ РТ [5, 6]. У 59 (74 %) больных опухоль была первичной, а у 21 (26 %) очаги носили рецидивирующий характер. У 7 пациентов рецидивы возникли после 2 курсов лучевой терапии, у 5 — после хирургического лечения, у 4 — после криотерапии, у 1 — после лазерной терапии и у 3 — после комбинированного лечения.

Больным были проведены аппликации глицифоновой мастью 30 %. Мазь слоем 2–3 мм наносили на поверх-

ность опухоли ежедневно одновременно на все очаги. Контакт мази с поверхностью опухоли продолжался 24 ч (согласно инструкции) или 6 ч ($n = 26$). Время экспозиции глицифоновой мази 30 % было сокращено до 6 ч для уменьшения местных побочных реакций. Начиная с 3–5-й аппликации некротическую ткань, образовавшуюся в результате лечебного воздействия мази, осторожно удаляли, соскабливая тупым скальпелем. Критерием излечения служило отсутствие в ложе опухоли бластоматозных клеток, что подтверждалось цитологическими исследованиями. Продолжительность терапии составила 20–30 дней. Для лечения пациентов с поверхностным типом БКРК, имеющих одиночные опухолевые очаги площадью до 3 см², требовалось 20 аппликаций мастью, более продолжительное лечение (до 30 аппликаций) проводили при множественных очагах, язвенном типе БКРК и при площади поражения более 3 см². У 22 больных эффект был неполным (из них 13 — с первично-множественным БКРК), поэтому после 2-недельного перерыва им был выполнен 2-й курс аппликаций глицифоновой мастью 30 % продолжительностью до 20 дней. После завершения экспозиции глицифоновой мази 30 % для ускорения репаративных процессов на дефект кожи (язву, эрозию), образовавшийся в результате разрушения опухоли, наносили 10 % метилурациловую мазь. По данным В.Р. Гильмутдиновой и соавт. (2002), непосредственный эффект от лечения глицифоновой мастью 30 % был достигнут у 79 из 80 пациентов. В 1 случае опухоль, локализованная на коже крыльев носа, ранее подвергалась двукратно хирургическому иссечению, затем — лучевой терапии. Во всех случаях она рецидивировала. В материале биопсии, проведенной до пластики образовавшегося

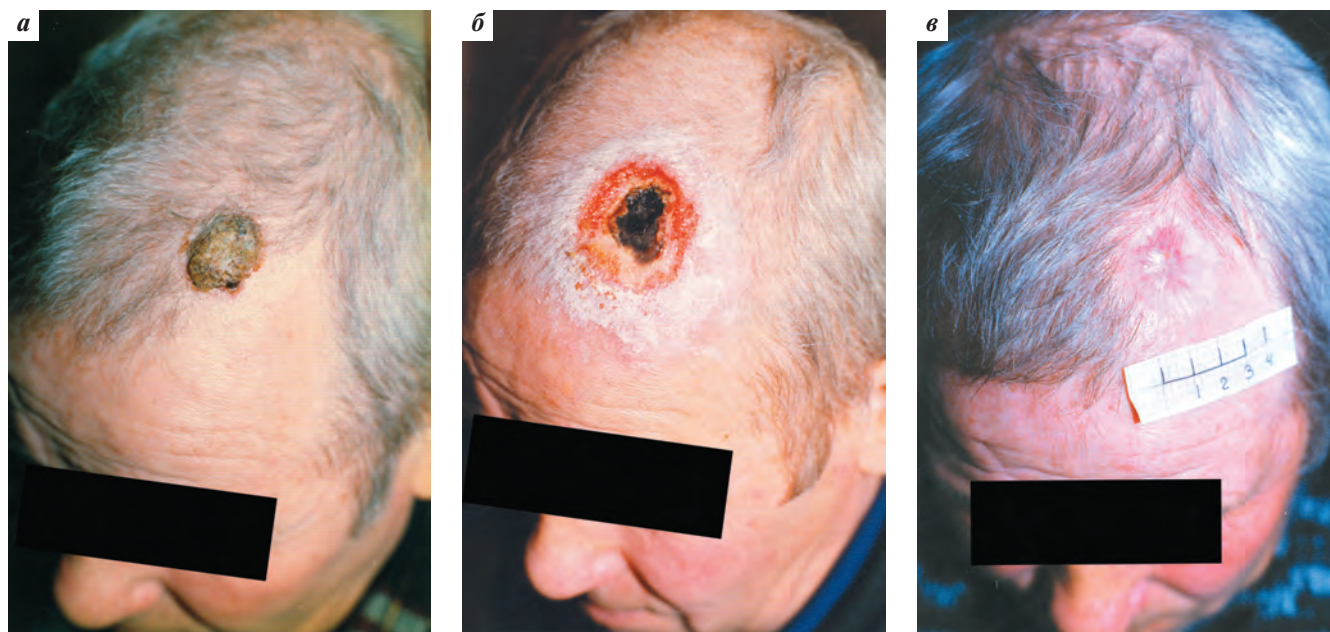


Рис. 1. Пациент А. Первичный БКРК волосистой части головы, опухолевидный тип: а — до лечения; б — в процессе лечения глицифоновой мастью 30 %; в — через 40 дней после завершения лечения

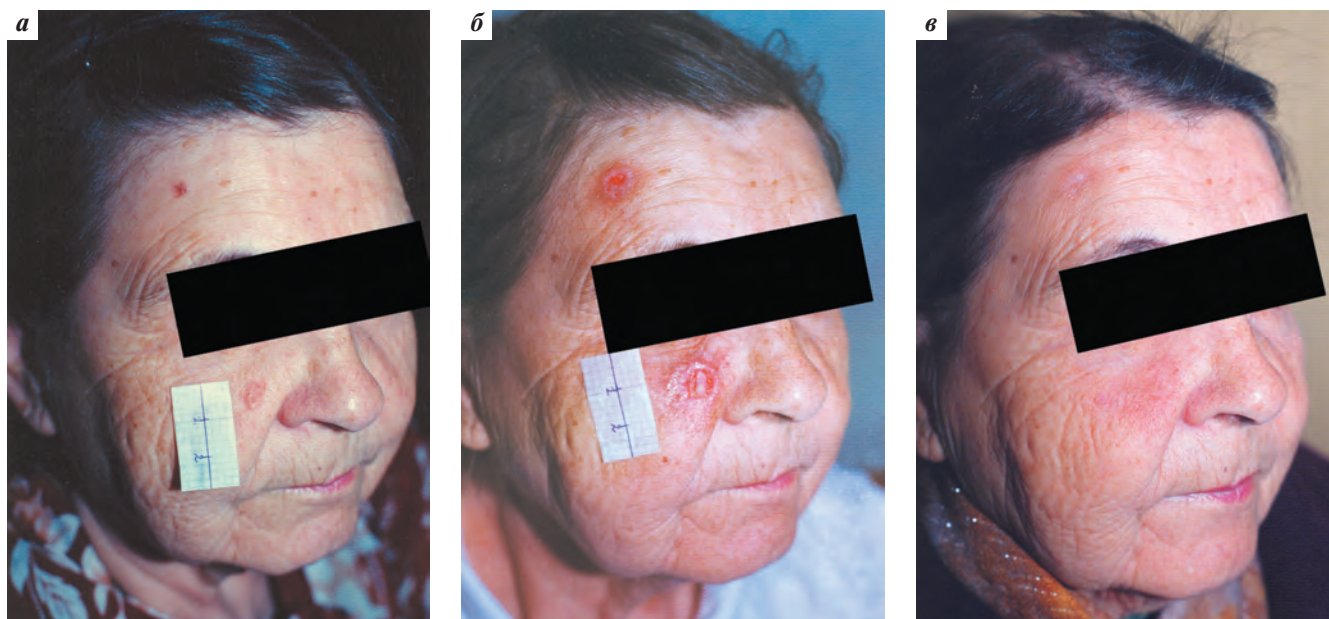


Рис. 2. Пациентка 3. Первично-множественный БКРК правой щеки и лба, смешанный тип: а – до лечения; б – в процессе лечения глицифоновой мазью 30 %; в – после завершения лечения

дефекта хряща и кожи после 21 аппликации глицифоновой мазью 30 %, обнаружены клетки БКРК.

Результаты лечения БКРК прослежены в течение 7 лет. Лечение глицифоновой мазью 30 % было эффективно в 89 % случаев как при первичных и первично-множественных опухолях (рис. 1, 2), так и при рецидивирующих образованиях (рис. 3, 4). Появление рецидива через 1–3 года после лечения глицифоновой мазью 30 % отмечено у 8 (10 %) больных (см. таблицу).

Все рецидивы, кроме 1 случая первично-множественного БКРК (имела место гиперчувствительность к препарату, и лечение было прекращено после 4 аппликаций мазью), возникли у пациентов с рецидивирующим типом БКРК после проведенной крио-, лучевой терапии и хирургического вмешательства. У 2 пациентов, имеющих первично-множественную форму БКРК, регистрировали рецидив по 1 очагу. Так, у 1 пациента с локализацией БКРК на спине общей

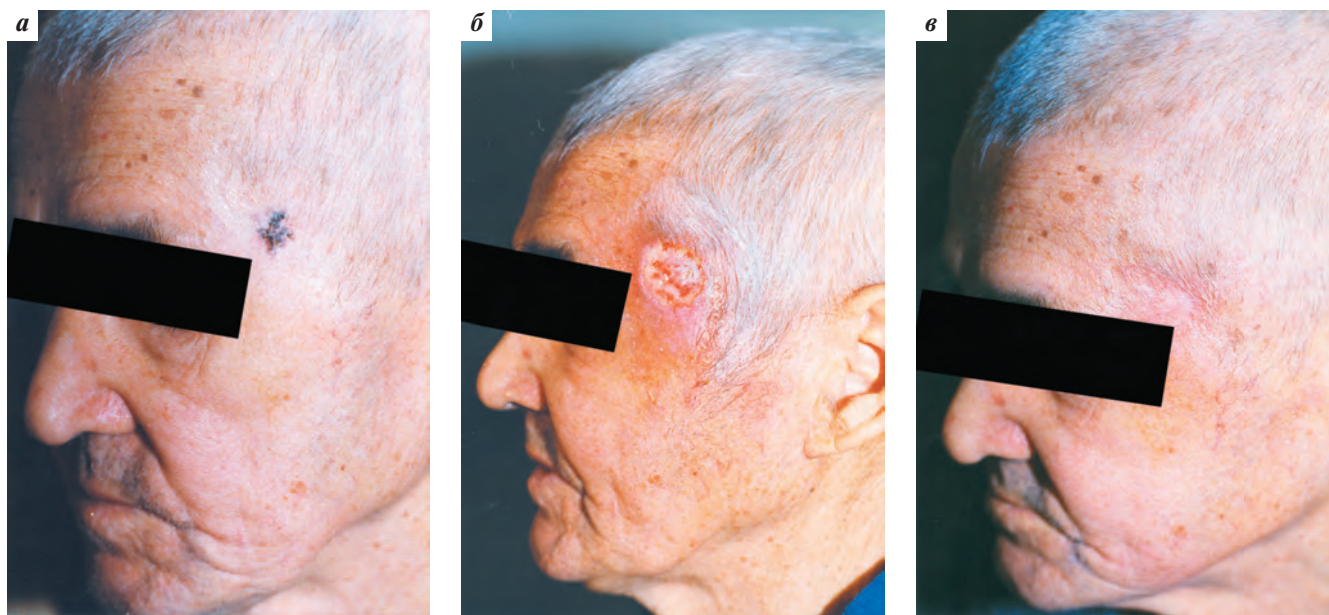


Рис. 3. Пациент Д. Рецидив БКРК височной части головы: а – до лечения; б – в процессе лечения глицифоновой мазью 30 %; в – после завершения лечения

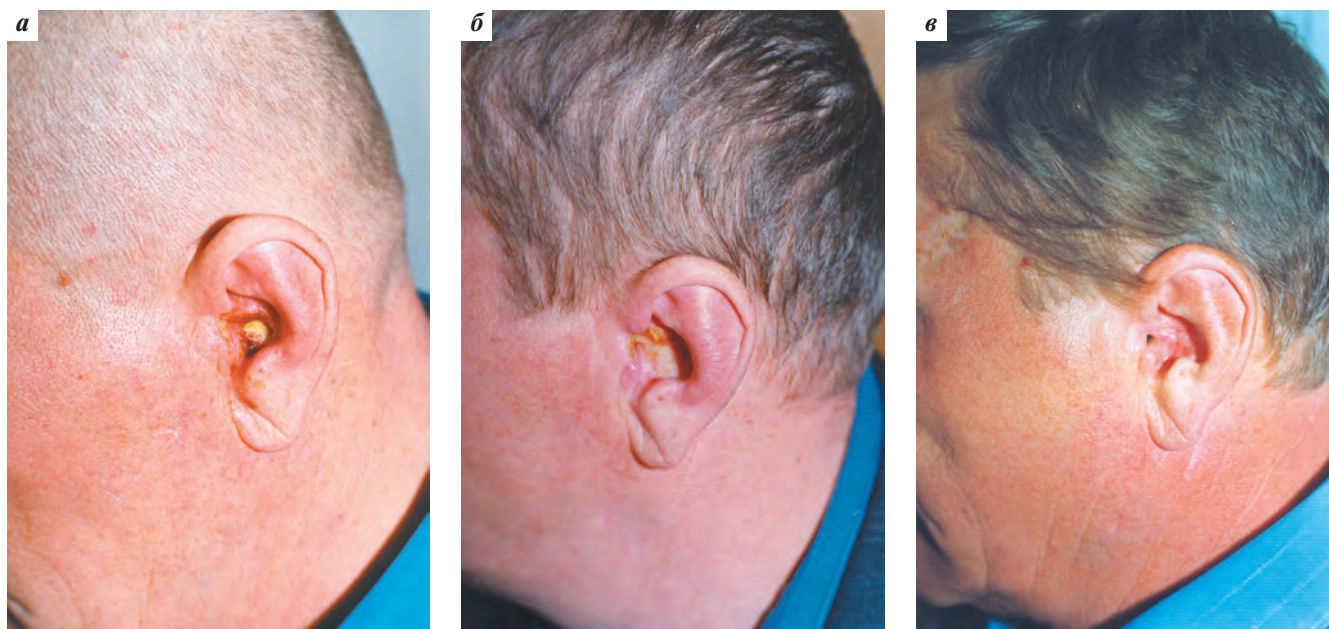


Рис. 4. Пациент Т. Рецидив БКРКшной раковины: а — до лечения; б — в процессе лечения глицифоновой мазью 30 %; в — после завершения лечения

Эффективность лечения глицифоновой мазью 30 % больных БКРК рецидивирующего характера

Рецидив	Число больных с рецидивами до лечения глицифоновой мазью, n (%)	Число больных с рецидивами после лечения глицифоновой мазью, n (% по отношению к исходному)
После 2 курсов лучевой терапии	7 (33,3)	2 (9,5)
После хирургического лечения	5 (23,8)	1 (4,8)
После криотерапии	4 (19,1)	1 (4,8)
После лазерной терапии	1 (4,8)	—
После комбинированного лечения	3 (14,3)	3 (14,3)
Всего	21 (100)	7 (33,3)

площадью 8 см² через год после лечения глицифоновой мазью 30 % рецидивировал 1 из 2 очагов, у другого — 1 из 8 на волосистой части головы. Этот очаг до применения глицифоновой мази 30 % являлся рецидивом после лучевого и хирургического лечения. У остальных 6 пациентов (у 3 с локализацией БКРК в наружном слуховом проходе, у 2 — в лобной и височной областях и у 1 — на коже крыльев носа с прорастанием в хрящевую и костную ткани, о чем свидетельствовала деформация этих тканей) регистрировали рецидивы, связанные с характером роста опухоли и, вероятно, со слабым проникновением препарата в плотные по структуре ткани.

Уменьшение времени экспозиции мази с 24 ч, предусмотренных инструкцией по применению глицифоновой мази 30 %, до 6 ч не ухудшало результатов лечения. Напротив, был отмечен хороший клинический эффект в этой группе пациентов (n = 26), доказа-

тельством чему служило отсутствие рецидивов. Таким образом, аппликации глицифоновой мази 30 % эффективны не только при первичных опухолях, но и при рецидивных.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что рецидивирование опухолевых очагов у пациентов с БКРК произошло в первые 3 года после проведенного лечения, что согласуется с данными литературы, указывающими, что наиболее часто рецидивы возникают в течение первых 0,5–3,0 года независимо от метода лечения.

Таким образом, анализ результатов лечения глицифоновой мазью 30 % больных с опухолями, носящими рецидивирующий характер, свидетельствует о том, что препарат эффективен даже при рецидивах после лучевой терапии, хирургического лечения, криотерапии, но не предупреждает рецидивы, возникшие после комбинированного лечения.

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

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М., 2013 [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Moscow, 2013. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г. Под ред. А.В. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. [The state of cancer care to the population in Russia in 2012. By eds.: A.V. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2013. (In Russ.)].
3. Гильмутдинова В.Р. Оптимизация методов применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2002. [Gil'mutdinova V.R. Optimization of methods of the glicifon ointment application for the treatment of the basal cell skin cancer. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Kazan', 2002. (In Russ.)].
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 1977. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 1977. (In Russ.)].
5. Студенцова И.А., Мокринская И.С., Романов В.И. и др. Препарат для лечения рака кожи и предраковых заболеваний кожи. Патент на изобретение № 2146927 от 27.03.2000. [Studentsova I.A., Mokrinskaya I.S., Romanov V.I. et al. Substance for the treatment of the skin cancer and pre-cancer diseases. Invention patent № 2146927 dated 27.03.2000. (In Russ.)].
6. Студенцова И.А., Романов В.И., Гараев Р.С. Опыт применения глицифоновой мази при раке и предраковых заболеваниях кожи. Вопросы онкологии 1999;45(4):448–9. [Studentsova I.A., Romanov V.I., Garayev R.S. Experience of application of the gliciphon ointment in cancer and pre-cancer skin diseases. Voprosy Onkologii = Oncology Issues 1999;45(4):448–9. (In Russ.)].
7. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2005. [Malignant neoplasms in Russia in 2003 (morbidity and mortality rate). By eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2005. (In Russ.)].
8. Atlas of cancer of skin. Ed. by Gunter Burg. 2000. P. 14.

Клинический опыт применения препарата лenvатиниб у пациентов с прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом

П.А. Исаев¹, Д.Ю. Семин¹, П.О. Румянцев², А.А. Ильин¹, В.В. Польшкин¹,
Т.А. Агабабян¹, С.В. Васильков¹, В.С. Медведев¹, Н.В. Желонкина¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249036, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Павел Анатольевич Исаев isaev@mrrc.obninsk.ru

Ни один из видов терапии, доступных в настоящее время для пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), рефрактерным к терапии радиоактивным йодом ¹³¹I (РАЙ), не является радикальным и не позволяет добиться полного выздоровления; в том числе это относится к традиционным схемам химиотерапии, увеличивающим токсичность лечения, но не способствующим улучшению клинического эффекта. С введением в клиническую практику мультикиназных ингибиторов удалось значительно повысить результаты лечения. В декабре 2015 г. в Российской Федерации был зарегистрирован препарат лenvатиниб для терапии больных с прогрессирующим радиоiod-резистентным ДРЩЖ. Применение данного препарата, по нашему мнению, сможет существенно улучшить результаты лечения таких пациентов и имеет потенциал изменить существующую клиническую практику. В статье приводится описание 5 клинических наблюдений неоперабельных больных ДРЩЖ, рефрактерных к терапии РАЙ, получавших лечение препаратом лenvатиниб в рамках международного рандомизированного клинического исследования III фазы SELECT. Диапазон терапевтических эффектов варьировал от полной регрессии опухоли до стабилизации.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, рефрактерный к терапии радиоактивным йодом, исследование SELECT, лenvатиниб

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-65-69

Clinical experience in using lenvatinib in patients with progressive, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer

P.A. Isaev¹, D.Yu. Semin¹, P.O. Rumyantsev², A.A. Il'in¹, V.V. Pol'skin¹,
T.A. Agababyan¹, S.V. Vasil'kov¹, V.S. Medvedev¹, N.V. Zhelonkina¹

¹A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center — Branch of National Medical Radiology Research Center at the Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russia;

²Endocrinology Research Center at the Ministry of Health of Russia; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia

None of the variants of therapy currently available for patients with differentiated thyroid cancer (DTC) refracted to therapy with radioactive iodine ¹³¹I (RAI) is not radical and does not allow to obtain full complete recovery including this is related to traditional chemotherapy regimens increasing toxicity of treatment contribute to improvement of the clinical effect. With the introduction of multikinase inhibitors into clinical practice made it possible to increase improve therapeutic outcomes. In December of 2015 in the Russian Federation was registered lenvatinib for therapy of patients with progressing DTC resistant to RAI therapy, which according to opinion may substantially improve the results of treatment of such patients and has a potential to change current clinical practice. The article deals with description of 5 clinical cases of inoperable patients with DTC refractory to RAI therapy receiving treatment with lenvatinib in the frameworks of the international randomized clinical trial phase III SELECT. The range of therapeutic effects varied from complete regression of the tumour to stabilization.

Key words: differentiated thyroid cancer, refractory to therapy with radioactive iodine, SELECT, lenvatinib

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является самой распространенной формой опухоли среди эндокринных злокачественных новообразований. Доля ДРЩЖ в структуре этой патологии

достигает 91,2 % [1]. Современные методы лечения ДРЩЖ предполагают комбинированный подход, включающий хирургическое вмешательство, терапию радиоактивным йодом ¹³¹I (РАЙ) и супрессивную гормональную терапию, поскольку на момент установления

диагноза признаки регионарного метастазирования определяются у 30–90 % пациентов. Наиболее часто поражаются лимфатические узлы VI шейного уровня и зоны Delphian (42,9 и 48,6 % случаев соответственно) [2]. Отдаленные метастазы при первичной диагностике обнаруживают менее чем в 5 % случаев. Однако рецидив заболевания возникает у 10–15 % пациентов, из них у 66 % — в первые 10 лет после первичной терапии [1]. Метастатический ДРЩЖ, который становится неоперабельным или резистентным к терапии РАЙ, характеризуется низкими показателями выживаемости. До недавнего времени для нерезектабельных очагов, которые не отвечали на РАЙ, дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) и симптоматическое лечение, рекомендовали системную лекарственную терапию доксорубицином в монорежиме или в комбинации с другими препаратами [3]. Однако низкий уровень клинической пользы на фоне высокой токсичности не позволяет рекомендовать данный метод в качестве предпочтительного для лечения пациентов с ДРЩЖ при развитии отдаленных метастазов.

Данные, полученные в рамках крупных международных исследований, позволили ввести в клиническую практику таргетные препараты, которые характеризуются противоопухолевой активностью в отношении потенциальных мишеней, играющих основную роль в канцерогенезе рака щитовидной железы (РЩЖ) — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и др. [4–9].

Ленватиниб — это мультитаргетный препарат, одновременно подавляющий тирозинкиназную активность рецепторов сразу нескольких факторов роста, задействованных в проангиогенных и онкогенных механизмах при раке щитовидной железы: VEGFR 1–3, FGFR 1–4, PDGFR α (α -рецептор тромбоцитарного фактора роста), а также активность рецепторов KIT и RET [10].

Таким образом, ленватиниб одновременно блокирует ангиогенные и онкогенные сигнальные пути, что приводит к выраженному и длительному подавлению процессов ангиогенеза и пролиферации в опухоли. Оценка эффективности и безопасности ленватиниба при прогрессирующем РАЙ-рефрактерном ДРЩЖ проводилась в рамках международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы SELECT (Study of (E7080) LEnvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid) [11]. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП) заболевания. Вторичные конечные точки включали частоту ответа, общую выживаемость (ОВ) и безопасность. Во время прогрессирования заболевания пациенты группы плацебо могли получать ленватиниб в открытом режиме. Рандомизацию проводили в соотношении 2:1. В группу терапии ленва-

тинибом был включен 261 больной. Ленватиниб назначали пациентам в стартовой дозе 24 мг/сут ($n = 261$). По результатам исследования SELECT ленватиниб продемонстрировал достоверное увеличение медианы ВБП: 18,3 мес в группе терапии ленватинибом и 3,6 мес в группе плацебо (отношение рисков (ОР) прогрессирования или смерти 0,21; 99 % доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,31; $p < 0,001$). Разница в ВБП составила 14,7 мес, что превосходит результаты, полученные в других плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с прогрессирующим РАЙ-рефрактерным ДРЩЖ, принимая во внимание то, что прямое сравнение исследований некорректно [4, 5, 7–9]. Частота объективного ответа в исследовании SELECT составила 64,8 % в группе терапии ленватинибом (4 полных и 165 частичных ответов) и 1,5 % в группе плацебо ($p < 0,001$) [11]. На момент первичного среза данных на уровне 22 мес наблюдения достоверных различий в ОВ в сравниваемых группах отмечено не было (ОР смерти 0,73; 95 % ДИ 0,50–1,07; $p = 0,10$): большинство пациентов, получавших плацебо, после прогрессирования заболевания были переведены на терапию ленватинибом. Основными побочными эффектами, ассоциированными с приемом препарата ленватиниб, в рамках данного исследования явились артериальная гипертензия (67,8 %), диарея (59,4 %), утомляемость или астения (59,0 %), понижение аппетита (50,2 %), снижение массы тела (46,4 %) и тошнота (41,0 %) [11].

Целью настоящей публикации является анализ собственного клинического опыта применения препарата ленватиниб у пациентов с прогрессирующим ДРЩЖ, полученного в рамках международного клинического плацебо-контролируемого исследования SELECT, результаты которого были опубликованы в журнале “New England Journal of Medicine” в феврале 2015 г. [11].

Материалы и методы

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании SELECT, соответствовали критериям включения, имели верифицированный диагноз прогрессирующего ДРЩЖ хотя бы с одним опухолевым очагом, поддающимся измерению при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), и зарегистрированным прогрессированием заболевания в течение последних 12 мес. Пациентам не были показаны радикальное оперативное вмешательство или ДЛТ. Во всех случаях была констатирована резистентность к терапии РАЙ. Оценку показателей безопасности осуществляли каждые 2 нед до 3-го цикла терапии, далее — каждые 28 дней. Она включала общий осмотр больного, определение артериального давления, электрокардиографию, развернутый и биохимический анализы крови, коагулограмму, определение уровней тиреотропного

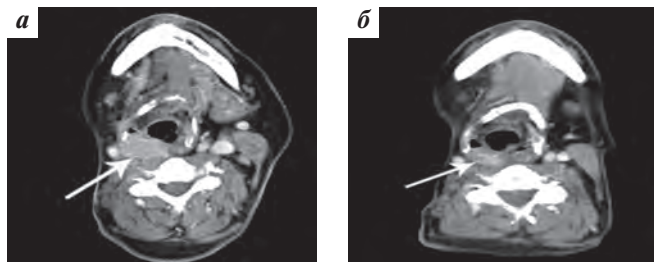


Рис. 1. МСКТ шеи больного К. (мягкотканый режим) до (а) и в процессе (б) таргетной терапии препаратом леватиниб 20 мг/сут

гормона и тиреоглобулина. Мониторинг нежелательных явлений проводили в соответствии с критериями NCI CTCAE v4.0. Оценку эффективности осуществляли каждые 56 дней. Интерпретацию результатов проводили по системе RECIST 1.1.

Результаты

Клинический случай 1

Больной К., 48 лет. Клинический диагноз: «РЩЖ $rT1N1bM1$ (pulm.)», установлен в декабре 2009 г. Цитологическое заключение: фолликулярный РЩЖ. В мае 2010 г. выполнены тиреоидэктомия, радикальная шейная лимфодиссекция. Гистологическое исследование: фолликулярный РЩЖ с тотальным замещением ткани железы, с прорастанием капсулы щитовидной железы (ЩЖ) в окружающие ткани с метастазами в регионарные лимфатические узлы. В 2010–2011 гг. проведено 4 курса РАЙ-терапии в суммарной очаговой дозе (СОД) 12 ГБк; выполнены селективная шейная диссекция, трахеостомия. При очередном обследовании в мае 2012 г. по данным МСКТ выявлен продолженный рост метастазов РЩЖ в ложе ЩЖ (рис. 1а), передне-верхнем средостении и легких, что было расценено как резистентность к проводимой терапии РАЙ.

Пациент полностью соответствовал критериям включения в исследование SELECT и с августа 2012 г. стал получать лечение в рамках данного протокола препаратом леватиниб в дозе 24 мг/сут. Сумма таргетных опухолевых очагов на момент включения составляла 48 мм. На фоне проводимой терапии в течение 36 мес редукция таргетных очагов составила 30 мм (62 %). Динамика изменения размеров таргетного очага на шее показана на рис. 1б. Из нежелательных явлений на фоне проводимой терапии были отмечены: гипотиреоз, тошнота, рвота, диарея, снижение массы тела, утомляемость, потребовавшие снижения дозы препарата до 20 мг/сут. Снижение суточной дозы позволило существенно уменьшить выраженность побочных явлений, что дало возможность продолжить терапию и контролировать болезнь в течение 3 лет. При этом снижение суточной дозы не повлияло на достижение выраженного эффекта терапии препаратом леватиниб в виде существенного уменьшения размеров таргетных очагов. После прогрессирования пациент был переведен на поддер-

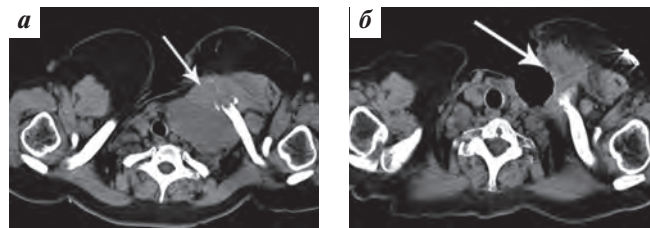


Рис. 2. МСКТ шеи больной Л. (мягкотканый режим) до (а) и в процессе (б) таргетной терапии препаратом леватиниб 24 мг/сут

живающую терапию, которую получает по настоящее время.

Клинический случай 2

Больная Л., 47 лет. Клинический диагноз: «Папиллярный РЩЖ $rT4N1bM1$ (mediast., pulm., bone)». Обратилась к эндокринологу с жалобами на чувство дискомфорта в проекции ЩЖ. При эхографическом исследовании выявлена узловатая патология ЩЖ. В онкодиспансере по месту жительства больной в июне 2006 г. выполнены тиреоидэктомия, селективная шейная диссекция. Гистологическое исследование: папиллярный РЩЖ с метастазами в регионарные лимфатические узлы. При очередном обследовании в августе 2007 г. выявлен продолженный рост метастазов папиллярного РЩЖ в лимфатические узлы шеи слева. В сентябре 2007 г. была проведена радикальная шейная диссекция. Гистологическое исследование: папиллярный РЩЖ фолликулярного строения, врастающий в стенку яремной вены, отдельно — комплексы папиллярного рака в жировой ткани. В октябре 2007 г. проведен курс ДЛТ на область шеи СОД 52 Гр. В феврале 2008 г. выполнен 1-й курс терапии РАЙ (3 ГБк). При сканировании всего тела выявлено накопление препарата на шее слева 37 %. В мае 2009 г. при МСКТ выявлены метастазы папиллярного РЩЖ в лимфатические узлы шеи слева и в левое легкое. В течение 2010–2012 гг. проведены 5 курсов терапии РАЙ (СОД 16 ГБк). В апреле 2012 г. в области послеоперационного рубца на шее и в левой надключичной области зарегистрирован продолженный рост опухоли. По данным МСКТ в августе 2012 г. на фоне терапии РАЙ выявлено прогрессирование: на шее в ложе удаленной ЩЖ определяется дополнительное мягкотканное образование, занимающее над- и подключичные области, распространяющееся в передне-верхнее средостение, на мягкие ткани передней грудной стенки,

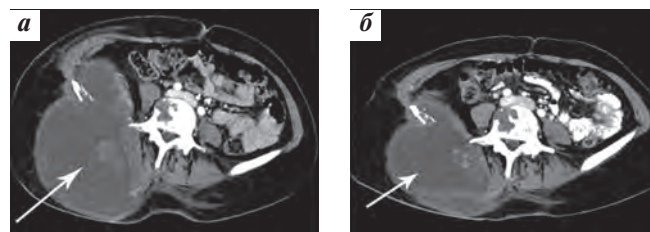


Рис. 3. МСКТ шеи больной Н. (мягкотканый режим) до (а) и в процессе (б) таргетной терапии препаратом леватиниб 24 мг/сут

разрушающее грудинный конец ключицы, размером 106 × 87 мм (рис. 2а); метастатическое поражение легких и лимфатического узла малой грудной мышцы слева. С августа 2012 г. пациентка была включена в клиническое исследование SELECT, в рамках которого получала леватииниб 24 мг/сут. Сумма таргетных очагов на момент включения составляла 206 мм. На фоне проводимой терапии в течение 10 мес редукция таргетных очагов составила 103 мм (50 %). На рис. 2б показана динамика полной регрессии таргетного очага на передней поверхности грудной клетки.

Клинический случай 3

Больная Н., 28 лет. Клинический диагноз: «Фолликулярный РЩЖ rT0N0M1 (bone)», установлен в июне 2010 г. Правая доля ЩЖ была замещена узлом размером 84 × 38 × 58 мм. Надключичные лимфатические узлы шеи справа были представлены конгломератом от 6 до 18 мм. Паравазально справа прослеживается цепочка метастатически измененных лимфатических узлов протяженностью до 28 мм. Выполнена пункционная биопсия, подтвержден диагноз РЩЖ. На серии МСКТ в июле 2011 г. выявлены метастазы в лимфатические узлы шеи и передне-верхнего средостения, в легкие, печень и кости скелета. С августа по сентябрь 2011 г. проведен курс ДЛТ на область шеи и верхнего средостения (СОД 50 Гр). В октябре 2011 г. были выполнены тиреоидэктомия, радикальная шейная диссекция. Гистологическое заключение: фолликулярный РЩЖ с метастазами в регионарные лимфатические узлы. В декабре 2011 г. был проведен курс терапии РАЙ (3 ГБк). При сканировании всего тела выявлено накопление препарата на шее слева 3 %. По данным серии МСКТ в марте 2012 г. регистрируется увеличение количества и размеров метастазов в кости скелета (рис. 3а). С апреля 2012 г. пациентка была включена в клиническое исследование SELECT, в рамках которого получала леватииниб в дозе 24 мг/сут. Сумма таргетных очагов на момент включения — 150 мм. Спустя 6 мес при контрольной МСКТ установлена стабилизация опухолевого процесса (рис. 3б). Общая продолжительность лечения 12 мес, получила 12 курсов терапии леватиинибом, переносимость удовлетворительная, в связи с чем снижения дозы препарата леватииниб и приостановки терапии не потребовалось.

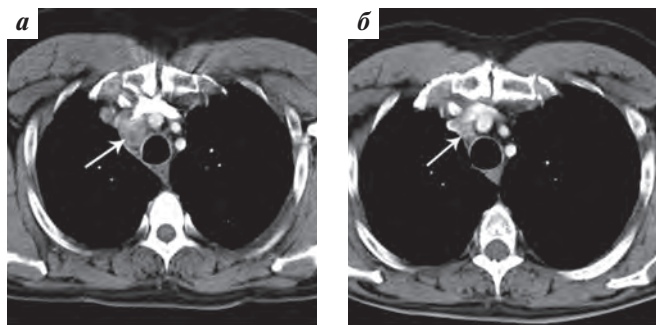


Рис. 4. МСКТ шеи больного 3. (мягкотканый режим) до (а) и в процессе (б) таргетной терапии препаратом леватииниб 24 мг/сут

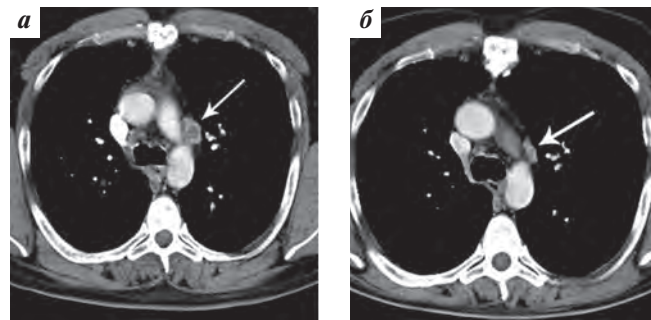


Рис. 5. МСКТ шеи больной М. (мягкотканый режим) до (а) и в процессе (б) таргетной терапии препаратом леватииниб 20 мг/сут

Клинический случай 4

Больной З., 38 лет. Клинический диагноз: «Папиллярный РЩЖ rT0N0M1 (mediast., pulm., hepat.)». В январе 2003 г. проведена пункционная биопсия. Цитологическое заключение: клетки РЩЖ. В феврале 2003 г. выполнены тиреоидэктомия, радикальная шейная диссекция. Гистологическое исследование: папиллярный РЩЖ, во всех регионарных лимфатических узлах метастазы папиллярного рака с полным замещением лимфоидной ткани опухолью. За 2007—2012 гг. были проведены 10 курсов терапии РАЙ (СОД 35 ГБк) и выполнены стернотомия, удаление клетчатки передне-верхнего средостения. На серии МСКТ от апреля 2012 г. по всем легочным полям обеих легких и в средостении определяются округлой формы, мягкотканой плотности объемные образования с четкими контурами (рис. 4а) размером от 0,3 до 3,0 см. С апреля 2012 г. пациент включен в клиническое исследование SELECT в группу леватииниба в дозе 24 мг/сут. Сумма таргетных очагов на момент включения — 65 мм. На рис. 4б показана динамика частичной регрессии таргетного очага в средостении. На фоне проводимой в течение 36 мес терапии редукция таргетных очагов составила 27 мм (41 %). На фоне проводимого лечения была установлена артериальная гипертензия, не потребовавшая снижения дозы препарата, но обусловившая назначение сопроводительной терапии. Таким образом, применение леватииниба у данного пациента привело к длительной безрецидивной выживаемости (36 мес) в сочетании с ответом в объеме частичной регрессии на фоне хорошей переносимости лечения.

Клинический случай 5

Больная М., 50 лет. Клинический диагноз: «Папиллярный РЩЖ rT4N1bM1 (mediast., pulm.)». Обратилась в клинику с жалобами на одышку в покое. Цитологическое заключение: клетки злокачественного новообразования. В ноябре 2007 г. была выполнена радикальная шейная диссекция. Гистологическое исследование: метастазы папиллярного РЩЖ в лимфатические узлы с тотальным замещением некоторых из них опухолью. В де-

кабре 2007 г. была проведена тиреоидэктомия. По итогам гистологического исследования установлен диагноз папиллярного РЩЖ. В 2008 г. проведен курс ДЛТ на ложе ЩЖ и зоны регионарного лимфооттока (СОД 50 Гр). В апреле 2012 г. при МСКТ шеи и грудной клетки выявлены метастазы в легкие, увеличены лимфатические узлы паравазально справа, в передне-верхнем средостении (до 15 мм). В июне 2012 г. проведен курс терапии РАЙ (СОД 4 ГБк). На серии МСКТ в июне 2012 г. в ложе ЩЖ определяется конгломерат максимальным диаметром 49 мм, в обоих легких и печени регистрируются множественные очаговые образования от 2 до 22 мм (рис. 5а). Заключение: прогрессирование опухолевого процесса. С июля 2012 г. пациентка включена в клиническое исследование SELECT, группа терапии лenvатинибом 24 мг/сут. Сумма таргетных очагов на момент включения — 87 мм. На рис. 5б показана динамика частичной регрессии таргетного очага в средостении. На фоне проводимой терапии в течение 5 мес редукция таргетных очагов составила 65 мм (75 %). В процессе лечения установлены нежелательные явления: гипотиреоз, тошнота, диарея, утомляемость, а также распад опухолевого конгломерата на шее, потребовавшие редукции дозы препарата до 20 мг/сут.

Заключение

Наш опыт использования препарата лenvатиниб у 5 пациентов с прогрессирующим ДРЩЖ, рефрактерным к терапии РАЙ, подтверждает выводы исследования SELECT. Лenvатиниб продемонстрировал высокую эффективность у всех больных. Кроме того, 2 наших пациента находились на терапии препаратом лenvатиниб без признаков прогрессирования заболевания более 35 мес. Объективный клинический эффект (сумма полной и частичной регрессии опухоли) зарегистрирован у 4 пациентов (размеры таргетных очагов уменьшились в интервале от 41 до 75 %), стабилизация процесса, которая длилась более 12 мес, — у 1 пациента. Случаев первичной резистентности к терапии препаратом лenvатиниб отмечено не было. Побочные эффекты являлись обратимыми и хорошо управляемыми благодаря возможности корректировать дозу препарата, назначению сопутствующей терапии и при необходимости — отсрочке в приеме лenvатиниба.

Наш положительный опыт, описанный в данной работе, говорит о том, что препарат лenvатиниб способен изменить текущую клиническую практику и повысить эффективность лечения пациентов с РАЙ-рефрактерным ДРЩЖ.

Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании Эйсай. Автор несет полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *Oncologist* 2010;15(2):146–56.
2. Isaacs J.D., McMullen T.P., Sudhu S.B. et al. Predictive value of the Delphian and level VI nodes in papillary thyroid cancer. *ANZ J Surg* 2010;80(11):834–8.
3. Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56(9):2155–60.
4. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28.
5. Carr L.L., Mankoff D.A., Goulart B.H. et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 2010;16(21):5260–8.
6. Bible K.C., Suman V.J., Molina J.R. et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010;11(10):962–72.
7. Locati L.D., Licitra L., Agate L. et al. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments. *Cancer* 2014;120(17):2694–703.
8. Hoftijzer H., Heemstra K.A., Morreau H. et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009;161(6):923–31.
9. Lebouilleux S., Bastholt L., Krause T. et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):897–905.
10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лenvима. Доступно по ссылке: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87756.htm. [Instructions for use of medicinal product for medical use Lenvima. Available at: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87756.htm. (In Russ.)].
11. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30.

Влияние некоторых факторов на процесс логопедической реабилитации голоса у пациентов с голосовыми протезами после ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием

Е.В. Косова, Т.А. Петрова

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

Контакты: Евгения Владимировна Косова e_kosova@bk.ru

Одним из важнейших направлений хирургических методов восстановления голоса после удаления гортани является трахеопищеводное шунтирование с эндопротезированием. Логопедические техники помощи ларингэктомизированным больным с голосовыми протезами могут успешно применяться в практике послеоперационной реабилитации.

Ключевые слова: ларингэктомия, голосовой протез, логопедическая реабилитация, восстановление голосовой функции

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-70-72

An influence of some factors on the logopedic rehabilitation of patients after laryngectomy with tracheoesophageal bypass and voice prosthesis

E. V. Kosova, T. A. Petrova

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

Tracheoesophageal bypass with endoprosthesis is one of the most important approaches for surgical ways of voice restoration after laryngectomy. Within after-surgery rehabilitation logopedic techniques may be practiced successfully for the patients undergone laryngectomy with tracheoesophageal bypass and voice prosthesis.

Key words: laryngectomy, voice prosthesis, logopedic rehabilitation, voice restoration

Введение

С момента своего появления метод трахеопищеводного шунтирования (ТПШ) и установки голосового протеза (одномоментно или отсроченно) стали стандартом для голосовой реабилитации больных после ларингэктомии.

Цель нашего исследования — выявление возможных проблем голосоведения у пациентов с голосовыми протезами и поиск путей их решения.

Материалы и методы

В исследование включены 105 пациентов, перенесших ларингэктомию с ТПШ и протезированием. В отделении опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н. Блохина были обследованы 76 (72 %) человек, в других клиниках г. Москвы — 29 (28 %).

Мы наблюдали больных в течение 3-летнего периода: с мая 2013 по май 2016 г. включительно. Всем пациентам были установлены голосовые протезы линейки Provox (Atos Medical, Швеция): одномоментно — у 83 (79 %) человек и отсроченно — у 22 (21 %).

Схема голосовой терапии включала следующие последовательные этапы:

- предоперационная консультация, в которой приняли участие хирург, логопед и пациент с голосовым протезом, хорошо овладевший голосом;
- после полного заживления и удаления назогастрального зонда (по истечении 14 дней) проводили 2–3 короткие сессии, в ходе которых «запускали» новый голос и обсуждали приемы гигиены голосового протеза, а также новый способ голосообразования; подбирали тепловлагообменные фильтры и трубки для трахеостомы;
- в последующие дни проводили сессии, направленные на увеличение продолжительности озвученного выдоха, плавности высказывания, а также стома-тренинг, направленный на улучшение координации своевременного перекрытия стомы;
- после выписки, в зависимости от успехов, пациентам назначалась консультация логопеда 1–2 раза в неделю.

Мы выделяем следующие проблемы голосоведения у пациентов с голосовыми протезами: на уровне стомы, в процессе поставки воздуха, на уровне голосового

протеза, источника голоса либо артикуляторной реализации высказывания. Рассмотрим более подробно возникающие сложности.

При перекрытии стомы для речи окклюзия должна быть полноценной, но в то же время необходимо умеренное давление пальцем на стому. При чрезмерном давлении происходит перекрытие тоннеля протеза, и прохождение воздуха сквозь протез невозможно. Важно обучить пациента делать это с минимальным усилием, достаточным для голосоведения. Стома-тренинг направлен на формирование автоматизма координации процессов вдоха и перекрытия стомы, выдоха и открытия стомы.

Для продуцирования хорошего голоса необходим равномерный свободный воздушный поток. Проблемы могут возникнуть как при отсутствии подачи воздуха либо недостаточной подаче, так и при чрезмерных его объеме и силе. Пациент торопится произнести фразу, в связи с чем происходит быстрый недостаточный захват воздуха перед каждым 2–3 словами. В результате небольшого количества воздуха достаточно для произнесения лишь очень короткой фразы с весьма большим напряжением.

Следует также обратить внимание на правильную расстановку пауз во время фонации, что особенно актуально на начальных этапах овладения голосом. Если вдох был достаточным, возможно успешное произнесение длинной фразы, например: «Буду читать очень интересную книгу». Важно, что во время речи с голосовым протезом эту фразу следует произносить как единый оречевленный выдох — слитно, без пауз, а именно: «Будучитаточеньинтереснуюкнигу». В том случае, если пациент совершает остановку в середине высказывания, давления оставшегося воздуха может не хватить для повторного открытия клапана, либо пациенту потребуется сильное напряжение, что ухудшит качество речи. Расстановка смысловых ударений с адекватной паузацией, осведомленность пациента о необходимости слитного произнесения позволяет решать эту проблему.

Для того чтобы оценить длительность фонации и помочь пациенту успешно распределять выдыхаемый воздух во время речи, мы предлагаем больному произвести счет, начиная с двух, так как в этом случае речевой поток начинается со взрывного звука (давление воздуха на клапан усиливается), что позволяет более успешно начать голосоведение. Эта проба позволяет пациенту понять, какое количество слов комфортно для произнесения на момент сессии, и оценить в дальнейшем, насколько удлинилась произносимая фраза.

Обучение дыхательным упражнениям позволяет уменьшить напряжение мышц шеи, улучшить дыхательную поддержку голоса, формировать слитность произнесения фразы у пациентов.

На уровне голосового протеза чаще всего мы сталкивались со следующими сложностями: неправильно подобранный размер и неадекватная гигиена. Так, слишком короткий протез приводит к сдавливанию тканей и последующему возникновению грануляции. Слишком длинный протез, перемещаясь в фистуле, создает поршневой эффект, что может привести к околопротезной протечке. Вследствие неадекватной гигиены происходит закупорка протеза и подача воздушной струи сквозь протез становится невозможной; кроме того, скопление остатков пищи, слизи, корочек способствует развитию патогенной флоры на теле протеза, что приводит к быстрому нарушению его целостности и необходимости частой его смены.

Поэтому пациентам необходимо подробно разъяснять необходимость чистки голосового протеза и обучать способам его очистки. В этих целях используется муляж трахеопищеводной стенки с фистулой и голосовым протезом, на котором пациент самостоятельно может воспользоваться щеткой (Provox Brush) и грушей (Provox Flush). Данные манипуляции существенно продлят срок службы протеза и создадут оптимальные условия для продуцирования голоса.

Остановимся на проблемах качества речи на уровне источника голоса (неоглотиса). Ими могут быть следующие:

- речь напряженная, сдавленная, осуществляемая с усилием, что нередко приводит к невозможности говорить в экстренной ситуации;
- «мягкий», слабый голос с придыханием (часто влажный и бурлящий);
- наличие изменений голоса в процессе лучевой терапии, которые, как правило, исчезают после стихания лучевых реакций.

Причинами сдавленного и тугого голоса на уровне неоглотки являются чрезмерное напряжение констрикторов глотки — фарингоспазм и гипертонус мышц. Если симптом фарингоспазма подтверждается, то в целях расслабления возможно «обкалывание» спазмированных мышц глотки 2 % раствором лидокаина либо необходимо выполнить миотомию. Снятие фарингоспазма решает проблему расслабления мышц во время речи и будет способствовать получению хорошего качества голоса. Для преодоления гипертонуса мы рекомендуем специальные приемы: расслабление мышц шейного отдела и плечевого пояса, начало речи на мягкой атаке с небольшими порциями воздуха, передний фокус артикуляции, смену направления давления при окклюзии стомы, массаж подбородочной области, поиск наиболее расслабленного положения тела во время фонации. В том случае, если наблюдается гипотонус мышц глотки, необходимо найти оптимальное для речи положение головы. Используется также давящая повязка на шею либо дополнительное надавливание.

Приведем пример из нашей практики.

В мае 2015 г. в отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей РОНЦ им. Н.Н. Блохина на консультацию был направлен пациент И., 65 лет, с жалобами на отсутствие звучной речи. 01.09.2014 больной перенес операцию: ларингэктомию с пластикой сегментом тощей кишки с односторонним фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи слева, тиреоидэктомию слева. Затем ему была выполнена пластика трахеостомы с отсроченным трахеопищеводным шунтированием и установкой голосового протеза Provox (23.05.2015). Самостоятельно больной мог извлечь лишь единичные звуки, испытывая при этом сильнейшее напряжение. Пациент проявлял тревогу и беспокойство, так как был лишен нормального общения. Мы определили, что причина отсутствия голоса — гипотонус мышц глотки. Сложность «включения» голоса в данном случае состояла в том, что было необходимо зафиксировать положение головы пациента без напряжения всего тела и совершить перекрывание трахеостомы с надавливанием на шею синхронно. Однако при надавливании больной чрезмерно напрягал мышцы шеи и плеч, что препятствовало получению голоса. Опора головы на жесткую поверхность (стену) сзади не решила проблему. Мы применили следующий маневр: затылок сидящего пациента был зафиксирован на плече логопеда в положении позади пациента. В этом случае у специалиста была возможность синхронно и плотно перекрыть трахеостому и производить длительное на-

давливание на область шеи. Пациент был расслаблен и сосредоточился на собственном дыхании и артикуляции. В результате впервые после операции данный больной услышал свой голос. Во время фонации он мог медленно поворачивать голову в стороны, — таким образом было найдено лучшее положение для хорошего громкого голоса.

На уровне продуцирования речи (уровень артикуляции) некоторые пациенты произносят звуки, усиленно артикулируя, что создает излишнее напряжение, и голос становится сдавленным. В то же время у других больных, напротив, артикуляция слишком вялая, недостаточная. Для нормализации артикуляционной моторики перед зеркалом выполняется комплекс упражнений для губ, щек, языка.

Необходимо отметить, что в начале сессии логопед и пациент выполняют движения сопряженно, затем отраженно, затем пациент самостоятельно отрабатывает упражнения, после чего переходят к произнесению слогов, цепочек слогов, коротких фраз и длинных предложений.

Выводы

Таким образом, результаты наших наблюдений позволяют сделать вывод о том, что логопедическая реабилитация позволяет успешно решать проблемы различного характера в процессе овладения голосом пациентами, перенесшими ларингэктомию с трахеопищеводным шунтированием и протезирование.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА / RECOMMENDED REFERENCES

1. Ольшанский В.О., Чиссов В.И., Решетов И.В. Ларингэктомию с трахеопищеводным шунтированием и протезированием при раке гортани. М., 2004. [Ol'shanskiy V.O., Chissov V.I., Reshetov I.V. Laryngectomy with tracheoesophageal bypass grafting and prosthetics for cancer of the larynx. Moscow, 2014. (In Russ.)].

2. Новожилова Е.Н. Восстановление голосовой и дыхательной функции у больных после ларингэктомии и ларингофарингэктомии по поводу рака. М., 2015. [Novozhilova E.N. The restoration of voice and respiratory function in patients after laryngectomy and laryngopharyngectomy in case of cancer. Moscow, 2015. (In Russ.)].

3. Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М. Восстановление голоса после ларингэктомии при помощи голосовых протезов. Российская оториноларингология 2002;1(1):81–2. [Kozhanov L.G., Sdvizhkov A.M. Restoration of voice after laryngectomy using voice prostheses. Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2002;1(1):81–2. (In Russ.)].

Профессору Рубену Ильичу Азизяну – 55 лет

Рубен Ильич Азизян родился 3 июня 1961 г. в семье врачей. После окончания в 1984 г. Ереванского медицинского института он прошел учебу в клинической ординатуре на кафедре оториноларингологии Центрального института усовершенствования врачей (ныне – Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России). По окончании аспирантуры в 1989 г. Рубен Ильич защитил кандидатскую диссертацию на тему «Доброкачественные опухоли и опухолеподобные новообразования наружного уха» и, вернувшись в Армению, работал врачом в отделении ЛОР-онкологии НИИ рентгенологии и онкологии Минздрава Армянской ССР (г. Ереван).

В 1994 г. Рубен Ильич поступил в докторантуру РОНЦ им. Н.Н. Блохина (отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей) и в 1997 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Комбинированные реконструктивные операции при опухолях головы и шеи». Пройдя отличную школу под руководством проф. В.С. Пого-



сова, проф. Г.В. Фалилеева, проф. Е.Г. Матякина, Рубен Ильич продолжил достойно трудиться в одном из сложных направлений клинической онкологии. С 1998 г. он работает ведущим научным сотрудником отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей, преподает на кафедре госпитальной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в должности профессора. В 2007 г. Р.И. Азизяну было присвоено звание профессора, а в 2009 г. он был избран иностранным членом Академии наук Армении. В настоящее время Рубен Ильич исполняет обязанности заведующего отделением черепно-челюстно-лицевой об-

ласти РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Р.И. Азизян является автором 90 научных работ, соавтором книги «Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи», автором монографий, 6 учебных пособий и 4 патентов. Под его руководством защищено 5 кандидатских и 1 докторская диссертация. Профессор Р.И. Азизян является членом Правления Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, членом редакционной коллегии журнала «Опухоли головы и шеи».

Применяя свой педагогический опыт, большой научный и практический потенциал, профессор Р.И. Азизян активно помогает становлению молодых специалистов. Он встречает свое 55-летие на подъеме творческих сил, и мы желаем ему здоровья и новых достижений в научной и клинической работе!

*Правление Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи,
редакция журнала
«Опухоли головы и шеи»*

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

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

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

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

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

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

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

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

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

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.)**. Объем резюме – не более 2000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 3 до 10.

4. Иллюстративный материал:

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

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

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

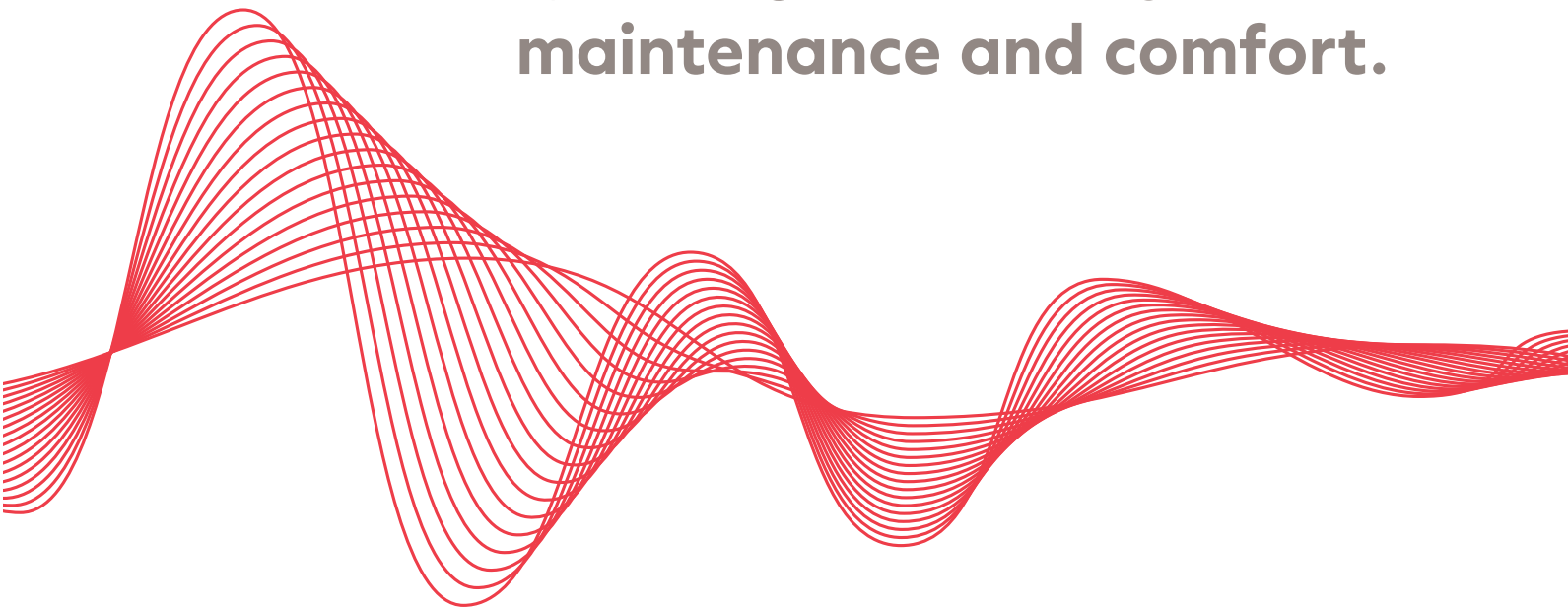
Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

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

PROVOX[®] Vega[™]



A voice prosthesis designed for good voice quality, low speaking effort, **easy device maintenance and comfort.**



Atos

Atos Medical **Your voice**

At Atos Medical, we are committed to giving a voice to people who breathe through a stoma, with design solutions and technologies built on decades of experience and deep understanding of our users.
www.atosmedical.com



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

