

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕЙ

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

HEAD AND NECK TUMORS

В НОМЕРЕ:

*Эндоларингеальные лазерные
резекции гортани*

*Анализ результатов лечения
больных со злокачественными
опухолями слюнных желез*

*Параганглиома гортани.
Описание клинического
наблюдения*

3

2016

ТОМ 6

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

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

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

*Редактор Т.Л. Кузьмичева
Корректор О.С. Капполь
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова*

*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.

3

ТОМ 6
'16

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

Опухоли головы и шеи.
2016. Том 6. № 3. 1—70

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

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

Бровкина Алевтина Федоровна, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии и курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии ФГБОУ ДПО 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 им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

Пустьинский 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 Лхамцэренович, 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 ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России на базе НИИ детской онкологии и гематологии, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Унгиадзе Гурам Вахтаганович, 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 ГУ «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. Колосийченко» 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)

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

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

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



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

Editorial Office:

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

Articles should be sent

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

Editor: T.Z. Kuzmichova
Proofreader: O.S. Kappol'
Designer: E.V. Stepanova
Maker-up: E.V. Stepanova

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.

3

VOL. 6
'16

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

Opukholi Golovy i Shei.
2016. Vol. 6. No 3. 1–70

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

Printed at the Mediacolor
LLC

2000 copies.

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nikitin Aleksander A., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Maxillofacial Surgery of M. Ph. 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, Ruscco u IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

Alymov Yuriy V. (Moscow, Russia)

Содержание

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

А.Р. Геворков, А.В. Бойко, Л.В. Болотина, С.В. Шашков

Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области 12

В.З. Доброхотова, А.Ф. Бацев, Т.С. Бельшева

Опыт применения препарата Курадерм в лечении базально-клеточного рака кожи головы и шеи 22

*О.И. Кит, Е.М. Францияни, Э.Е. Росторгуев, И.В. Балязин-Парфенов,
Н.Д. Черярина, Л.С. Козлова, Ю.А. Погорелова*

Некоторые факторы роста в тканях новообразований головного мозга различной гистологической структуры 27

А.М. Мудунов, М.В. Болотин

Эндоларингеальные лазерные резекции гортани 34

А.А. Яровой, О.В. Голубева, С.С. Клеянкина, В.А. Яровая

Результаты хирургического и лучевого лечения меланомы конъюнктивы. 38

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*В.Т. Вайрадян, А.М. Мудунов, В.Д. Ермилова, Р.И. Азизян,
И.А. Задеренко, С.Б. Алиева, Е.Л. Дронова 30*

Анализ результатов лечения больных со злокачественными опухолями слюнных желез 42

*А.В. Голанов, А.Х. Бекяшев, О.Н. Древаль, С.М. Банов,
С.Р. Ильялов, Е.Р. Ветлова, Н.А. Антипина, А.А. Дургарян, А.А. Погосова*

Рак почки с метастазами в головной мозг. Факторы прогноза и результаты лечения. 53

*З.А. Раджабова, Е.В. Левченко, И.В. Дунаевский, Л.В. Горохов, М.А. Котов, Н.В. Хандогин,
Д.А. Ракитина, Р.А. Нажмудинов, М. М. Гиршович, Е.И. Тюряева, Е.В. Ткаченко, О.И. Пономарева*

Анализ результатов комбинированного лечения пациентов с верифицированным раком шейного отдела пищевода и гортаноглотки с применением хирургического лечения с одномоментной пластикой дефекта 61

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Л. А. Иванова, И.В. Король, Н. В. Мамян, В. В. Вартеванян,
М. И. Богрова, З.Л. Хугаева, А.А. Золотарева, Е.А. Кокова*

Гиперкальциемический криз вследствие передозировки витамина D. Клинический случай 64

Р.А. Хасанов, Р.И. Азизян, Г.В. Унгиадзе, С.Д. Бежанова, А.И. Павловская

Параганглиома гортани. Описание клинического наблюдения 67

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

A.R. Gevorkov, A.V. Boyko, L.V. Bolotina, S.V. Shashkov

Basic principles of managing radiation and drug induced mucositis and dermatitis for oropharyngeal squamous cell carcinoma 12

V.Z. Dobrokhotova, A.F. Batsev, T.S. Belysheva

The use of Kuraderm drug in the treatment of basal cell carcinoma of the head and neck 22

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, E.E. Rostorguev, I.V. Balyazin-Parfenov, N.D. Cheryarina, L.S. Kozlova, Yu.A. Pogorelova

Some growth factors in neoplastic tissues of brain tumors of different histological structure. 27

A.M. Mudunov, M.V. Bolotin

Endolaryngeal laser resection of larynx 34

A.A. Yarovoy, O.V. Golubeva, S.S. Kleyankina, V.A. Yarovaya 26

Results of surgical and radiation treatment of conjunctival melanoma 38

ORIGINAL REPORT

V.T. Vayradyan, A.M. Mudunov, V.D. Ermilova, R.I. Azizyan, I.A. Zaderenko, S.B. Aliyeva, E.L. Dronova

Analysis of the results of treatment of patients with malignant tumors of the salivary glands. 42

A.V. Golanov, A.H. Bekyashev, O.N. Dreval, S.M. Banov, S.R. Ilyalov, E.R. Vetlova, N.A. Antipina, A.A. Durgaryan, A.A. Pogosova

Renal carcinoma with brain metastases. Prognostic factors and treatment outcomes 53

Z.A. Radzhabova, E.V. Levchenko, I.V. Dunaevsky, L.V. Gorohov, M.A. Kotov, N.V. Handogin, D.A. Rakitina, R.A. Nazhmudinov, M.M. Girshovich, E.I. Tjurjaeva, E.V. Tkachenko, O.I. Ponomareva

Analysis results of combined treatment of patients with verified cancer of the cervical esophagus and hypopharynx with the application of surgical treatment with one-stage defect's plastic 61

CASE REPORT

L.A. Ivanova, I.V. Korol, N.V. Mamyran, V.V. Vartevanyan, M.I. Bogrova, Z.L. Hugaeva, A.A. Zolotareva, E.A. Kokova

Hypercalcemic crisis. Clinical case 64

R.A. Khasanov, R.I. Azizyan, G.V. Ungiadze, S.D. Bezhanova, A.I. Pavlovskaya

Laryngeal paraganglioma: clinical case presentation 67

Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орфарингеальной области

А. Р. Геворков, А. В. Бойко, Л. В. Болотина, С. В. Шашков

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

Контакты: Артем Рубенович Геворков torsurg@mail.ru

В работе освещены основные вопросы переносимости лучевого лечения с модификацией пациентов с плоскоклеточным орфарингеальным раком. Представлен спектр побочных эффектов и затронуты ключевые вопросы терапии сопровождения. Отдельно изложены подходы к ведению больных с лучевым мукозитом и дерматитом.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, опухоли головы и шеи, лучевая терапия, лучевой мукозит, лучевой дерматит, химиолучевая терапия, таргетная модификация, цетуксимаб, качество жизни, сопроводительная терапия

DOI: 10.17 650 / 2222-1468-2016-6-3-12-21

Basic principles of managing radiation and drug induced mucositis and dermatitis for oropharyngeal squamous cell carcinoma

A. R. Gevorgov, A. V. Boyko, L. V. Bolotina, S. V. Shashkov

P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center at the Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Passage, Moscow, 125284, Russia

The work illustrates main issues of the radial treatment acceptability with the modification of patients with the squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area. The spectrum of side effects is given and key issues of the accompanying therapy are concerned. Separately are given approaches to the treatment of patients with radial mucositis and dermatitis.

Key words: squamous cell carcinoma, head and neck tumors, radiotherapy, radiation mucositis, radiation dermatitis, chemoradiotherapy, target modification, Cetuximab, quality of life, supportive treatment

Введение

Опухоли головы и шеи представляют собой значительную группу злокачественных новообразований, характеризующуюся прогрессирующим ростом заболеваемости. Согласно опубликованным в 2015 г. сводным данным группы Global Burden of Disease Cancer Collaboration в мире за 2013 г. было зарегистрировано более 600 тыс. новых случаев заболевания раком головы и шеи, в то время как смертность только при поражении полости рта и глотки превысила 250 тыс. человек [1]. По информации тех же исследователей в группе риска все возрастные группы, в том числе от рака орфарингеальной области страдают молодые социально активные люди. Наиболее частой морфологической формой является плоскоклеточный рак, составляющий более 90 % всех опухолей головы и шеи [2, 3]. В России за последние 5 лет также наблюдаются тенденции к росту заболеваемости новообразованиями полости рта и глотки – с 23,1 до 26 и с 10,1 до 11,5 на 100 тыс. соответ-

венно [4]. Причем на 2015 г. у 60,7 % из 8184 больных с опухолями полости рта и у 80,6 % из 4940 пациентов с поражением глотки первично выявлены III–IV стадии процесса. Это, в свою очередь, привело к 32,6 и 40,7 % смертности уже на первом году с момента постановки диагноза. Таким образом, плоскоклеточный рак орфарингеальной области – агрессивное заболевание, которое часто диагностируется на поздних стадиях и требует применения передовых методов лечения.

При лечении опухолей головы и шеи требуется мультидисциплинарный подход с привлечением хирургов, лучевых и химиотерапевтов. Высокая летальность при плоскоклеточном раке головы и шеи обусловлена не только редкостью выявления болезни на ранних стадиях, но и недостаточным использованием наиболее эффективных комбинированных и комплексных методов лечения. По данным за 2015 г. 55–65 % больных первичным орфарингеальным раком получили комбинированное либо комплексное лечение, в том

числе химиолучевая терапия была проведена 15 % пациентов [4].

Комбинация ионизирующего излучения с лекарственной радиомодификацией на сегодняшний день считается стандартом лечения местно-распространенных опухолей головы и шеи, поскольку позволяет обеспечить хорошие показатели локорегионарного контроля, общей и безрецидивной выживаемости пациентов [5, 6]. Кроме того, не уступая хирургическому методу в эффективности, лучевой метод является по сравнению с ним функционально и косметически щадящим. При значительной распространенности опухолевого процесса облучение применяется как один из ключевых этапов комбинированного и комплексного лечения [7]. Следует отметить роль лучевой терапии (ЛТ) в лечении рецидивов опухолей головы и шеи, а также как паллиативной меры помощи.

Эффективность ЛТ обусловлена радиочувствительностью опухолей орофарингеальной зоны, внедрением технологий точного подведения ионизирующего излучения (3D конформная ЛТ, ЛТ с модулированной интенсивностью и др.), а также применением новых способов радиомодификации. Преимущество комбинации ионизирующего излучения с лекарственной радиомодификацией было достоверно показано за последние 15 лет в ряде крупных рандомизированных исследований [8]. Проведенные метаанализы выявили 8 % абсолютный прирост эффективности облучения в сочетании с радиомодификацией, преимущественно у больных не старше 70 лет [9, 10]. В печати широко представлен опыт применения в радиомодификации производных платины, 5-фторурацила и таксанов [11–14]. Один из способов успешного расширения терапевтического интервала – это селективное повышение радиочувствительности опухоли за счет использования в качестве модификатора таргетного препарата цетуксимаб [15, 16].

Выбор метода лечения должен учитывать как его эффективность, так и возможные осложнения. Эволюция современных консервативных методов лечения, таких как лучевая и лекарственная терапия, позволяет значительно улучшить их непосредственный противоопухолевый эффект, однако сопровождается повышением риска осложнений, приводящих к снижению качества жизни пациентов, а иногда к глубокой инвалидности и даже смерти [17–20]. В свете сказанного особую роль играет адекватный выбор алгоритма ведения больного с оценкой потенциальных рисков и индивидуальным подбором терапии сопровождения, позволяющей не только успешно провести лечение в полном объеме, но и обеспечить реабилитацию и сохранение качества жизни пациента.

Следует отметить, что возможность успешного проведения противоопухолевого лечения во многом зависит от исходного состояния пациента (рис. 1). Так, к факторам риска раннего возникновения и развития тяжелых побочных эффектов можно отнести истощение и тяжелое психологическое состояние больного, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, травмы слизистых полости рта и глотки, наличие кариозных зубов, выраженный болевой синдром, курение и прием алкоголя [21–24]. Исключение влияния этих факторов настолько важно, что участие профильных специалистов в составе мультидисциплинарной команды и объем сопроводительной терапии указывается в рекомендациях как обязательные для успешного лечения опухолей головы и шеи [25]. Другую группу факторов высокого риска возникновения побочных эффектов формируют характеристики опухолевого процесса. Локализация в полости рта и глотке, а также значительное местное распространение злокачественного новообразования позволяют говорить о высокой вероятности выраженного проявления побочных эффектов химиолучевой терапии [26, 27]. Третья группа факторов



Рис. 1. Риск возникновения побочных эффектов

объединяет параметры противоопухолевого лечения. Следует ожидать появления выраженных побочных эффектов при подведении высоких суммарных доз ионизирующего излучения (суммарная очаговая доза (СОД) более 50 Гр), применении нетрадиционных режимов фракционирования с интенсивным подведением доз, одновременном химиолучевом лечении, предшествующей индукционной химиотерапии, большом объеме облучаемых тканей [22, 24, 27].

Таким образом, предварительная подготовка пациентов к лечению, а также своевременный индивидуальный подбор терапии сопровождения с учетом соматического состояния больных и объема планируемого противоопухолевого воздействия являются обязательными для успешного излечения и сохранения качества жизни пациентов.

Побочные эффекты лучевой терапии с лекарственной модификацией

Поскольку ЛТ является локальным методом, побочные эффекты при лечении опухолей головы и шеи, за исключением общей слабости, также носят местный характер и ограничиваются облучаемой областью. Важнейшее условие успешной ЛТ — сохранение жизнеспособности нормальных тканей, находящихся в зоне облучения. Современные методы лучевого лечения направлены на снижение лучевых реакций и повреждений. Между тем воздействие ионизирующего излучения на окружающие здоровые ткани исключить полностью не удастся [28–31]. В результате ЛТ может приводить к местным побочным эффектам облучения, выраженность которых в первую очередь зависит от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения. К немаловажным факторам относятся объем облучаемых тканей и распределение доз в этом объеме, а также методика фракционирования и сроки проведения лучевого лечения. Ранняя частота лучевых повреждений у больных раком орофарингеальной зоны варьировала от 4,5 до 60 %, при этом наиболее тяжелые осложнения в виде остеорадионекроза диагностировали у 7–22 % больных [28]. В настоящее время частота развития местных лучевых повреждений составляет около 15 % [32, 33].

Местные лучевые побочные эффекты подразделяют на ранние, наступающие в процессе ЛТ или в ближайшие 3 мес после нее, и поздние, возникающие после этого срока. Такое ограничение установлено в соответствии с тем, что это крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток. Поздними считают местные лучевые повреждения, развившиеся после указанного срока, часто через много лет. Подразделение на ранние и поздние важно в связи с различиями в патогенезе и методах лечения. При ранних лучевых реакциях основную роль наряду с повреждением генетического аппарата играют функциональные расстройства, такие как нарушение кровообращения. Поздние луче-

вые поражения обусловлены морфологическими повреждениями кровеносных и лимфатических сосудов. Прямую связь между клиническим проявлением ранних и развитием поздних лучевых повреждений удастся установить не всегда, однако непосредственная патогенетическая связь между ними точно существует [19, 20, 26, 28, 34].

Местные побочные эффекты могут проявляться в виде лучевых реакций и лучевых повреждений. Лучевые реакции обратимы и со временем купируются самостоятельно. Лучевые повреждения являются необратимыми патологическими процессами с морфологическими и функциональными нарушениями. Небольшое превышение толерантной дозы проявляется в нарушении процессов регенерации и замещении области повреждений соединительной тканью с развитием склеротических процессов. В случае значительного превышения толерантности облучаемых тканей развивается лучевой некроз, приобретающий со временем хронический характер. В отличие от ранних лучевых реакций при лучевых повреждениях необходимо проведение длительного специального лечения. Хотя основной причиной выраженных лучевых изменений рассматривают применение высоких доз ионизирующего излучения, превышающих толерантность нормальных тканей, в некоторых случаях возможна повышенная чувствительность организма к облучению [28, 34]. Общей особенностью местных лучевых побочных эффектов является наличие скрытого периода между облучением и появлением первых клинических проявлений. Чем больше доза ионизирующего излучения, тем короче этот период. Важная особенность местных лучевых повреждений — прогрессирование морфологических изменений с нарастанием клинических признаков, приобретающих хронический характер.

Наиболее распространенный побочный эффект, возникающий в ходе ЛТ у больных орофарингеальным раком, — лучевой мукозит (эпителиит), возникающий более чем у 60 % пациентов при проведении стандартного режима фракционирования и практически у 100 % больных при нетрадиционных режимах или химиолучевой терапии [22, 23, 35]. Зарубежные радиотерапевты отмечают, что более чем в 40 % при проведении облучения с лекарственной модификацией развиваются побочные эффекты тяжелой степени [5, 7, 17–19, 27]. В отечественных работах частота тяжелых лучевых повреждений, как правило, не превышает 10–20 % [37–39]. Другим частым побочным эффектом облучения остается дерматит в области воздействия ионизирующего излучения, возникающий в той или иной степени более чем у 90 % больных [40–42]. Эту проблему считают не менее актуальной и отечественные специалисты [43, 44]. Мукозит и дерматит играют ключевую роль в переносимости ЛТ плоскоклеточного рака головы и шеи, а также значительно влияют на качество

жизни больных в процессе лечения и после его завершения. Необходимо отметить, что спектр ранних побочных эффектов значительно шире и также включает ксеростомию, накопление вязкого секрета, дисгезию, дисфагию, одинофагию, алопецию в области облучения, осиплость, присоединение вторичной инфекции в области облучения или в результате аспирации. Позже в зависимости от области облучения и лучевой нагрузки на здоровые ткани может наблюдаться ксеростомия, дисгезия, дисфагия, повышенный риск аспирации, дисфункция щитовидной железы, тризм, остеонекроз, кариес, трофические язвы слизистой оболочки и кожи, лимфостаз, катаракта, снижение слуха, стриктура пищевода [45, 46]. Побочные эффекты во многом взаимосвязаны патогенетически и провоцируют друг друга, причем неадекватное ведение пациента с ранними лучевыми реакциями может приводить к поздним лучевым повреждениям [47–50].

Одним из наиболее распространенных способов повышения эффективности лучевого лечения — использование лекарственных препаратов. Отрицательной стороной применения химиопрепаратов в сочетании с ЛТ считается потенцирование не только противоопухолевого, но и токсических эффектов облучения [8, 51]. Важно отметить, что достоверно показано значительное потенцирование как ранних лучевых реакций, в том числе мукозита и дерматита, так и поздних лучевых осложнений [52–54]. Следует учитывать побочные эффекты самой химиотерапии, профиль которых зависит от схемы лечения. Чаще всего речь идет о тошноте и рвоте, снижении аппетита, общей слабости, нефро-, гепато-, кардио-, ото- и гематологической токсичности, стоматите и других поражениях желудочно-кишечного тракта, алопеции, дисбиозе [6, 8, 51, 55]. При комбинации лучевой и химиотерапии следует быть готовым к суммации побочных эффектов этих методов и учитывать риски, как при планировании, так и при проведении лечения со своевременной коррекцией терапии сопровождения.

В последние годы успешно применяется селективное повышение радиочувствительности опухоли путем таргетной модификации цетуксимабом. Важно отметить, что согласно мировому клиническому опыту применение цетуксимаба в комбинации с ЛТ приводит к увеличению выживаемости, не сказывается на степени тяжести и длительности проявлений лучевого эпителиита и дисфагии и не снижает качество жизни больных [15, 56, 57]. Особенностью переносимости лечения является пространственное наложение характерных для ингибиторов EGFR дерматологических реакций на коже головы и шеи на лучевой дерматит в области облучения [7, 15, 24, 40, 41]. На сегодняшний день разработаны и внедрены практические рекомендации по ведению больных с кожными побочными эффектами таргетной терапии (акнеподобная сыпь, сухость и кожный зуд), которые частично совпада-

ют с общими рекомендациями по ведению лучевого дерматита [55]. При этом, как выяснилось в последнее время, существует ряд патофизиологических и клинических особенностей течения лучевого дерматита на фоне таргетной терапии, которые позволяют говорить об отдельной форме — биолучевом дерматите [41, 42]. Изученные различия нашли отражение в отдельных рекомендациях по ведению пациентов с биолучевым дерматитом [41, 58, 59]. Во многом независимый характер побочных эффектов лучевой и таргетной терапии без их взаимного потенцирования, наряду с отсутствием характерных для химиопрепаратов токсических нагрузок, делает биолучевую терапию достаточно привлекательной как с точки зрения переносимости лечения, так и сохранения качества жизни больных. В то же время, поскольку цетуксимаб и химиопрепараты имеют различные спектры токсичности, большой интерес представляет возможность их комбинации в сочетании с ЛТ.

В итоге каждый вариант лучевого лечения с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области требует соответствующей сопроводительной терапии, в том числе нутритивной поддержки, ранозаживляющей терапии, своевременной профилактики и лечения вторичной инфекции, постоянного контакта и психологической поддержки пациентов, а также адекватного обезболивания. При этом анальгезирующей терапии требует как болевой синдром, формирующийся в результате опухолевого поражения, так и возникающие в процессе терапии лучевые реакции. Боль вызывает мощный стойкий вазоспазм, тем самым мешая заживлению тканей, затрудняет естественное питание через рот, нарушает сон и ухудшает психическое состояние больного. В то же время обезболивание может сопровождаться заторможенностью и запорами, что имеет особое значение для больных с опухолями орофарингеальной области. Так, заторможенность и гиподинамия приводят к неадекватной местной обработке ротовой полости, а значит к дисбактериозу, усилению лучевых реакций и затруднению перорального питания. В свою очередь, недостаточное питание в сочетании с гиподинамией и лекарственным обезболиванием нередко приводит к запорам с последующей интоксикацией. В результате формируется порочный круг, из-за которого возможно ухудшение состояния пациента и срыв противоопухолевой терапии. Таким образом, любой компонент терапии сопровождения одинаково важен, поскольку его отсутствие или неадекватное применение может сказаться как на качестве жизни больного, так и на результатах лечения основного заболевания.

Далее будут рассмотрены основные принципы профилактики и лечения 2 наиболее часто встречающихся побочных эффектов ЛТ — эпителиита и дерматита.

Мукозит (эпителиит) верхних отделов дыхательной и пищеварительной системы представляет собой

основной побочный эффект при ЛТ опухолей головы и шеи. Его проявления затрудняют прием пищи, а также речь и даже открытие рта. В настоящее время эффективной профилактики мукозитов не существует, так что основную роль играет адекватная сопроводительная терапия. В то же время важной мерой первичной профилактики лучевых реакций является рациональное дозиметрическое планирование и точная реализация плана облучения в пределах толерантности нормальных тканей.

Радиочувствительность слизистых оболочек зависит от гистологического строения и бывает различной даже в пределах одного органа. Например, слизистая оболочка мягкого неба и небных дужек, имеющая неороговевающий эпителий, обладает большей чувствительностью к излучению, чем слизистая оболочка твердого неба, десен, спинки языка и щек, состоящей из ороговевающего эпителия. В результате, лучевая реакция в чувствительных слизистых мягкого неба, небных дужек, дна полости рта возникает и заканчивается раньше, чем изменения на слизистой щек, спинки языка. Свою роль в формировании эпителиита играют нарушение слюноотделения и изменение вкусовых ощущений [28, 34, 60].

В настоящее время применяется несколько классификаций эпителиита. Так, общепринятой является классификация СТС-АЕ (версия 4.03), согласно которой выделяют 5 степеней лучевых реакций (табл. 1).

Таблица 1. Классификация мукозита СТСАЕ версии 4.03

Степень тяжести	Критерии
I	Бессимптомное течение или легкие проявления. Назначения не требуются
II	Умеренно выраженный болевой синдром. Пероральное питание может быть продолжено; показана щадящая диета
III	Выраженный болевой синдром; пероральное питание затруднено
IV	Жизнеугрожающее состояние; показана срочная медицинская помощь.
V	Смерть

По клинической картине выделяют на 5 степеней эпителиита согласно ВОЗ – от 0 до 4, в зависимости от состояния слизистой (эритема – изъязвление) и возможности приема пищи per os (табл. 2). Отдельный интерес представляет классификация mIAS, сочетающая субъективную оценку выраженности болевого синдрома и характеристику состояния слизистых (табл. 3).

Предлагаемая классификация обеспечивает преемственность проявлений, порядок в учете и подходах к лечению. В то же время в отечественной практике нередко можно встретить принятую ранее класси-

фикацию согласно клиническим проявлениям (катаральный, островковый, сливной, язвенно-пленчатый эпителиит), которая при ближайшем рассмотрении может быть соотнесена с СТСАЕ.

Таблица 2. Классификация мукозита ВОЗ

Степень тяжести	Описание
0	Нет проявлений
I	Эритема и болезненность
II	Изъязвление, возможность есть твердую пищу
III	Изъязвление, обуславливающее необходимость жидкого питания
IV	Изъязвление, не позволяющее питаться через рот

Таблица 3. Классификация мукозита mIAS

Степень тяжести	Субъективная оценка	Объективная оценка
0	Боли нет	Видимых изменений нет
I	Боль в орофарингеальной области, по шкале 1–2	Эритема в полости рта и/или глотке
II	Боль в орофарингеальной области, по шкале 3–5	Изъязвление в полости рта и/или глотке – менее 7 дней
III	Боль в орофарингеальной области, по шкале 6–10	Изъязвление в полости рта и/или глотке – более 7 дней

Развитие и течение местных лучевых реакций характеризуется определенной фазностью. В интервале доз 10–20 Гр возникают гиперемия и отек слизистой оболочки, соответствующие I степени эпителиита по СТСАЕ. По мере увеличения доз до 30 Гр при химиолучевом лечении нередко развивается сливная форма, соответствующая III степени [24, 30, 63]. Сливной эпителиит как наиболее выраженное проявление местной лучевой реакции обычно сопровождается сильными болями, затрудняющими речь и прием пищи, позывами к рвоте, а в отдельных случаях приводит к ухудшению общего состояния и гипертермии (рис. 2.). Кроме того, дефекты слизистой оболочки могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций, например кандидоза [45, 61]. Спустя 1,5–2 нед по окончании ЛТ проявления реакции слизистых обычно купируются. Вкусовые ощущения восстанавливаются через 1–2 мес, а слюноотделение через 2–5 мес, но иногда и в более поздние сроки.

Профилактику лучевого эпителиита целесообразно начинать до проведения облучения. С этой целью необходимо санировать полость рта, за 14 дней до начала облучения удаляют корни и кариозные зубы, а также



Рис. 2. Лучевой мукозит III степени

снимают металлические коронки в зоне облучения. Для экранирования и отведения зубов, слизистой оболочки полости рта и языка используют защитные приспособления в виде капп, кляпов. Больным рекомендуют ежедневно полоскать полость рта теплыми дезинфицирующими растворами, например отваром ромашки, зверобоя, шалфея и др. Назначают механически и химически щадящую богатую белком диету, исключают употребление алкогольных напитков и запрещают курение. Следует исключить грубую, острую, пряную, кислую, горячую и холодную пищу. Оптимальна пища на пару, вареная, измельченная или протертая. Питание должно быть частым и небольшими порциями. Рекомендуется употреблять больше жидкости (кисели, компоты, отвар шиповника, некислый морс).

С момента проявлений лучевого эпителиита и до полного стихания реакций показано применение ранозаживляющих местных средств (гели, раствор мочевины и др.). При регулярном орошении полости рта изотоническим раствором удаляются остатки пищи и накопившиеся выделения. Для аппликаций в полости рта или для закапывания в нос рекомендуются масла (оливковое, персиковое, облепихи или шиповника). При наличии болевого синдрома применяют местные и системные обезболивающие средства [62]. Обезболивание должно назначаться в соответствии со шкалой Всемирной организации здравоохранения. Чаще всего требуется назначение опиатов, причем следует обратить внимание на трансдермальные формы их применения [45]. Адекватное питание и поддержание водного баланса является жизненно важным. Особую роль играет сбалансированность приема пищи, что отражает поддержание стабильного веса. Нередко требуется назначение пероральных питательных смесей. Потеря более 10 % исходного веса служит показанием для на-

значения энтерального питания. При высоком риске невозможности питания *per os* перед началом ЛТ возможно выполнение профилактической гастростомии, либо постановка назогастрального зонда. Нарастание явлений лучевого эпителиита сопровождается нарушением глотания за счет отека и воспаления мягких тканей и мышц ротоглотки. Кашель после глотания, изменение тембра голоса («журчащий») или клинические признаки инфекции органов грудной полости могут свидетельствовать в пользу высокого риска аспирации с последующей пневмонией. Дисфагия требует контроля проявлений вторичной инфекции и специального обучения пациента профилактике аспирации. Присоединение оппортунистической инфекции в полости рта и глотке, будь то грибковая инвазия или бактериальная инфекция, требует своевременного назначения антибиотической терапии.

В постлучевом периоде нормальные ткани, подвергшиеся облучению, очень ранимы, поэтому к ним нужно относиться бережно. В ранние сроки не рекомендуется выполнение инвазивных диагностических процедур и биопсии без крайней необходимости. Показан подбор диеты, при необходимости в сочетании с противорезфлюксными препаратами [22, 64]. Травмы, алкоголь, курение, раздражающая пища легко вызывают изъязвление слизистой оболочки, что нередко сопровождается обнажением кости нижней челюсти с последующим развитием остеомиелита. Частая причина лучевого остеомиелита — удаление зубов в зоне предшествующего облучения, в связи с чем следует по возможности ограничиваться консервативными методами и только в случае необходимости проводить удаление зубов на фоне антибиотической терапии.

Лучевой дерматит кожи головы и шеи представляет собой частый побочный эффект при ЛТ опухолей головы и шеи. Его проявления во многом недооценены, однако они значительно влияют на переносимость лечения и качество жизни пациентов. Реакции могут сопровождаться болью, жжением, кожным зудом, дискомфортом и раздражением. Кроме того, пациенты бывают дизадаптированы в силу отказа от привычной одежды, ограничения активности движений и зависимости от помощи. Эмоциональный дискомфорт может быть обусловлен как внешним видом и ощущением непривлекательности, так и неуверенностью в правильности проведения лечения и возможности его перенести [65–67].

Местные лучевые реакции кожи челюстно-лицевой области проявляются в основном в виде эритемы и сухого эпидермита, возникающих на фоне доз > 20 Гр. При их возникновении перерыва в лечении не требуется, поскольку купируются они самостоятельно либо при местной ранозаживляющей терапии. При облучении метастатических узлов на шее и подведении СОД 50 Гр дерматит бывает более выраженным и достигает степени влажного эпидермита (рис. 3).

Профилактику лучевого дерматита целесообразно начинать до проведения облучения. С этой целью необходимо принимать водные процедуры с водой температуры тела, применять маслосодержащие гели для душа, пользоваться увлажняющими кремами, подобрать свободную одежду, женщинам отказаться от косметики, избегать травм кожи (в том числе при бритье у мужчин) и попадания прямых солнечных лучей.

С момента проявлений лучевого дерматита и до полного стихания реакций показано применение ранозаживляющих местных средств (гели, метилурациловая мазь, рибофлавин), а также солнцезащитных средств. Кожу необходимо оберегать от трения и раздражения. Для борьбы с ксерозом используют крем с мочевиной, масляный раствор витамина А. Характерной чертой развития тяжелых лучевых дерматитов являются длительное, прогрессирующее и нередко рецидивирующее течение, нарушения микроциркуляции, трофических и обменных процессов в облученных тканях. Требуется длительное ранозаживляющее лечение, применение средств, улучшающих микроциркуляцию и репарацию тканей. Дефекты кожи могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций, например *Staphylococcus aureus* [42].

Отдельно следует сказать о биолучевом дерматите, характеризующемся более выраженным ксерозом, интенсивным воспалительным ответом, выраженным истончением эпидермиса, некрозом эпидермиса и поверхностных слоев дермы, а также выраженной экссудацией (рис. 4). В то же время в небольшом количестве сохраняются базальные клетки, способствующие регенерации, в результате чего восстановление целостности кожи происходит значительно быстрее, чем при обычном лучевом дерматите. Биолучевой дерматит имеет



Рис. 3. Влажный эпидермит



Рис. 4. Биолучевой дерматит

раннее начало (на 1–2-й неделе), более острый характер течения и ранние сроки репарации [41, 42]. Классификация учитывает 4 степени выраженности дерматита с соответствующими рекомендациями по лечению и проведению таргетной терапии (табл. 4). Такие подходы позволяют адекватно оценивать изменения кожи и своевременно корректировать проводимое лечение.

Как уже было сказано ранее, в постлучевом периоде нормальные ткани, подвергшиеся облучению, очень ранимы, поэтому к ним нужно относиться бережно. В ранние сроки не рекомендуется выполнение инвазивных диагностических процедур. Отдельно следует оценивать риск послеоперационных осложнений при небольших сроках после облучения и запланированном хирургическом этапе лечения.

Заключение

В последние годы все большее внимание уделяется переносимости лечения и качеству жизни пациентов. Побочные эффекты лучевого и лекарственного лечения нередко нивелируют положительные результаты противоопухолевого воздействия, требуют незапланированных перерывов, отдалают возможность проведения дальнейших этапов комбинированного и ком-

Таблица 4. Классификация биолучевого дерматита

Степень	Контроль	Лечение	Введение цетуксимаба
I	Еженедельно	Наблюдение до момента нарастания реакций	Да
II	Дважды в неделю	Местная и пероральная терапия	Да
III	Ежедневно, контроль проявлений инфекции	Местная и пероральная терапия, перевязки с ранозаживляющими средствами	Да. Отложить введение до регрессии дерматита II–III степени
IV	Госпитализация	Добавление в/в антибактериальной терапии	Отказ от введений до регрессии дерматита до II степени

плексного плана, создают риск развития осложнений, усугубляют психическое состояние пациентов и снижают качество их жизни [68–70].

Очевидно, что в результате роста числа больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи и применения агрессивных методов противоопухо-

левого лечения онкологи все чаще будут сталкиваться с побочными эффектами лучевой и лекарственной терапии [71, 72]. Адекватное ведение пациентов с обеспечением высокого качества жизни в процессе и после лечения основного заболевания является одной из основных задач современной онкологии.

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

1. The Global Burden of Cancer 2013. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol* 2015;1(4):505–27.
2. D'Silva N.J., Ward B.B. Tissue biomarkers for diagnosis & management of oral squamous cell carcinoma. *Alpha Omega* 2007;100(4):182–9.
3. Pivot X., Felip E., ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):79–80.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 236 с. [Incidence of malignant neoplasms in Russia in 2015. Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, Moscow, 2016. (In Russ.)].
5. Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach. Eds. by J.J. Lu, L.W. Brady. New York: Springer, 2008. 657 p.
6. Pignon et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Rad Oncol* 2009;92:4–14.
7. Hansen E.K. Handbook of evidence-based radiation oncology. Eds. by: Eric K. Hansen, Mack III Roach. 2nd ed. Springer, 2010. 786 p.
8. Adelstein D.J., Li Y. et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):92–8.
9. Pignon J.P., Bourhis J. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACHNC Collaborative Group. Meta-Analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000;355(9208):949–55.
10. Bourhis J., Pignon J.P. et al. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of chemotherapy in head & neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. Paper presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting, 2004.
11. Calais G., Alfonsi M. et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(24):2081–6.
12. Brizel D.M., Albers M.E. et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338(25):1798–804.
13. Posner M.R., Le Lann L. et al. TAX 324: A phase III trial at TPF vs. PF induction chemotherapy followed chemoradiotherapy in locally advanced SCCHN. Paper presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting, Atlanta GA, 2006.
14. Calais G., Alfonsi M. et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000–01. Paper presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting, Atlanta GA, 2006.
15. Bonner J.A., Harari P.M. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–78.
16. Ang K.K., Zhang Q., Rosenthal D.I. et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32:2940–50.
17. Scully C., Epstein J., Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head & Neck* 2004;1:77–84.
18. Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.J. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012;62(6):400–22.
19. Argiris A., Brockstein B.E., Haraf D.J. et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:1956–62.
20. Kang H.S., Roh J.L., Lee S. et al. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A Prospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(19):e3403.
21. Bensinger W. et al. NCCN Task Force Report prevention and management

- of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(Suppl 1):1–21;22–4.
22. Rosenthal D.I., Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:29–34.
23. Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M., Aarestrup B.J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol* 2014;2:337–40.
24. Zhu G. et al. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2016;16:42.
25. NCCN Guidelines. Version 1. 2016.
26. Mortensen H.R. et al. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6 & 7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol* 2013;52:1535–42.
27. Vera-Llonch M. et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:329–36.
28. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей. Под ред. Е.С. Киселевой. М.: Медицина, 1996. 464 с. [Radial therapy of malignant tumors. Manual for physicians. Eds. by E.S. Kiseleva. Moscow: Meditsina, 1996. 464 p. (In Russ.)]
29. Сокуренок В.П., Корытова Л.И., Бочкарева Т.Н. Опыт конформной лучевой терапии больных с опухолями орорфарингеальной зоны. *Медицинская физика* 2009;41(1):39. [Sokurenko V.P., Korotova L.I., Bochkareva T.N. Experience of the conformal radiotherapy of patients with oropharyngeal area tumors. *Meditsinskaya fizika = Medical Physics* 2009;41(1):39. (In Russ.)].
30. Lalla R.V. Management of oral mucositis in patients with cancer. Eds. by: R.V. Lalla, S.T. Sonis, D.E. Peterson. *Dent Clin North Am* 2008;52(1):61–7.
31. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. Eds. by: Li Y., J.M.G. Taylor, R.K.T. Haken et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):660–9.
32. Привалов А.В. Осложнения комбинированного лечения злокачественных новообразований и анализ их взаимосвязи. *Известия Челябинского научного центра* 2003;3(20):125–31. [Privalov A.V. Complication of the combined treatment of malignant tumors and analysis of its mutual relation. *Izvestiya Chelyabinskogo nauchnogo tsentra = New of Chelyabinsk Scientific Center* 2003;3(20):125–31. (In Russ.)].
33. Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология. Руководство для врачей. М.: ООО «МК», 2010. С. 105–160. [Tsyb A.F., Mardynskiy Yu.S. Therapeutic radiology: manual for physicians. Moscow: MC LLC, 2010. Pp. 105–160. (In Russ.)].
34. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992. [Yarmonenko S.P., Konoplyannikov A.G., Vaynson A.A. Clinical radiobiology. Moscow Meditsina, 1992. (In Russ.)].
35. Roopashri G. Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis – prevention and current therapeutic modalities. *IJDA* 2010;2:174–9.
36. Бардычев М.С., Кацалап С.Н. Местные лучевые повреждения: особенности патогенеза, диагностика и лечение. *Вопросы онкологии* 1995;41(2):99. [Bardychev M.S., Katsalap S.N. Local radial lesions: pathogenesis peculiarities, diagnostics and treatment. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 1995; 41(2):99. (In Russ.)].
37. Гладиллина И.А., Шабанов М.А. Лучевое и химиолучевое лечение распространенного рака ротоглотки. Тверь, 2001. 110 с. [Gladilina I.A., Shabanov M.A. Radial and chemoradial treatment of the spread osopharyngeal cancer. Tver, 2001. 110 p. (In Russ.)].
38. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Любаев В.Л. и др. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака головы и шеи III–IV стадии. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2007;18(2):39–42. [Alieva S.B., Tkachev S.I., Lubaev V.L. et al. Chemoradial therapy of the locally spread head and neck cancer of III–IV stage. *Herald of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS* 2007;18(2):39–42. (In Russ.)].
39. Бойко А.В., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др. Современная лучевая терапия: достижения и перспективы. *Вопросы онкологии* 1995;41(2):83–90. [Boyko, A.V., Goldobenko G.V., Kanaev S.V. et al. Modern radial therapy: achievements and prospects. *Voprosy onkologii = Oncology issues* 1995;41(2):83–90. (In Russ.)].
40. Harris R. et al. Radiotherapy skin care: A survey of practice in the UK. *Radiography* 2011. DOI: 10.1016/j.radi.2011.10.040.
41. Bernier J. et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011;22:2191–200.
42. Hymes S.R. et al. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:28–46.
43. Бардычев М.С., Шукашвили Н.Н. Клинико-морфологическая характеристика поздних лучевых язв кожи. *Медицинская радиология* 1974;(6):32–7. [Bardychev M.S., Shujashvili N.N. Clinical & morphological characteristics of the delayed skin radiation ulcers. *Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1974;(6):32–7. (In Russ.)].
44. Хосева Е.Н., Малишевская Н.П., Берзин С.А. Дерматологические последствия лучевой терапии онкологических больных. *Альманах клинической медицины* 2006;9:154–9. [Hoseva E.N., Malisheeskaya N.P., Berzin S.A. Dermatologic consequences of the radial therapy of oncologic patients. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Clinical Medicine Almanac* 2006;9:154–9. (In Russ.)].
45. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство. Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингэма. Пер. с англ. Под ред. А.Д. Каприна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 432 с. [Accompanying therapy in oncology. Practical manual. Eds. by: S.Yu. Moorcraft, D.L.Yu. Lee, D. Cunningham. Translated from English. Edu. by A.D. Kaprin. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 432 p. (In Russ.)].
46. Brady O., Donnelly M., Horgan A., Maher M. Post-radiotherapy side effects for head and neck cancer – the patient's perspective. *Proceedings of the Nutrition Society*. Harrogate; P. 283.
47. Galloway T., Amdur R. Management and prevention of complications during initial treatment of head and neck cancer. Eds. by: M. Posner, B. Brockstein, D. Brizel, D. Deschler. *Up To Date*, Waltham, MA, 2014.
48. Langius J.A., Zandbergen M.C., Van Tulder M.W. et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status of patients with head and neck cancer receiving (chemo) radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr* 2013;32:671–8.
49. Payakachat N., Ounpraseuth S., Suen J.Y. Late complications and long-term quality of life for survivors (> 5 years) with history of head and neck cancer. *Head Neck* 2013;35:819–25.
50. Paleri V., Roe J.W.G., Strojjan P. et al. Strategies to reduce long-term postchemoradiation dysphagia in patients with head and neck cancer: An evidence-based review: Strategies to reduce dysphagia after chemoradiation. *Head Neck*. 2014;36:431–43.
51. Wendt T.G., Grabenbauer G.G., Rodel C.M. et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16:1318–24.
52. Gamelin E., Allain P., Maillart P. et al. Long term pharmacokinetic behavior of platinum after cisplatin administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 37:97–102.
53. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without

- chemotherapy: A systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66:253–62.
54. Machtay M., Moughan J., Trotti A. et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: An RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3582–9.
55. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В.М. Моисеенко. М.: ООО «Российское общество клинической онкологии», 2015. 456 с. [Practical recommendations on the pharmaceutical treatment of malignant tumors (RUSSCO). Eds. by: V.M. Moiseenko. Moscow; Russian Clinical Oncology Society LLC, 2015. 456 p. (In Russ.)].
56. Bonner J.A. et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21–8.
57. Curran D. et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with Cetuximab. *Clin Oncol* 2007;25:2191–7.
58. Russi E.G. et al. Bio-radiation dermatitis: the need of a new grading: in regard to Bernier et al: *Ann Oncol* 2011;22(10):2191–200. *Ann Oncol* 2013;24:2463–5.
59. Pinto et al. Management of skin toxicity associated with Cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist* 2011;16:228–38.
60. Cowart B.J. Taste dysfunction: a practical guide for oral medicine. *Oral Diseases* 2011;17(1):2–6.
61. Elad S., Zadik Y., Hewson I. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpes viridae. *Supp Care in Cancer* 2010;18(8):993–1006.
62. Roopashri G. Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis – prevention and current therapeutic modalities. *IJDA* 2010;2:174–9.
63. Georgiou M., Patapatiou G., Domoxoudis S. et al. Oral Mucositis: understanding the pathology and management. *Hippokratia* 2012;16:215–6.
64. Pauloski B.R. Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;9:889–928.
65. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs* 2006;22:163–73.
66. Feight D., Baney T., Bruce S., McQuestion M. Putting evidence into practice. *Clin Oncol Nurs* 2011;15:481–92.
67. Schnur J.B., Quелlette S.C., DiLorenzo T.A. et al. A qualitative analysis of acute skin toxicity among breast cancer radiotherapy patients. *Psycho-Oncology* 2011;20:260–8.
68. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных. Материалы 4-й Российской онкологической конференции М., 2000. С. 125–127. [Gorbunova V.A., Breder V.V. Life quality of oncologic patients. Materials of the 4th Russian Oncologic Conference Moscow, 2000. Pp. 125–127 (In Russ.)].
69. Husaini H., Lazarus C., Hu K. et al. EORTC QOL rating, performance status, and oral outcomes in head-and-neck cancer patients treated with chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:441–2.
70. Kumari A.C., Shanmughakumar S., Balasubramaniam P. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients with enteral tube feeding. *J Cancer Res Therapeutic* 2012;8:S176.
71. Mourad W.F., Hu K.S., Puckett L. et al. Five-year outcomes of squamous cell carcinoma of the tonsil treated with radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2014;37:57–62.
72. Prevost V., Joubert C., Heutte N., Babin E. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;131:112–20.

Опыт применения препарата Курадерм в лечении базально-клеточного рака кожи головы и шеи

В.З. Доброхотова¹, А.Ф. Бацев², Т.С. Бельшева²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. М. Трубецкая, 8;

² ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ахмед Фуаедович Бацев batsevph@mail.ru

Базально-клеточный рак кожи является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований. Несмотря на большой спектр лечебных возможностей и относительно благоприятный прогноз данного заболевания, могут возникать ограничения в применении стандартных методов лечения — из-за пожилого возраста пациентов, их соматического состояния и особенностей локализации опухоли. Приведены клинические примеры успешного лечения базально-клеточного рака головы и шеи препаратом с противоопухолевой активностью для наружного применения на основе гликоалкалоидов растений семейства пасленовых Курадерм ВЕС5.

Ключевые слова: базально-клеточный рак кожи, рак кожи головы и шеи, Курадерм

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-22-26

The use of Kuraderm drug in the treatment of basal cell carcinoma of the head and neck

V.Z. Dobrokhotova¹, A.F. Batsev², T.S. Belysheva²

¹ Department of Urology of the Sechenov First Moscow State Medical University; 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia;

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Basal cell carcinoma is one of the most common malignancies. Despite a wide range of treatment options and relatively good prognosis of the disease, there may be restrictions on the use of standard methods of treatment because of elderly patients, their physical condition and characteristics of the tumor localization. We provide clinical examples of successful treatment of basal cell carcinoma of the head and neck with Kuraderm ВЕС5. This is a drug with anti-tumor activity for topical use made on the basis of glycoalkaloids of plants of nightshade family.

Key words: basal-cell carcinoma, carcinoma of the head and neck, Kuraderm

Базально-клеточный рак кожи (БКРК) является одним из наиболее распространенных онкологических диагнозов, составляя 12,6 % от всех злокачественных новообразований в Российской Федерации и наиболее частым вариантом (75–97 %) немеланоцитарных злокачественных эпителиальных опухолей кожи, поражает преимущественно лиц старшего и пожилого возраста [1, 2]. Вместе с тем данный вид злокачественных опухолей рассматривается онкологами как заболевание с крайне благоприятным прогнозом, без затруднений поддающееся радикальному лечению. Хорошо известно, что в типичных случаях БКРК имеет малоагрессивное поведение — обладает медленным ростом, крайне низким индексом регионарного и отдаленного метастазирования, чаще всего локализуется на коже лица и других открытых участках кожи, что способствует раннему выявлению, а в арсенале специалистов имеется достаточное число методов радикального воздей-

ствия (криодеструкция, эксцизионная хирургия, близкофокусная лучевая терапия, электро- и лазерная деструкция, фотодинамическая терапия).

Тем не менее узким специалистам по лечению опухолей головы и шеи, онкодерматологам приходится сталкиваться с клиническими ситуациями, когда применение стандартных лечебных подходов затруднено или исключено. Чаще всего ограничения в возможности применить тот или иной способ лечения БКРК возникают по следующим причинам:

— мультифокальное поражение исключает одномоментное радикальное лечебное воздействие на все очаги опухоли;

— распространенные по площади опухоли занимают несколько анатомических зон (например, при педжетоидном варианте БКРК);

— поражение затрагивает эстетически значимые области с анатомически сложным рельефом (ушная раковина-

на, веки, боковые скаты наружного носа, переносица), где лучевое воздействие ограничено (из-за близости к органу зрения или подлежащего хрящевому каркасу), хирургические методы могут повлечь косметический дефект, а другие методы физического воздействия (крио-, лазерная деструкция, фотодинамическая терапия) не гарантируют радикального эффекта;

— лежачие больные; пожилой, старческий возраст больных с тяжелой соматической патологией, ограничивающей применение любого из методов лечения;

— отсутствие в ЛПУ специалистов или оснащения для проведения радикального лечения;

— отказ больного от предлагаемых стандартных видов лечения.

В подобных ситуациях методом выбора могут являться противоопухолевые средства местного действия. Курадерм (Curaderm ВЕС 5 topical cream) — препарат для наружного применения с противоопухолевой активностью в отношении рака кожи базально-клеточного и плоскоклеточного строения. В качестве активного действующего вещества препарат содержит гликоалкалоиды соласонин и соламаргин, получаемые из растений семейства пасленовых, в концентрации 0,005 %. Содержащийся в углеводной части алкалоидов моносахарид рамноза избирательно связывается с TNFR-1 рецепторами на поверхности опухолевых клеток, повышает уровень белка Вах относительно Vcl-2, что приводит к усилению апоптоза [3–7].

Препарат предназначен исключительно для местного применения на коже. Из-за отсутствия достаточных клинических данных применение Курадерма ограничено при беременности, а также при индивидуальной чувствительности к растениям семейства пасленовых и другим компонентам препарата. При известном поражении надкостницы при БКРК лечение Курадермом оправдано лишь в случае невозможности проведения другого вида лечения.

Мы представляем несколько клинических примеров успешного применения Курадерма при БКРК (рис. 1–9). Все пациенты были информированы о преимуществах и недостатках различных вариантов лечения БКРК.

У всех до начала лечения был морфологически верифицирован диагноз БКРК. Все пациенты проводили лечение самостоятельно, амбулаторно. Пациентам с затруднениями в самообслуживании необходима посторонняя помощь, однако она может быть оказана родными и близкими, поскольку не требует специальных медицинских навыков. Назначалось не реже чем 2-кратное нанесение препарата в сутки, под окклюзионную повязку (пищевая пленка, микропористые пластыри) тонким слоем, с не более чем 5-миллиметровым выходом за границы видимого поражения. Необходимо тщательное очищение обрабатываемой поверхности 1 раз в сутки ватным тампоном, смоченным легким антисептиком (3 % раствор перекиси водорода, фурацилин, мирамистин, хлоргексидин). Соблюдение данной рекомендации важно, поскольку раневое отделяемое и крем при высыхании образуют малопроницаемую пленку, что снижает эффективность вновь нанесенного препарата. Содержащиеся в препарате вспомогательные вещества — салициловая кислота и мочевины — вызывают раздражение слизистых оболочек, поэтому требуется особая предосторожность при использовании крема в периорбитальной зоне. В большинстве случаев применение средства сопровождается перифокальной реакцией, о чем следует информировать пациентов. Самыми частыми субъективными проявлениями являются чувство жжения, пощипывание и боль в первые 20–30 мин в области нанесения препарата.

В случае выраженной реакции окружающих тканей лечение может быть прервано на несколько дней до регрессии нежелательных симптомов и далее продолжено без ущерба для противоопухолевого эффекта. Визуальный контроль осуществлялся каждые 10–14 дней. В процессе лечения за счет активного лизиса опухолевой ткани сначала отмечается увеличение зоны дефекта кожи, происходит «очищение» пораженного участка. Затем зона изъязвления постепенно сокращается от периферии к центру, замещаясь грануляционной тканью. Процесс завершается формированием «нежного» рубца, который обычно мало отличается от окружающего рельефа кожи.



Рис. 1. Базально-клеточный рак кожи внутреннего угла левого глаза. Лечение Курадермом продолжалось 8 нед. Опухоль полностью исчезла с незначительным рубцеванием тканей



Рис. 2. Пациент Б., 86 лет, с диагнозом: базально-клеточный рак кожи левой ушной раковины. От предложенного хирургического лечения (резекция левой ушной раковины) больной отказался. Представлены изменения зоны воздействия в динамике: на 2-м фото – 17-й день терапии, отмечается заметное расширение зоны поражения кожи (истинные границы опухоли); 3-е фото – 28-й день терапии, отмечено увеличение глубины поражения, включая надхрящницу; 4-е фото – через 60 дней от начала лечения, отмечается стабилизация объема поражения с признаками замещения дефекта грануляционной тканью. Общая продолжительность лечения составила 74 дня, до полной клинической регрессии опухоли. На 5-м фото – вид больного через 3 мес после окончания лечения, без признаков продолженного роста опухоли, в зоне воздействия определяется аккуратный рубец без деформации ушной раковины



Рис. 3. Пациент Р., 54 лет. Узловая форма базально-клеточного рака правой ушной раковины. В процессе применения препарата отмечено увеличение зоны ранее определявшегося поражения. Далее лечение проводилось с обработкой всей зоны поражения. Продолжительность курса составила 7 нед. Опухоль полностью регрессировала с малозаметным рубцеванием



Рис. 4. Рецидив базально-клеточного рака кожи щеки после криодеструкции. Продолжительность курса лечения составила 10 нед. Опухоль полностью регрессировала без деформации нижнего века, с приемлемым эстетическим результатом



Рис. 5. Пациентка, 24 лет. Рецидив базально-клеточного рака кожи внутреннего угла правого глаза после лазерной деструкции. Продолжительность курса лечения составила 8 нед. Рана зажила с формированием незначительного атрофического рубца



Рис. 6. Базально-клеточный рак кожи спинки носа. Продолжительность курса лечения составила 6 нед. Отмечен полный эффект с формированием нежного рубца



Рис. 7. Узловая форма базально-клеточного рака кожи нижней губы. Применение Курадерма продолжалось 4 нед. Эффект лечения – полная регрессия опухоли с отличным косметическим результатом в виде практически незаметного рубца



Рис. 8. Базально-клеточный рак кожи лба. Рецидив после лучевой терапии в радикальной дозе. Через 8 нед от момента начала лечения полностью исчезли клинические признаки опухоли. Отмечается формирование нормотрофического рубца



Рис. 9. Пациентка, 91 года, частично парализована. Базально-клеточный рак кожи лица. По месту жительства предложена лучевая терапия. Самостоятельно принято решение провести лечение Курадермом. Через 14 нед от начала лечения полностью исчезли клинические признаки опухоли; зона дефекта замещается грануляционной тканью

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

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidly and mortality rate). By eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.)].
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. By eds.: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow, 2014. (In Russ.)].
3. Batsev A.F., Dobrokhotova V.Z., Cham B.E. et al. Topical Cream Curaderm^{bec5} Treats a Recalcitrant Basal Cell Carcinoma. Clin Med Rev Case Rep 2016;3(3):098.
4. Cham B. Topical solasodine rhamnosyl glycosides derived from the eggplant treats large skin cancers: two case reports. Int J Clin Med 2011;2(4):473–7.
5. Chase T. Curaderm^{BEC5} for Skin Cancers, Is It? An Overview. Int J Clin Med 2011;2(5):728–45.
6. Cham K., Cham A., Chase T. et al. Treatment of Non Melanoma Skin Cancers: An Intra-Comparison Study of Curaderm^{BEC5} and Various Established Modalities. J of Cancer Therapy 2015;6(12):1045–53.
7. Cham A., Cham B. Treatment of Skin Cancer with a Selective Apoptotic-Inducing Curaderm^{BEC5} Topical Cream Containing Solasodine Rhamnosides. 2015;6(5): 326–33.

Некоторые факторы роста в тканях новообразований головного мозга различной гистологической структуры

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Э.Е. Росторгуев, И.В. Балязин-Парфенов, Н.Д. Черярина,
Л.С. Козлова, Ю.А. Погорелова

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

Контакты: Лариса Степановна Козлова super.gorion@ya.ru

Введение. При ангиогенных заболеваниях, к которым относится опухолевый рост, имеет место патологический ангиогенез. В его развитии особую роль играют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующие факторы роста альфа и бета, которые известны как факторы «запуска» ангиогенеза, и другие факторы. Расшифровка важных механизмов ангиогенеза в физиологическом и патологическом состоянии остается предметом повышенного интереса в течение последних 30 лет. Известно, что главным инициатором прорастания кровеносных сосудов в опухолевую ткань считается VEGF-A, являющийся специфическим митогенным сигналом для эндотелиальных клеток, запускающим механизмы клеточного деления и миграции. VEGF-индуцированная сосудистая сеть опухоли имеет ряд структурных и функциональных особенностей, которые обеспечивают рост и прогрессию опухоли, среди них повышенная проницаемость и хаотичное расположение сосудов.

Целью настоящего исследования явилось изучение в сравнительном аспекте уровня некоторых факторов роста в ткани глиобластом, метастазов рака молочной железы в головной мозг и менингиом, а также соответствующих перитуморальных зон.

Материалы и методы. Исследовали образцы тканей, полученных от 56 больных, поступивших на оперативное лечение в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России: 24 – глиобластомы, 19 – метастазы рака молочной железы в головной мозг, 13 – менингиомы без перитуморального отека. Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях. Возраст больных составил от 35 до 72 лет. В образцах тканей опухоли и непосредственно прилегающей к опухолевому очагу (перитуморальной зоне) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов – VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), VEGF-C и его рецептора VEGF-R3 (BenderMedSystem, Австрия), EGF (Biosource, США), IFR-1 и IFR-2 (Mediagnost, США), TGF- β 1 (BenderMedSystem, Австрия).

Результаты. Найдены как общие, так и отличительные особенности содержания ростовых факторов в ткани опухолевых образований различной гистологической структуры и соответствующих перитуморальных зон. К общим чертам метаболизма ткани опухоли глиобластом, метастазов рака в головной мозг и менингиом следует отнести увеличение, хотя и разноразное, содержания VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, IFR-1, IFR-2 и показателя соотношения VEGF-C/VEGF-R3. Различия заключались в том, что в доброкачественной опухоли не обнаруживалось увеличение уровня VEGF-R3 и TGF- β 1, а содержание EGF и показатель соотношения VEGF-A/VEGF-R1, в отличие от значений в злокачественных новообразованиях, были ниже контрольных величин.

Выводы

- В ткани глиобластом и перитуморальной зоны сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF, IGF-I, IGF-II и TGF- β 1.
- В ткани метастазов сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF, IGF-I, IGF-II и TGF- β 1. Однако в ткани перитуморальной зоны метастазов корреляционные связи носили иной характер: сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась только с TGF- β 1, с уровнем IGF-I и IGF-II обнаружена сильная отрицательная связь, не найдено корреляций с содержанием EGF.
- В ткани менингиом уровень VEGF-A коррелировал только с содержанием инсулиноподобных факторов роста: с IGF-I и IGF-II обнаружена сильная положительная корреляционная связь, не найдено корреляций с уровнем EGF и TGF- β 1.
- В порядке убывания VEGF-C обнаруживался в ткани глиобластом, метастатических опухолей, менингиом, перитуморальной зоны глиобластом и перитуморальной зоны метастазов, однако во всех этих образцах содержание исследуемого фактора значимо превосходило значения в интактной ткани мозга. Уровень VEGFR-3 был повышен только в ткани глиобластом.

Ключевые слова: глиобластомы, метастазы рака молочной железы в головной мозг, менингиомы без перитуморального отека, перитуморальная зона опухоли, VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, VEGF-R3, IFR-1, IFR-2, TGF- β 1

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-27-33

Some growth factors in neoplastic tissues of brain tumors of different histological structure

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, E.E. Rostorguev, I.V. Balyazin-Parfenov, N.D. Cheryarina, L.S. Kozlova, Yu.A. Pogorelova
Federal State Budgetary Institution "Rostov Research Institute of Oncology", Ministry of Health of Russia;
63, 14-ya Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Introduction. Pathologic angiogenesis is typical for angiogenic diseases including tumor growth. Vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor alpha and beta (which are also known as “triggers” of angiogenesis), and other factors (Gacche, Meshram, 2013; Nijaguna et al., 2015) play a special role in its development. Evaluation of the important mechanisms of angiogenesis in physiological and pathological conditions remains to be a subject of heightened interest for the past 30 years. It is known that VEGF A is the main trigger of growing blood vessels into the tumor tissue. This is specific mitogen signal for endothelial cells that triggers the mechanisms of cell division and migration. VEGF-induced tumor vasculature has a number of structural and functional features that provide growth and progression of tumors, including increased permeability of blood vessels and their chaotic arrangement.

Objective: to study in comparative aspect the level of certain growth factors in the following tissues: glioblastomas, brain metastasis of the breast cancer, meningiomas as well as corresponding peritumoral areas.

Materials and methods. Tissue samples were obtained from 56 patients admitted to the surgical treatment in Rostov Research Institute of Oncology: 24 patients had glioblastomas, 19 patients had brain metastasis of the breast cancer, 13 patients with meningiomas without peritumoral edema. Histological control was carried out in all cases. Age of patients ranged from 35 to 72 years. The level of growth factor was detected in the samples of tumor tissue and regions immediately adjacent to the tumor foci (peritumoral area) by the method of immunoassay and using standard test systems. The following growth factor were detected: VEGF-A and its receptors VEGF-R1 (BenderMedSystem, Austria), VEGF-C and its receptor VEGF-R3 (BenderMedSystem, Austria), EGF (Biosource, USA), IFR-1 and IFR-2 (Mediagnost, USA), TGF- β 1 (BenderMedSystem, Austria).

Results. We have found both common and distinctive features in the content of growth factors in neoplastic tissues of different histological structure and corresponding peritumoral areas. Common metabolic features of glioblastomas, brain metastases and meningiomas include various increase in the level of VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, IFR-1, IFR-2 and VEGF-C/VEGF-R3 index ratio. Differences included the fact that the level of VEGF-R3 and TGF- β 1 did not increase in the benign tumor, while the level of EGF and VEGF-A/VEGF-R1 index ratio were below the control values in contrast to the values of malignant tumors.

Conclusions

- In the neoplastic tissues of glioblastomas and peritumoral area there is a strong positive correlation between the level of VEGF-A with the level of EGF, IGF-1, IGF-II and TGF- β 1.
- In the metastatic tissue there is a strong positive correlation between the level of VEGF-A with the level of EGF, IGF-1, IGF-II and TGF- β 1. However, correlations had a different nature in the peritumoral zone tissues near to metastases: there was a strong positive correlation of VEGF-A level with TGF- β 1 only, while there was a strong negative correlation with the level of IGF-1 and IGF-II, there were no correlations with EGF level.
- In meningioma tissues VEGF-A levels correlated only with the level of insulin-like growth factors: there was a strong positive correlation with IGF-1 and IGF-II, correlation has been found with the level of EGF and TGF- β 1.
- In descending order VEGF-C was detected in glioblastoma tissue, in metastatic tumors, meningiomas, peritumoral zones of glioblastomas and metastases. However, in all of these samples the level of the studied factor significantly exceeded the value in intact brain tissue. VEGFR-3 level was elevated in glioblastoma tissue only.

Key words: glioblastomas, brain metastases of the breast cancer, meningiomas without peritumoral edema, peritumoral area of the tumor, VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, VEGF-R3, IFR-1, IFR-2, TGF- β 1

Введение

В последние годы заметно возрастание частоты возникновения первичных и метастатических опухолей. Среди первичных опухолей до 60 % составляют нейроэктодермальные, или глиомы, до 25 % — менингиомы, а частота метастатического поражения головного мозга достигает 25–30 % [1]. Менингиомы занимают 2-е место среди наиболее распространенных внутричерепных опухолей у взрослых и являются производными от клеток паутинной оболочки [2].

Несмотря на совершенствование методов комплексного лечения, продолжительность жизни и длительность безрецидивного периода у больных со злокачественными глиомами остаются неутешительными, а показатели 5-летней общей выживаемости больных с метастатическими опухолями головного мозга крайне низкие и не превышают 5–15 %. Это наводит на мысль о необходимости изучения клинических и молекулярно-биологических особенностей новообразований головного мозга, знание особенностей ко-

торых позволит выявить патогномоничные мишени для каждого вида опухолевого поражения.

Инфильтративный рост опухоли с вращением комплексов раковых клеток в прилежащую мозговую ткань обусловлен проникновением раковых клеток в мозговое вещество по интраадвентициальным щелям мозговых сосудов, просвет которых они нередко заполняют [3, 4]. При ангиогенных заболеваниях, к которым относится опухолевый рост, имеет место патологический ангиогенез, в развитии которого особую роль играют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующие факторы роста α и β , которые известны как факторы «запуска» ангиогенеза, и другие факторы [5, 6]. Расшифровка важных механизмов ангиогенеза в физиологическом и патологическом состоянии осталась предметом повышенного интереса в течение последних 30 лет. Известно, что главным инициатором прорастания кровеносных сосудов в опухолевую ткань считается VEGF-A, являющийся специфическим митогенным сигналом

для эндотелиальных клеток, запускающий механизмы клеточного деления и миграции. VEGF-индуцированная сосудистая сеть опухоли имеет ряд структурных и функциональных особенностей, которые обеспечивают рост и прогрессию опухоли, среди них повышенная проницаемость и хаотичное расположение сосудов [7]. Однако противоопухолевая стратегия, направленная на блокирование VEGF-A, оспаривается после нескольких лет исследования из-за недостаточной эффективности [8]. Считается, что VEGF-C и VEGF-D обеспечивают регуляцию лимфангиогенеза и влияют на способность опухоли к прогрессии [9, 10].

Цель исследования — изучение в сравнительном аспекте уровня некоторых факторов роста в ткани глиобластом, метастазов рака молочной железы в головной мозг и менингиом, а также соответствующих перитуморальных зон.

Материалы и методы

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (РНИОИ). Обязательным условием включения в исследование было добровольное информированное согласие всех больных. Исследовали образцы тканей, полученных от 56 больных, поступивших на оперативное лечение в РНИОИ: у 24 — глиобластомы, у 19 — метастазы рака молочной железы в головной мозг, у 13 — менингиомы без перитуморального отека. Возраст больных составил от 35 до 72 лет. В ходе оперативного вмешательства производилось удаление образований головного мозга с последующим биохимическим исследованием образцов тканей: опухоли и непосредственно прилегающей к опухолевому очагу (перитуморальная зона). Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях.

В 10 % цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА, методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов — VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), VEGF-C и его рецептора VEGF-R3 (BenderMedSystem, Австрия), EGF (Biosource, США), IFR-1 и IFR-2 (Mediagnost, США), TGF- β 1 (BenderMedSystem, Австрия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета сертифицированных программ Microsoft Excel (Windows XP). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$. Разницу отличий оценивали по критерию Стьюдента и считали достоверной при $p < 0,05$. Анализ корреляции между параметрами определяли по коэффициенту линейной корреляции Пирсона (r), корреляцию считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Было установлено, что уровень VEGF-A в ткани глиобластом и метастазов был выше, чем в ткани менингиом, в 65,6 и 80 раз соответственно, а VEGF-R1 — в 2,7 и 3,9 раза (см. таблицу). При этом уровень VEGF-A в ткани глиобластом и метастазов не имел достоверных различий, содержание VEGF-R1 в ткани метастазов в 1,5 раза превышало таковое в ткани глиобластом. Коэффициент VEGF-A/VEGF-R1 в ткани глиобластом и метастазов был выше, чем в ткани менингиом, в 24,6 и 20,3 раза соответственно и не имел достоверных различий между уровнем в тканях злокачественных новообразований головного мозга. Уровень VEGF-C и VEGF-R3 был повышен относительно менингиом только в ткани глиобластом, в среднем в 1,7 раза. Коэффициент VEGF-C/VEGF-R3 был равнозначен во всех исследуемых опухолях.

Содержание EGF в ткани глиобластом и метастазов было выше, чем в ткани менингиом, в 4,4 и 2,9 раза, при этом имея достоверные отличия между показателями в ткани злокачественных новообразований: в ткани глиобластом показатель был выше в 1,5 раза (см. таблицу). Повышенным относительно ткани менингиомы был и уровень TGF- β 1: в ткани глиобластомы — в 1,9 раза, в ткани метастазов — в 2,5 раза, при этом показатель в ткани метастазов превосходил таковой в ткани глиобластом в 1,3 раза.

На наш взгляд, особый интерес представляли результаты изучения инсулиноподобных факторов роста. Так, в ткани менингиомы уровень IFR-1 превосходил показатели в ткани глиобластом и метастазов в 1,3 и 1,7 раза соответственно, а IFR-2 — в 1,8 и 3,4 раза соответственно. Оба фактора были выше в ткани глиобластомы относительно ткани метастазов в 1,4 и 1,9 раза соответственно. Эти результаты по некоторым параметрам согласуются с работой [11], показавшей, что рост менингиомы коррелирует с увеличением в ней IGF-II и IGFBP-6.

Одним из основных факторов, определяющих клиническую симптоматику опухоли головного мозга, ее динамику и прогноз, является наличие перитуморальной зоны, которая выступает в качестве буфера между патологически измененной и здоровой нервной тканью. От состояния метаболизма в этой зоне зависит то, в каком объеме следующей за ней здоровой ткани придется противостоять агрессии опухоли [12].

Учитывая, что ткань перитуморальной зоны менингиом представляет собой по сути интактную ткань головного мозга, можно оценить, какие нарушения в системе ростовых факторов произошли при каждом из исследуемых патологических процессов при сравнении показателей со значениями в ткани перитуморальной зоны менингиом.

Так, при глиобластомах резко, в 260,7 раза, возросла экспрессия VEGF-A в ткани злокачественной опухоли

Содержание некоторых факторов роста в ткани опухолевых образований головного мозга

Показатель	Исследуемая ткань					
	Глиобластомы		Метастазы		Менингиомы	
	опухоль	периф. зона	опухоль	периф. зона	опухоль	периф. зона
VEGF-A	16974,5 ± 1205 ^{1,2}	6850,8 ± 436,1 ^{1,2}	20710,9 ± 2863 ^{1,2}	8989,9 ± 592,8 ^{1,2}	258,8 ± 23,42	65,1 ± 7,2
VEGF-R1	53,9 ± 5,4 ^{1,2}	32,4 ± 4,1 ^{1,2}	79,6 ± 8,2 ^{1,2}	1,8 ± 0,31	20,2 ± 1,72	2,0 ± 0,2
VEGF-A/ VEGF-R1	314,9 ± 28,6 ^{1,2}	211,4 ± 18,3 ^{1,2}	260,2 ± 28,9 ^{1,2}	4994,4 ± 397,5 ^{1,2}	12,8 ± 1,42	32,6 ± 2,9
VEGF-C	9,1 ± 0,8 ^{1,2}	3,9 ± 0,4 ²	5,9 ± 0,7 ²	1,8 ± 0,2 ^{1,2}	4,8 ± 0,6 ²	1,1 ± 0,14
VEGF-R3	8,2 ± 0,7 ^{1,2}	3,9 ± 0,3 ^{1,2}	4,6 ± 0,5	3,9 ± 0,5 ¹	4,9 ± 0,4	4,8 ± 0,4
VEGF-C/ VEGF-R3	1,1 ± 0,1 ²	1,0 ± 0,07 ²	1,0 ± 0,08 ²	0,5 ± 0,04 ^{1,2}	1,0 ± 0,12	0,2 ± 0,18
EGF	267,1 ± 24,2 ^{1,2}	112,2 ± 13,6 ^{1,2}	178,4 ± 16,2 ^{1,2}	90,8 ± 8,4 ¹	60,7 ± 5,3 ²	83,6 ± 7,6
TGF-β1	4095,4 ± 313,8 ^{1,2}	3931,7 ± 324,2 ^{1,2}	5431,1 ± 511,6 ^{1,2}	4180,6 ± 344,5 ^{1,2}	2213,5 ± 189,1	2382,1 ± 204,3
IFR-1	16,0 ± 1,3 ^{1,2}	15,7 ± 1,6 ^{1,2}	11,8 ± 1,2 ^{1,2}	4,7 ± 0,5 ^{1,2}	20,2 ± 1,82	7,1 ± 0,8
IFR-2	17,3 ± 1,6 ^{1,2}	17,9 ± 1,8 ^{1,2}	9,3 ± 0,8 ^{1,2}	2,8 ± 0,3 ^{1,2}	31,7 ± 2,92	5,6 ± 0,7

¹ Достоверно по отношению к ткани менингиом; ² достоверно по отношению к ткани перифокальной зоны менингиом ($p < 0,01$); периф. зона — перифокальная зона опухоли.

и несколько менее выражено — в ее перитуморальной зоне — в 105,2 раза (см. таблицу). Несмотря на увеличение уровня VEGF-R1 в опухоли и ее перитуморальной зоне — в 27 и 16,2 раза соответственно, соотношение VEGF-A/VEGF-R1, указывающее на долю свободного эндотелиального фактора, оказалось повышенным в 9,7 и 6,5 раза соответственно. Еще более выраженные изменения уровня VEGF-A найдены в ткани метастазов: в опухоли и окружающих тканях показатель увеличился в 318,1 и 138,1 раза соответственно. Содержание VEGF-R1 было увеличено только в ткани неоплазмы — в 39,8 раза, поэтому свободного VEGF-A оказалось значительно больше именно в перитуморальной зоне: соотношение VEGF-A/VEGF-R1 было увеличено в ткани опухоли в 8 раз, а в окружающей ткани — в 153,2 раза, т.е. в 19,2 раза выше, чем в ткани метастаза. В ткани менингиом уровень VEGF-A был повышен только в 4 раза, а VEGF-R1 — в 10,1 раза. В связи с этим соотношение VEGF-A/VEGF-R1 в ткани менингиом оказалось ниже уровня в интактной ткани в 2,5 раза.

Уровень VEGF-C в ткани глиобластомы был повышен в 8,3 раза, в перитуморальной зоне — в 3,5 раза. Содержание VEGF-R3 было повышено в 1,7 раза в ткани опухоли и, напротив, снижено в 1,2 раза в перитуморальной ткани, а соотношение VEGF-C/VEGF-R3 оказалось повышенным практически одинаково, в среднем в 5,2 раза. При метастатическом поражении головного мозга уровень VEGF-C был менее повышен, чем при глиобластомах, в ткани метастазов — в 5,4 раза относительно

интактной ткани, в перитуморальной ткани — в 1,6 раза, а уровень VEGF-R3 не имел достоверных отличий. Несмотря на это, соотношение VEGF-C/VEGF-R3 в ткани метастазов было повышено в 5 раз относительно интактной ткани, как и в ткани глиобластомы, а в ткани перитуморальной зоны — в 2,5 раза. В ткани менингиом уровень VEGF-C превышал показатели в интактной ткани в 4,4 раза, уровень VEGF-R3 не имел достоверных отличий, а соотношение VEGF-C/VEGF-R3 было выше, чем в контрольных образцах, в 5 раз (см. таблицу).

Содержание EGF в ткани глиобластом и перитуморальной зоны было повышено относительно интактной ткани в 3,2 и 1,3 раза соответственно. При метастазах рака в головной мозг уровень этого показателя был повышен только в ткани опухоли — в 2,1 раза, но не в ткани перитуморальной зоны. В ткани менингиом содержание EGF было ниже контрольных величин в 1,4 раза.

Уровень TGF-β1 был увеличен в злокачественных новообразованиях головного мозга, но не в доброкачественных. Так, в ткани глиобластом и их перитуморальной зоны показатель превосходил нормативные значения в среднем в 1,7 раза, при метастазах — в 2,3 и 1,8 раза соответственно. В ткани менингиом показатель не имел достоверных отличий от значений в интактной ткани.

Содержание инсулиноподобных факторов роста в ткани глиобластом и перитуморальной зоны было повышено в равной степени: IFR-1 — в среднем

в 2,2 раза, IFR-2 — в среднем в 3,1 раза. При метастазах повышение инсулиноподобных факторов роста найдено только в ткани метастатической опухоли: IFR-1 и IFR-2 были повышены в среднем в 1,7 раза, тогда как в ткани перитуморальной зоны, напротив, уровень IFR-1 и IFR-2 был снижен в 1,5 и 2 раза соответственно. Наибольшие уровни инсулиноподобных факторов роста были обнаружены в ткани менингиом: относительно интактной ткани IFR-1 был повышен в 2,8 раза, а IFR-2 — в 5,7 раза.

Таким образом, найдены как общие, так и отличительные особенности содержания ростовых факторов в ткани опухолевых образований различной гистологической структуры и соответствующих перитуморальных зон. К общим чертам метаболизма ткани опухоли глиобластом, метастазов рака в головной мозг и менингиом следует отнести увеличение, хотя и разноуровневое, содержания VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, IFR-1, IFR-2 и показателя соотношения VEGF-C/VEGF-R3. Различия заключались в том, что в доброкачественной опухоли не обнаруживалось увеличение уровня VEGF-R3 и TGF- β 1, а содержание EGF и показатель соотношения VEGF-A/VEGF-R1, в отличие от значений в злокачественных новообразованиях, были ниже контрольных величин.

Агрессивность злокачественных новообразований головного мозга связана не только с биологической природой опухоли, поддерживающей множественные генетические и эпигенетические изменения, но и с последствиями аномальных сигналов, обусловленных факторами роста [13].

Анализируя полученные результаты, можно констатировать, что рост опухоли вне зависимости от гистологического строения сопровождается активацией ангиогенеза, однако при злокачественных новообразованиях этот процесс значительно более выражен.

Наши результаты согласуются с данными о том, что VEGF-A как ключевой фактор роста и его рецептор, участвующие в ангиогенезе, повышены в глиомах классов II, III, IV, менингиомах классов I и II и метастазах меланомы в головной мозг [14]. Авторы показали, что в злокачественных опухолях уровень этого фактора роста был значимо выше, чем в менингиомах. Увеличение уровня VEGF в ткани глиобластом показано многочисленными исследованиями [5–8]. Известно, что VEGF экспрессируются преимущественно опухолевыми клетками и в меньшей степени — клетками окружающих тканей глиом [15].

Известны исследования, посвященные изучению VEGF в ткани менингиом [2, 16]. Однако относительно менингиом исследователи сходятся во мнении, что увеличение уровня VEGF-A в ткани определяет выраженность перитуморального отека: чем выше содержание фактора роста, тем больше отек. В настоящем исследовании мы изучали ткань менингиом

без сопровождающего перитуморального отека и обнаружили увеличение уровня VEGF-A и его растворимого рецептора VEGF-R, способного блокировать VEGF-A. Очевидно, что коэффициент VEGF-A/VEGF-R1 менингиом, сниженный относительно их интактной ткани и отражающий уровень свободного VEGF-A, показывает и отсутствие перитуморального отека.

Возникает вопрос, какие факторы роста участвуют в активации ангиогенеза при различных новообразованиях мозга. Процесс ангиогенеза, как биологический процесс, регулируется несколькими про- и антиангиогенными факторами, особенно фактором роста эндотелия сосудов, фактором роста фибробластов, эпидермальным фактором роста, фактором, индуцируемым гипоксией 1, и трансформирующим фактор роста. Эндотелиальные клетки, предназначенные для образования сосудов, оснащены рецепторами этих ангиогенных пептидов [7, 17]. Считается, что индукторами VEGF как в норме, так и патологии могут выступать также IGF [6, 18].

В ткани глиобластом сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF ($r = 77$; $p < 0,01$), IGF-I ($r = 76$; $p < 0,01$), IGF-II ($r = 79$; $p < 0,01$) и TGF- β 1 ($r = 83$; $p < 0,01$). Практически то же найдено и в ткани перитуморальной зоны глиобластом, в которой сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием тех же факторов роста: EGF ($r = 75$; $p < 0,01$), IGF-I ($r = 77$; $p < 0,01$), IGF-II ($r = 74$; $p < 0,01$) и TGF- β 1 ($r = 80$; $p < 0,01$).

В ткани метастазов получены корреляционные связи, аналогичные таковым в ткани первичных злокачественных опухолей мозга. Сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF ($r = 87$; $p < 0,01$), IGF-I ($r = 79$; $p < 0,01$), IGF-II ($r = 81$; $p < 0,01$) и TGF- β 1 ($r = 77$; $p < 0,01$). Однако в ткани перитуморальной зоны метастазов корреляционные связи носили иной характер. Сильная положительная корреляционная связь VEGF-A прослеживалась только с TGF- β 1 ($r = 79$; $p < 0,01$), тогда как с IGF-I и IGF-II обнаружена сильная отрицательная связь ($r = -75$; $p < 0,01$ и $r = -84$; $p < 0,01$ соответственно), не найдено корреляций с содержанием EGF.

Следовательно, активация ангиогенеза в ткани злокачественных новообразований происходит с участием нескольких факторов роста. Это касается и перитуморальной зоны глиобластом, тогда как в ткани перитуморальной зоны метастатических опухолей в активации VEGF-A участвует только TGF- β 1. Известно, что TGF- β усиливает экспрессию VEGF, однако снижает уровень мРНК VEGF-R [18].

В ткани менингиом уровень VEGF-A коррелировал только с содержанием инсулиноподобных факторов роста: с IGF-I и IGF-II обнаружена сильная положи-

тельная связь ($r = 76$; $p < 0,01$ и $r = 81$; $p < 0,01$ соответственно). Не найдено корреляций с уровнем EGF и TGF- β 1. Известно, что EGF участвует в развитии нервной системы, и полиморфизмы гена EGF на хромосоме 4q25 группы связаны со злокачественными опухолями мозга [19]; вероятно, с этим связаны низкие показатели EGF в ткани менингиом. Известно также, что подсемейство TGF- β , в частности, избыточно экспрессируется в некоторых видах глиобластом, которые проявляют агрессивные фенотипы [13], что тоже объясняет сниженный уровень эпидермального фактора роста в ткани менингиом. Вместе с тем имеются данные, что высокий уровень IGF-II обеспечивает рост опухоли при менингиомах [11].

Функции фактора роста эндотелия сосудов C (VEGF-C) и рецептора VEGFR-3 в нервной системе окончательно не выяснены [20]. Существует мнение, что VEGF-C и VEGFR-3 могут способствовать нейровоспалению, возможно, за счет активации микроглии/макрофагов и астроглиоза, возникающих за счет различных воздействий, в частности вызванных трансплантацией мезенхимальных стволовых клеток [21]. Показано, что избыточная экспрессия VEGF-C и металлопротеиназы-1 может быть независимым неблагоприятным прогностическим фактором для глиом, указывая на неблагоприятный исход болезни [22], и также VEGF-C и -D могут выступать в качестве альтернативных проангиогенных факторов при анти-VEGF терапии [23].

В нашем исследовании наибольший уровень VEGF-C обнаруживался в ткани глиобластом, затем следовала ткань метастатических опухолей, VEGF-R3 (в убывающем порядке) – в ткани менингиом, перитуморальной зоны глиобластом и перитуморальной зоны метастазов, однако во всех этих образцах содержание исследуемого фактора значительно превосходило значения в интактной ткани мозга. Уровень VEGF-R3 был повышен только в ткани глиобластом, тогда как в ткани

перитуморальных зон злокачественных новообразований мозга этот показатель был ниже значений в интактной ткани. Вместе с тем соотношение VEGF-C/VEGF-R3 было повышенным во всех исследованных образцах.

Возможно, в повышение количества VEGF-C могут быть вовлечены глиальные реакции с помощью паракринных или аутокринных механизмов, связанных с ишемией ткани [24]. Однако это требует дальнейшего исследования.

Выводы

- В ткани глиобластом и перитуморальной зоны сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF, IGF-I, IGF-II и TGF- β 1.

- В ткани метастазов сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась с содержанием EGF, IGF-I, IGF-II и TGF- β 1. Однако в ткани перитуморальной зоны метастазов корреляционные связи носили иной характер: сильная положительная корреляционная связь уровня VEGF-A прослеживалась только с TGF- β 1, с уровнем IGF-I и IGF-II обнаружена сильная отрицательная связь, не найдено корреляций с содержанием EGF.

- В ткани менингиом уровень VEGF-A коррелировал только с содержанием инсулиноподобных факторов роста: с IGF-I и IGF-II обнаружена сильная положительная корреляционная связь, не найдено корреляций с уровнем EGF и TGF- β 1.

- В порядке убывания VEGF-C обнаруживался в ткани глиобластом, метастатических опухолей, менингиом, перитуморальной зоны глиобластом и перитуморальной зоны метастазов, однако во всех этих образцах содержание исследуемого фактора значительно превосходило значения в интактной ткани мозга. Уровень VEGFR-3 был повышен только в ткани глиобластом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карахан В.Б., Семенова Ж.Б., Брюховецкий А.С. и др. Проблемы диагностики и хирургии метастатических опухолей мозга. Вестник Московского онкологического общества 2004;1:3–4. [Karahan V.B., Semenova J.B., Bryukhovetsky A.S. et al. Problems of diagnosis and surgery of metastatic brain tumors. Vestnik moskovskogo onkologicheskogo obshchestva = Bulletin of Moscow Cancer Society 2004;(1):3–4. (In Russ.)].
2. Nassehi D. Intracranial meningiomas, the VEGF-A pathway, and peritumoral brain oedema. Dan Med J 2013;60(4):B4626.

3. Мартынов Б.В., Гайдар Б.В., ЩигOLEV Ю.С., Труфанов Г.Е. Метастатические опухоли головного мозга. Практическая нейрохирургия (руководство для врачей). СПб., 2002. С. 476–448 (а). [Martynov B.V., Gaidar B.V., Shchigolev Yu.S., Trufanov G.E. Brain metastatic tumors. Practical Neurosurgery (Guideline for Physicians). SPb., 2002. Pp. 476–485. (In Russ.)].
4. Машко Д.Е. Патологическая анатомия важнейших хирургических заболеваний нервной системы. Практическая нейрохирургия (руководство для врачей). СПб., 2002. С. 613–635. [Matsko D.E. Pathological

- anatomy of the most important surgical diseases of the nervous system. Practical Neurosurgery (Guideline for Physicians). SPb., 2002. Pp. 613–635. (In Russ.)].
5. Gacche R.N., Meshram R.J. Targeting tumor micro-environment for design and development of novel anti-angiogenic agents arresting tumor growth. Prog Biophys Mol Biol 2013;113(2):333–54.
6. Nijaguna M.B., Patil V., Urbach S. et al. Glioblastoma-derived Macrophage Colony-stimulating Factor (MCSF) Induces Microglial Release of Insulin-like Growth Factor-binding

- Protein 1 (IGFBP1) to Promote Angiogenesis. *J Biol Chem* 2015;290(38):23401–15.
7. Gacche R.N., Meshram R.J. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. *Biochim Biophys Acta* 2014;1846(1):161–79.
8. Wélti J., Loges S., Dimmeler S., Carmeliet P. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest* 2013, Aug;123(8):3190–200.
9. Hashimoto I., Kodama J., Seki N. et al. Vascular endothelial growth factor-C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 2001;85:93–7.
10. Alitalo K., Carmeliet P. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Cancer Cell* 2002;1:219–27.
11. Nordqvist A.C., Mathiesen T. Expression of IGF-II, IGFBP-2, -5, and -6 in meningiomas with different brain invasiveness. *J Neurooncol* 2002;57(1):19–26.
12. 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 local blood flow in the peritumoral area of supratentorial tumors on partial brain decompression (opening of dura mater). *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology* 2008; (4): 45–6. (In Russ.)].
13. Nana A.W., Yang P.M., Lin H.Y. Overview of Transforming Growth Factor β Superfamily Involvement in Glioblastoma Initiation and Progression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(16):6813–23.
14. Hatva E., Kaipainen A., Mentula P. et al. Expression of endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases and growth factors in human brain tumors. *Am J Pathol* 1995;146(2):368–78.
15. Miletic H. et al. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms. *Expert Opin* 2009;13(4):455–68.
16. Lee S.H., Lee Y.S., Hong Y.G., Kang C.S. Significance of COX-2 and VEGF expression in histopathologic grading and invasiveness of meningiomas. *APMIS* 2014;122(1):16–24.
17. Jensen R., Lee J. Predicting outcomes of patients with intracranial meningiomas using molecular markers of hypoxia, vascularity, and proliferation. *Neurosurgery* 2012;71(1):146–56.
18. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Med* 2003;9(6):669–76.
19. Almeida L.O., Custódio A.C., Santos M.J. et al. The A61G EGF polymorphism is associated with development of extraaxial nervous system tumors but not with overall survival. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;198(1):15–21.
20. Bhuiyan M.L., Kim J.C., Hwang S.N. et al. Ischemic tolerance associated with VEGF-C and VEGFR-3 signaling in the hippocampus of mice. *Neuroscience* 2015;290:90–102.
21. Shin Y.J., Riew T.R., Park J.H., Lee M.Y. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor-C (VEGF-C) and its receptor (VEGFR-3) in glial reaction caused by human mesenchymal stem cell engraftment in normal rat brain. *J Histochem Cytochem* 2015;63(3):170–80.
22. Xu Y., Zhong Y.J., Zhang W.Q., Song, J.H. Cooverexpression of matrix metalloproteinases-1 and vascular endothelial growth factor-C predicts poor prognosis in patients with glioma. *Epidemiol* 2013;37(5):697–702.
23. Grau S., Thorsteinsdottir J., von Baumgarten L. et al. Bevacizumab May cause reactivity to VEGF-C and -D in the human brain and tumor derived endothelial cells. *J Neurooncol* 2011;104(1): 103–12.
24. Shin Y.J., Choi J.S., Lee J.Y. et al. Differential regulation of vascular endothelial growth factor-C and its receptor in the rat hippocampus following transient forebrain ischemia. *Acta Neuropathol* 2008;116(5):517–27.

Эндоларингеальные лазерные резекции гортани

А.М. Мудунов, М.В. Болотин

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

Контакты: Михаил Викторович Болотин bolotin1980@mail.ru

Рак гортани занимает одно из ведущих мест в структуре злокачественных опухолей головы и шеи. В настоящее время ведущим методом лечения локализованных процессов (T1–T2) являются эндоларингеальные лазерные резекции. За период с декабря 2014 по январь 2016 г. в нашей клинике подобные оперативные вмешательства были выполнены 76 пациентам. Карцинома *in situ* диагностирована у 19 (25 %), T1a — у 27 (35 %), T1b — у 24 (31 %), T2 — у 6 (8 %) больных. По результатам планового гистологического исследования во всех случаях оперативные вмешательства носили микроскопически радикальный характер. Выполнение эндоларингеальных CO₂-лазерных резекций позволяет проводить достаточно большие радикальные оперативные вмешательства с удовлетворительным функциональным и косметическим результатом, не ухудшая при этом отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, гортань, CO₂-лазер

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-34-37

Endolaryngeal laser resection of larynx

A.M. Mudunov, M.V. Bolotin

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

Laryngeal cancer takes the leading position among malignant tumors of head and neck. Currently, endolaryngeal laser resection is the leading treatment option for localized processes (T1–T2). In the period from December 2014 to January 2016 such surgeries were performed in 76 patients in our clinic. Carcinoma *in situ* was detected in 19 (25 %), T1a in 27 (35 %), T1b in 24 (31 %), T2 in 6 (8 %) patients. As result of the planned histological examination, in all cases surgical procedures had microscopically radical character. Endolaryngeal CO₂-laser resections allow to perform enough large radical surgical interventions with satisfactory functional and cosmetic results, without compromising long-term outcomes.

Key words: squamous cell carcinoma, larynx, CO₂-laser

Введение

Рак гортани занимает одно из ведущих мест в структуре злокачественных опухолей головы и шеи. Несмотря на значительные успехи в консервативном химиолучевом лечении III–IV стадий заболевания, до настоящего время ведущим методом лечения локализованных процессов (T1–T2) является оперативное вмешательство. Открытые операции (резекции гортани) травматичны, требуют наложения временной трахеостомы, нередко — ларингостомы, с проведением повторной операции через 3–6 мес с целью пластического закрытия возникшего дефекта. Следует отметить, что даже небольшие дефекты в этой области сопровождаются нарушением таких жизненно важных функций, как дыхание и голосообразование.

В настоящее время во многих ведущих клиниках Европы и США альтернативой открытым операциям становятся эндоларингеальные лазерные резекции

(ЭЛР) с применением карбондиоксидного (CO₂) лазера. Первые публикации об эндоскопических резекциях голосовых складок датируются концом XIX — началом XX в. [1]. Однако вследствие отсутствия специального технического инструментария они не получили популярности. Первые работы об успешных результатах эндоларингеального хирургического лечения рака гортани под оптическим увеличением (микроскоп) и с использованием специального освещения и монополярной коагуляции были представлены О. Kleinsasser и соавт. [2] и А. Scalo и соавт. [3] в начале 60-х годов прошлого столетия. Однако данная методика также была достаточно трудоемкой, требовала специальных навыков и не получила широкого распространения.

М. Strong [4] в начале 1970-х годов первым успешно применил CO₂-лазер при лечении локализованного рака гортани. Дальнейшие работы R. Ossoff и соавт. [5], J. Koufman [6] в США и G. Motta и соавт. [7], W. Steiner

[8] в Европе доказали безопасность и эффективность данной методики при лечении локализованных форм рака гортани, способствовали ее популяризации.

В настоящее время в мире накоплен достаточно большой опыт подобных оперативных вмешательств.

Так, S. Preuss и соавт. сообщают о 275 пациентах, оперированных в Университетской клинике г. Кельна в период с 1985 по 2005 г. В 94 % случаев местная распространенность опухоли соответствовала категории T1 — T2. У 74 % пациентов поражение локализовалось в складочном отделе гортани, у 18 % — в надскладочном, у 8 % — в подскладочном. Авторы отмечают, что лишь 5 больным потребовалось наложение интраоперационной трахеостомы, «минимальные» послеоперационные осложнения (аспирация, инфекция, осиплость голоса, болевой синдром) зарегистрированы в 17 % случаев. Общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 90,3 и 88,2 % соответственно [9].

В последние годы показания к данному рода оперативным вмешательствам расширяются, и ряд авторов сообщают об успешном лечении опухолей T3 и даже ряда T4.

M. Sanis и соавт. публикуют данные о 226 пациентах с T3 карциномой складочного ($n = 122$; 54 %) и надскладочного ($n = 104$; 46 %) отделов гортани. Всем пациентам были выполнены ЭЛР, в ряде случаев — в сочетании с операцией на лимфатическом коллекторе шеи (63 %). Назогастральный зонд был установлен 51 пациенту на срок от 1 до 2 нед. Лишь в 4 случаях потребовалось наложение постоянной гастростомы. Трахеостома была наложена 5 пациентам. Местный рецидив диагностирован у 39 (32 %) пациентов с поражением складочного и у 22 (21 %) — с поражением надскладочного отдела гортани. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составила 64,4 и 63,0 % соответственно [10].

Таким образом, большинство исследователей склоняются к мнению о том, что ЭЛР безусловно позволяют получить лучший функциональный результат по сравнению с классическими открытыми оперативными вмешательствами, не ухудшая при этом непосредственные и отдаленные онкологические результаты.

Материалы и методы

За период с декабря 2014 по январь 2016 г. в нашей клинике были прооперированы 76 пациентов. Во всех случаях имел место первичный опухолевый процесс. Карцинома *in situ* диагностирована у 19 (25 %), T1a — у 27 (35 %), T1b — у 24 (31 %), T2 — у 6 (8 %) больных.

При выполнении ЭЛР мы использовали CO₂-лазер производства фирмы Lumenis с длиной волны 10,6 μm в виде направленного фокусного луча в режиме супер-пульс (super-pulse) с мощностью волны 2–10 W (рис. 1). В качестве метода подведения



Рис. 1. CO₂-лазер (Lumenis AcuPulse 40ST)

луча использовался микроманипулятор Acuspot, который специальным образом фиксируется на микроскопе (рис. 2). В полость рта устанавливался ларингоскоп различной длины в зависимости от локализации опухоли (рис. 3).



Рис. 2. Микроманипулятор Acuspot

Техника и объем оперативного вмешательства определялись локализацией и распространенностью первичного опухолевого очага.

При дисплазии или карциноме *in situ* складочного отдела гортани выполнялась подслизистая или подскладочная хордэктомия (типы I, II) ($n = 10$;

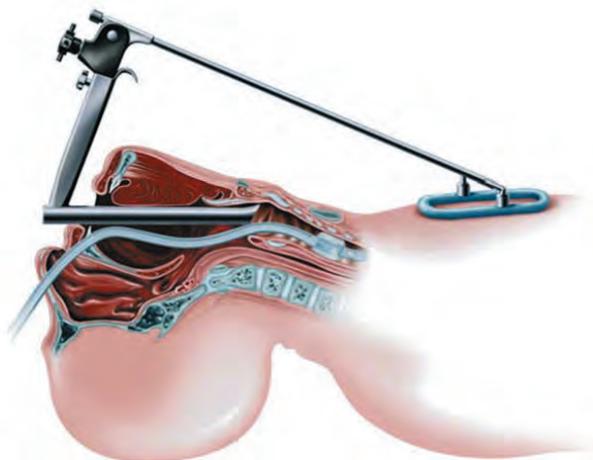


Рис. 3. Положение ларингоскопа при выполнении эндоларингеальных лазерных резекций



Рис. 5. Состояние через 5 мес после трансмукулярной хордэктомии слева (тип III)

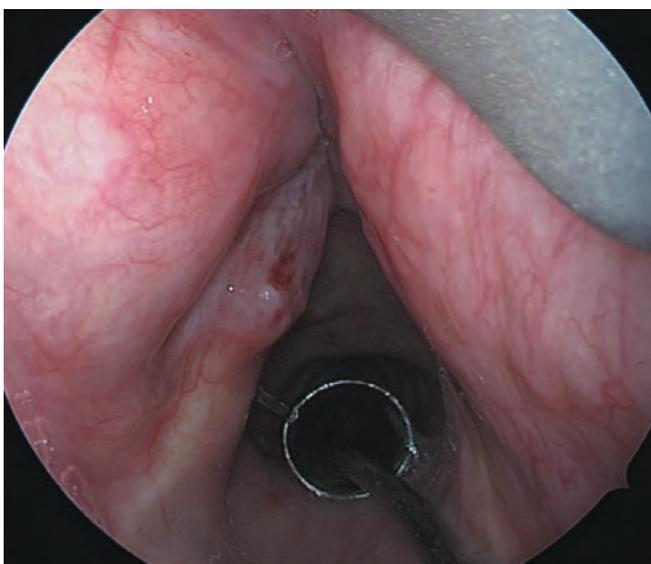


Рис. 4. Рак слизистой оболочки левой голосовой складки T1a



Рис. 6. Рак слизистой оболочки задней 1/3 левой голосовой складки с поражением гортанного желудочка и частично вестибулярной складки, T2

13 %). В случае выявления в ходе оперативного вмешательства инфильтрации голосовой мышцы последняя также включалась в блок удаляемых тканей – тип III, трансмукулярная резекция ($n = 9$; 12 %) (рис. 4). При T1a карциноме складочного отдела гортани выполнялась тотальная хордэктомия (тип IV). В блок удаляемых тканей включалась вся голосовая складка от голосового отростка до передней комиссуры ($n = 37$; 48,7 %). При T2 карциноме выполнялись расширенные хордэктомии (тип Va – Vd) с включением в блок удаляемых тканей отростка и тканей гортанного желудочка ($n = 3$; 4 %). В случае выраженного экзофитного компонента опухоли и невозможности удаления опухоли единым блоком мы считаем допустимым выполнение раздельной резекции экзофитного компонента опухоли и пораженной голосовой складки. Принципиальным

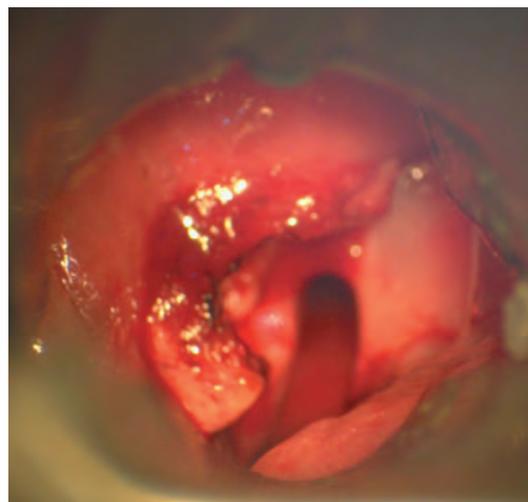


Рис. 7. Резекция экзофитного компонента опухоли

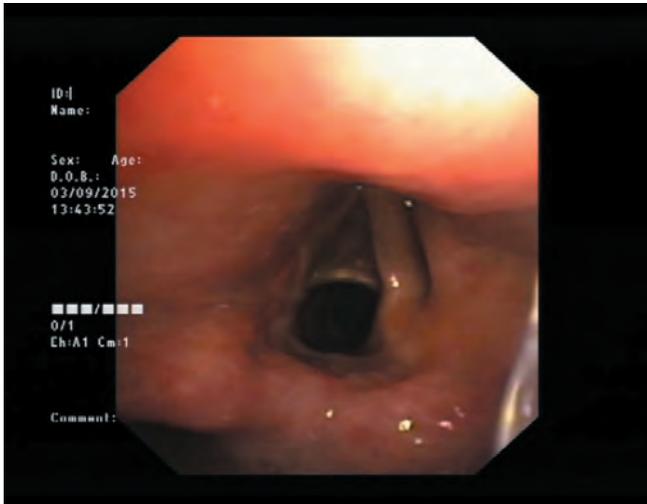


Рис. 8. Через 2 мес после тотальной расширенной хордэктомии слева (тип V)

моментом является удаление опухоли в пределах визуально здоровых тканей ($n = 2$; 2,6 %) (рис. 6–8).

При поражении надскладочного отдела гортани выполнялись атипичные резекции надгортанника, черпалонадгортанной складки с отступом 1 см от видимого края опухоли.

Результаты

Ни в одном случае после выполнения эндоларингеальных лазерных резекций не зарегистрировано ранних или поздних послеоперационных осложнений. Во всех наблюдениях получен удовлетворительный функциональный результат (отсутствие проблем с дыханием и голосом). При плановом послеоперационном гистологическом исследовании плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки диагностирован в 57 (75 %) случаях, у остальных пациентов — *cancer in situ*.

Все оперированные пациенты находились под тщательным наблюдением в сроки от 2 мес до 1,5 года.

Местные рецидивы диагностированы у 3 (5,3 %) пациентов с диагнозом рака гортани. В 1 случае опухоль изначально соответствовала T1a, в 2 случаях — T1b. В первом случае рецидив реализовался через 3 мес, в остальных случаях через 6 и 8 мес после удаления опухоли соответственно. Основной причиной неудач в этих случаях мы считаем неадекватную оценку распространенности опухоли во время выполнения эндоларингеальной резекции на этапе освоения методики. Во всех наблюдениях рецидивы носили ранний характер, т. е. имели размер опухоли, соответствующей гT1, что позволило выполнить повторные резекции у этих пациентов.

Заключение

Проанализировав собственные данные и данные зарубежных авторов, мы можем выделить следующие основные преимущества использования ЭЛР гортани:

- тщательный гемостаз во время оперативного вмешательства, что позволяет выполнять его в более комфортных условиях, детально видеть границу между здоровой и опухолевой тканью и более точно оценить распространенность опухолевого процесса;
- вследствие особенностей воздействия лазера на окружающие мягкие ткани зона коагуляционного некроза значительно меньше, чем при использовании стандартной электрокоагуляции, послеоперационный отек тканей менее выражен, что практически во всех случаях позволяет избежать плановой трахеостомии, значительно ускоряет послеоперационную реабилитацию;
- отсутствие реконструктивного этапа.

Таким образом, с учетом вышеизложенного можно утверждать, что ЭЛР являются методом выбора при лечении местно-распространенного (T1–T2) рака складочного отдела гортани и позволяют получить лучшие функциональные результаты по сравнению с классическими открытыми методиками, не ухудшая при этом непосредственные и отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pratt L.W. Historical perspective. In: Ferlito A. Neoplasms of the Larynx. Edinburgh/London: Churchill Livingstone. 1993. P. 1–25.
2. Klacinsasser O. Die Laryngomikroskopie (Lupenlaryngoskopie) und ihre Bedeutung für die Erkennung der Vorerkrankungen und frühformen des Stimmlipencarcinomas. Arch Ohren Nasen Kehlkopf 1962;180:724–7.
3. Scalco A.N., Shipman W.F., Tabb H.G. Microscopic suspension laryngoscopy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1960;69:1134–8.
4. Strong M.S. Laser management of premalignant lesions of the larynx. Can J Otolaryngol 1974;3:560–563.

5. Ossof R.H., Hotaling A.J., Karlan G., Sisson A. Laser in otolaryngology — head and neck surgery: retrospective analysis of complications. Laryngoscope 1983;93:1287–9.
6. Koufmann J.A. The endoscopic management of early squamous carcinoma of the vocal cord with carbon dioxide surgical laser: clinical experience and a proposed subclassification. Otolaryngol Head and Neck Surg 1986;95:531–7.
7. Motta G., Eposito E., Cassiano B., Motta S. T1–T2–T3 glottic tumors: fifteen years experience with CO2 laser. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 1997;527:155–9.

8. Steiner W. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. Am J Otolaryngol 1993;4:116–21.
9. Preuss S.F., Cramer K., Klussmann J.P. et al. Transoral laser surgery for laryngeal cancer: outcome, complications and prognostic factors in 275 patients. Eur J Surg Oncol 2009;35:235–40.
10. Canis M., Ihler F., Martin A. et al. Results of 226 patients with T3 laryngeal carcinoma after treatment with transoral laser microsurgery. Head Neck 2013 Apr 18.

Результаты хирургического и лучевого лечения меланомы конъюнктивы

А.А. Яровой, О.В. Голубева, С.С. Клеянкина, В.А. Яровая

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;
Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а

Контакты: Андрей Александрович Яровой yarovoyaa@yandex.ru

Цель работы — анализ результатов хирургического и консервативного лечения меланомы конъюнктивы (МК) на основе собственного опыта.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ данных 25 пациентов с МК, подвергшихся хирургическому и/или брахитерапевтическому лечению с использованием аппликаторов Sr-90. Проведен анализ клинических и гистологических особенностей, а также результатов лечения.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 57,15 (20–82) года. В 9 случаях МК развилась на фоне приобретенного меланоза (первичного — 8, вторичного — 1). В 15 случаях был вовлечен лимб, в 14 — роговица, в 24 — бульбарная конъюнктура, в 8 — своды, в 7 — тарзальная конъюнктура. Максимальная толщина опухоли составила 28 мм. Десять пациентов были пролечены путем эксцизионной биопсии (включая CO₂-лазер и радиохимию), 4 — путем эксцизионной биопсии с последующим проведением брахитерапии Sr-90, 8 — проведением исключительно брахитерапии, средняя доза излучения при этом составила 150 Гр на глубине 1,5–3,0 мм. У 1 пациента была проведена поднадкостничная экзентерация орбиты, у 2 — расширенная энуклеация. Семь удаленных МК были эпителиоидноклеточного типа, 5 — веретенчатого, 5 — смешанного. Срок наблюдения составил от 3 до 114 мес, в среднем — 25 мес. Регрессия опухоли была достигнута у 21 пациентов, имел место 1 рецидив после хирургического лечения и 3 — после облучения, при этом все рецидивы были отмечены у пациентов с приобретенным меланозом, 3 рецидива успешно пролечены, 1 рецидив привел к экзентерации орбиты. Ни одного рецидива не было зарегистрировано после проведения комбинированного лечения. У 1 пациента были верифицированы метастазы в околоушные лимфатические узлы. Два пациента погибли вследствие метастатического поражения. После проведения брахитерапии Sr-90 осложнений отмечено не было. Пациенты, перенесшие расширенную энуклеацию, наблюдаются 4 и 22 мес без признаков рецидивирования.

Выводы. Хирургическое иссечение в комбинации с брахитерапией Sr-90 является наиболее эффективным методом лечения МК. Для проведения исследования в дальнейшем требуются большие группы пациентов.

Ключевые слова: меланома конъюнктивы, расширенная энуклеация, комбинированное лечение, брахитерапия, Sr-90.

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-38-41

Results of surgical and radiation treatment of conjunctival melanoma

A.A. Yarovoy, O.V. Golubeva, S.S. Kleyankina, V.A. Yarovaya

Ocular Oncology Department, S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution;
59a Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russia

Objective — analysis of the results of surgical and conservative treatment of conjunctival melanoma (CM) on the basis of our own experience.

Materials and methods. Retrospective analysis of 25 patients with CM treated with surgery and/or Sr-90-brachytherapy in Ocular Oncology Service of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. Clinical and histological features and treatment outcomes were analyzed.

Results. Patients mean age was 57.15 years (from 20 to 82). In 9 cases CM arose from acquired melanosis (primary — 8, secondary — 1). In 15 cases tumor involved limbus, in 14 — cornea, in 24 cases — bulbar conjunctiva, in 8 — fornices and in 7 — tarsal conjunctiva. Maximum tumor thickness was up to 28 mm. Ten patients were treated with excisional biopsy (including CO₂-laser or radiosurgery), 4 — with excisional biopsy with subsequent Sr-90-brachytherapy, 8 — with brachytherapy alone with mean irradiation dose 150 Gy to a depth of 1.5–3.0mm, in 1 patient orbital periosteal exenteration was fulfilled and in 2 patients extended enucleation was performed. Seven excised tumors were epithelioid cell, 5 — spindle cell, 5 — mixed cell type. The follow-up was from 3 to 114 months (mean 25 months). Local control was achieved in 21 cases, 1 recurrence was after surgery and 3 after irradiation, all the recurrences were in patients with acquired melanosis, 3 recurrences were successfully treated, one led to exenteration. No recurrences were diagnosed after surgery combined with brachytherapy. One patient had preauricular lymph nodes metastasis. Two patients died because of metastasis. No complications were diagnosed after Sr-90-irradiation. Patients underwent extended enucleation are followed up 4 and 22 months with no features of recurrences.

Conclusion. Excisional biopsy especially combining with Sr-90-brachytherapy is a well-tolerated and effective therapy. Larger groups of patient are required for further analysis.

Key words: conjunctival melanoma, extended enucleation, combined treatment, brachytherapy, Sr-90

Введение

Меланома конъюнктивы (МК) относится к редким заболеваниям глаза [1], составляя лишь 2 % в структуре злокачественных опухолей органа зрения [7] и 0,25 % от общего числа меланом различной локализации [4]. Отличительными особенностями МК, развивающейся из меланоцитов, расположенных среди базальных клеток конъюнктивы, являются клинический полиморфизм, частое метастазирование и склонность к рецидивированию после хирургического лечения [15–17], чем и обусловлено множество предлагаемых ранее и используемых в настоящее время методов лечения.

Иссечение по технике *no-touch* с последующей криотерапией краев раны является ведущим хирургическим подходом к лечению МК [14]. В ряде клиник активно применяется брахитерапия с различными изотопами, включая Ru-106 [10], I-125 [9] и Sr-90 [1, 3, 13]. Дистанционная лучевая терапия в исключительных случаях может быть использована как альтернатива экзентерации при МК высокого риска [18]. В последние годы предложено использование химиотерапевтических средств, таких как митомицин-С [11], и интерферонов [2, 6]. Все вышеперечисленные методы применяются как самостоятельно, так и в комбинации.

Тем не менее относительно небольшая встречаемость МК не позволяет провести достаточно крупные рандомизированные исследования и обоснованно определить наиболее рациональный метод лечения. Имеющиеся публикации, как правило, представляют небольшой объем исследований с неоднозначными результатами и нередко служат материалом для последующих весьма ценных и интересных метаанализов [8]. В связи с этим результаты лечения МК, публикуемые различными центрами, представляют интерес для понимания возможностей и эффективности лечения данной патологии.

Цель данной работы — анализ результатов хирургического и консервативного подходов к лечению МК на основе собственного опыта.

Материалы и методы

За период с 2001 по 2015 г. в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России было пролечено 30 пациентов с МК. Проведено хирургическое и/или брахитерапевтическое лечение с использованием аппликаторов с радиоизотопом Sr-90+Y-90. В исследование были включены 25 пациентов с имеющейся полной клинической информацией и сроком наблюдения не менее 3 мес.

Средний возраст пациентов исследуемой группы, представленной в равной степени лицами женского ($n = 13$; 52 %) и мужского пола ($n = 12$; 48 %), составил 57,15 года (от 20 до 82 лет).

В 24 случаях в процесс была вовлечена бульбарная конъюнктура, с меньшей частотой поражались лимб ($n = 15$) и роговица ($n = 14$), а также своды ($n = 8$) и тарзальная конъюнктура ($n = 7$). Максимальная толщина новообразования составила 28 мм, минимальный диаметр основания — 5 мм.

Клиническая картина в 15 случаях была представлена узловой формой, 2 опухоли были беспигментными. Поверхностно-распространенные формы МК имели место у 6 пациентов. При этом у 4 пациентов отмечен плоскостной рост с формированием узла. В 9 случаях МК развилась на фоне первичного приобретенного меланоза с малигнизацией, в 1 случае — на фоне вторичного приобретенного меланоза с малигнизацией (после ожога конъюнктивы клеем несколько лет назад), 5 случаев — *de novo*, 10 — на фоне невуса.

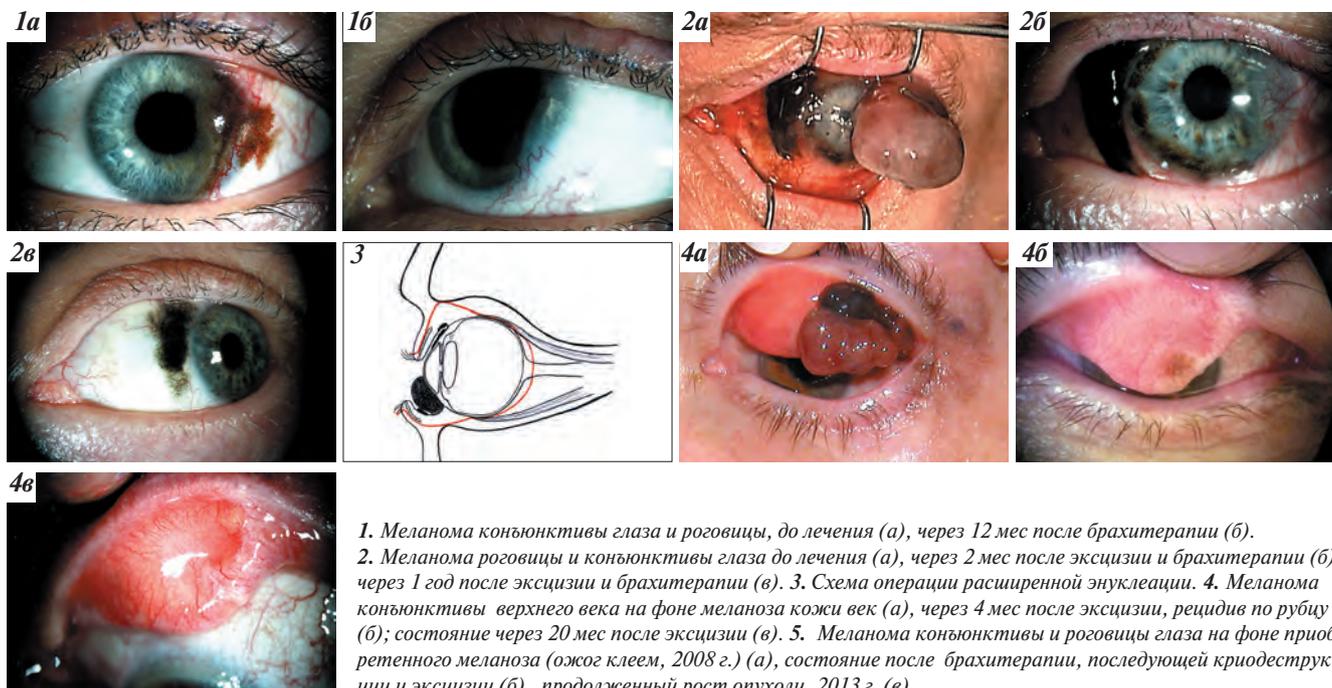
Из методов обследования использовались биомикроскопия, визометрия, тонометрия, ультразвуковая биомикроскопия, офтальмоскопия, в ряде случаев компьютерная и/или магнитно-резонансная томография, общее онкологическое обследование.

Десяти пациентам было выполнено хирургическое иссечение опухоли (включая CO₂-лазерное и радиохirurgическое), 4 — эксцизионная биопсия с последующим проведением брахитерапии, 8 пациентам первично проведена брахитерапия (1 пациентке с вторичным меланозом выполнена брахитерапия с нескольких полей). Поглощенная доза излучения при этом составляла 150–180 Гр на глубине 1,5–3,0 мм. У 1 пациента первично была проведена поднадкостничная экзентерация орбиты. У 2 пациентов с вовлечением в процесс сводов, бульбарной и тарзальной конъюнктивы выполнена расширенная энуклеация по следующей методике: после проведения блефарорафии, отступив от края век на 2–3 мм, выполняли разрез кожи, на всем протяжении разделялась кожно-мышечная пластинка век. По всей окружности костного края орбиты рассекалась тарзоорбитальная фасция с входом в орбиту. Прямые мышцы последовательно выделялись, их сухожилия отсекались от глазного яблока. Особое внимание уделялось сохранению целостности конъюнктивального мешка. После пересечения зрительного нерва и гемостаза кожа век сшивалась над оставшимися тканями орбиты.

Гистологическое исследование удаленных образований проводили по стандартной методике. Срок наблюдения составил от 3 до 114 мес, в среднем 25 мес.

Результаты и обсуждение

Локальный контроль опухоли (стойкая эрадикация) достигнут у 21 пациента, из них 9 были пролечены хирургическим методом, 6 пациентам проведена брахитерапия (рис. 1), 4 — комбинированное лечение (хирургическое удаление + брахитерапия) (рис. 2), 2 пациентам выполнена расширенная энуклеация (рис. 3).



1. Меланома конъюнктивы глаза и роговицы, до лечения (а), через 12 мес после брахитерапии (б).
 2. Меланома роговицы и конъюнктивы глаза до лечения (а), через 2 мес после эксцизии и брахитерапии (б), через 1 год после эксцизии и брахитерапии (в). 3. Схема операции расширенной энуклеации. 4. Меланома конъюнктивы верхнего века на фоне меланоза кожи век (а), через 4 мес после эксцизии, рецидив по рубцу (б); состояние через 20 мес после эксцизии (в). 5. Меланома конъюнктивы и роговицы глаза на фоне приобретенного меланоза (ожог клеем, 2008 г.) (а), состояние после брахитерапии, последующей криодеструкции и эксцизии (б), продолженный рост опухоли, 2013 г. (в)

Гистологически удаленные МК распределились следующим образом: 7 — эпителиоидноклеточный тип, 5 — веретенноклеточный, 5 — смешанный тип. Отмечена зависимость между объемом поражения и типом МК: чем большую площадь поражала МК (бульбарную и тарзальную конъюнктиву, а также лимб), тем с большей вероятностью выявлялся эпителиоидноклеточный тип опухоли. При этом степень пигментации не была связана ни с площадью поражения, ни с типом МК, ни с результатами лечения (гистологически выраженную пигментацию имела 1 опухоль, беспигментными были 3 новообразования, слабо пигментированными — 6 и умеренно пигментированными — 6).

Рецидивы имели место у 4 пациентов, при этом во всех случаях МК была на фоне приобретенного меланоза: у 1 пациента — после хирургического лечения (рис. 4), у 3 — после проведенной брахитерапии. Одному пациенту спустя 4 мес после лечения было проведено повторное хирургическое иссечение рецидивной опухоли с последующей криотерапией в области краев и дна раны, срок наблюдения без рецидива — 20 мес; 2-му пациенту через 47 мес проведена повторная брахитерапия, срок наблюдения без рецидива — 5 лет; 3-му, с рецидивным очагом в области слезного мясца (23 мес после лечения), проведена дистанционная лучевая терапия (суммарная очаговая доза 60 Гр) на область внутренних отделов орбиты со стойким положительным результатом в течение 80 мес; 4-му пациенту с вторичным меланозом была выполнена экзентерация орбиты (через 48 мес после начала лечения), однако через 18 мес отмечены продолжительный рост опухоли в слезный канал и полость носа, развитие метастазов.

Диссеминация имела место у 4 пациентов. У 1 пациента были верифицированы метастазы МК в околушные лимфатические узлы спустя 28 мес после хирургического удаления опухоли, у другого пациента регионарная диссеминация опухоли в шейные лимфатические узлы произошла через 18 мес после лечения. Два пациента — один после локального иссечения опухоли, другой после экзентерации — погибли от метастатической болезни через 12 и 27 мес после лечения соответственно.

Каких-либо осложнений после проведения брахитерапии не отмечено. Пациенты, перенесшие расширенную энуклеацию, наблюдаются 4 и 22 мес без признаков рецидивирования. Проведена успешная косметическая реабилитация с подбором эктопротезов.

Несмотря на относительно небольшое количество наблюдений в данном исследовании и невозможность проведения адекватного статистического анализа, нами были отмечены более успешные результаты при использовании комбинированного лечения МК, о чем также свидетельствуют многие зарубежные исследования, в частности проведенный James R. Wong и соавт. метаанализ [8], включающий 74 пациентов со средним сроком наблюдения 63,9 мес: в 80 % случаев была достигнута полная регрессия опухоли, у 20 % пациентов диагностирован рецидив, при этом 5- и 10-летний локальный контроль опухоли без признаков метастазирования по Каплану—Майеру составил 82 %. Хирургический метод удаления опухоли, наиболее широко используемый в мире, тем не менее, несколько уступает в эффективности комбинированному лечению: в группе из 457 пациентов при среднем

сроке наблюдения 52 мес отмечено рецидивирование МК в 29 % случаев (10 % пациентов было необходимо проведение экзентерации) при достигнутом уровне регрессии в 72 % случаев, при этом у 19 % диагностирована диссеминация опухоли, 6 % пациентов погибли [8]. Брахитерапия с Sr-90 как достаточно эффективный вид первичного и единственного лечения МК признается не всеми учеными [12], хотя наш опыт свидетельствует, что при адекватном облучении солитарных очагов на бульбарной конъюнктиве без обширного меланоза с малигнизацией может быть достигнута высокая эффективность лечения.

Выводы

• МК является клинически сложной патологией, требующей многофакторного подхода в лечении с ис-

пользованием как хирургических, так и терапевтических методов в зависимости от локализации, распространенности, толщины опухоли, а также других клинических особенностей.

• При наличии показаний к экзентерации при МК целесообразно решение вопроса о возможности щадящего вмешательства (расширенной энуклеации) с сохранением тканей орбиты, однако при условии сохранения целостности удаляемого конъюнктивального мешка с опухолью.

• С учетом относительной редкости МК для разработки более обоснованных и стандартизированных подходов к лечению целесообразно объединение опыта отечественных офтальмоонкологических центров, имеющих сходный арсенал методов лечения, и проведение объединенного исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бровкина А.Ф., Вальский В.Г., Гусев Г.А. и др. Офтальмоонкология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2002. [Brovkina A.F., Valsky V.G., Gusev G.A. et al. Ophthalmic oncology: a guideline for physicians. M.: Medicine, 2002. (In Russ.)].
2. Бровкина А.Ф., Гришина Е.Е., Яценко О.Ю., Андрейченко А.М. Первый опыт лечения Ингароном меланомы конъюнктивы. Опухоли головы и шеи 2012;(2): 9–12. [Brovkina A.F., Grishina E.E., Yatsenko O.Yu., Andreichenko A.M. First experience of treatment of conjunctival melanoma with Ingaron. Opuholi golovy i shei = Head and neck tumors 2012(2): 9–12. (In Russ.)].
3. Вальский В.В., Зарубей Г.Д. Крупно-фракционная брахитерапия злокачественных опухолей конъюнктивы. Достижения и перспективы офтальмоонкологии: Сб. трудов МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца. 2001. С. 98–100. [Valsky V.V., Zarubey G.D. Large-fraction brachytherapy of malignant tumors of conjunctiva. Achievements and Prospects of Ophthalmic Oncology: collection of scientific papers of Moscow Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz. 2001. Pp. 98–100. (In Russ.)].
4. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer 1998;83(8): 1664–78. Fernandes B.F., Nikolitch K., Coates J. et al. Local chemotherapeutic agents for the treatment of ocular malignancies. Surv Ophthalmol 2014;59(1): 97–114.
5. Finger P.T., Sedek R.W., Chin K.J. Topical interferon alfa in the treatment of conjunctival melanoma and primary acquired melanosis complex. Am J Ophthalmol 2008;145(1):124–9.
6. Isager P., Engholm G., Overgaard J., Storm H. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark 1943–97: observed and relative survival of patients followed through 2002. Ophthalmic Epidemiol 2006;13(2):85–96.
7. James R. Wong, Afshan A. Nanji, Anat Galor, Carol L. Karp. Management of conjunctival malignant melanoma: a review and update. Expert Rev Ophthalmol 2014;9(3):185–204.
8. Karim R., Conway R.M. Conservative resection and adjuvant plaque brachytherapy for early-stage conjunctival melanoma. Clin Experiment 2011;39(4):293–8.
9. Krause L., Mladenova A., Bechrakis N.E. et al. Treatment modalities for conjunctival melanoma. Klin Monatsblätter für Augenheilkd 2009;226(12):1012–6.
10. Kurli M., Finger P.T. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: 12 years' experience. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243(11):1108–14.
11. Lommatzsch P.K., Lommatzsch R.E., Kirsch I., Fuhrmann P. Therapeutic outcome of patients suffering from malignant melanomas of the conjunctiva. Br J Ophthalmol 1990;74(10):615–9.
12. Missotten G., De Keizer R., Spileers W. et al. Strontium brachytherapy in conjunctival melanoma. Acta Ophthalmol 2011;89:248.
13. Shields J.A., Shields C.L., De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. Arch Ophthalmol 1997;115(6):808–15.
14. Shields C.L., Kaliki S., Al-Dahmash S.A. et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Clinical Classification Predicts Conjunctival Melanoma Outcomes. Ophthalm Plast Reconstr Surg 2012;28(5):313–23.
15. Shields C.L., Shields J.A., Gündüz K. et al. Conjunctival Melanoma: Risk Factors for Recurrence, Exenteration, Metastasis, and Death in 150 Consecutive Patients. Arch Ophthalmol 2000;118(11):1497.
16. Tuomaala S., Kivelä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: Implications for sentinel lymph node biopsy. Ophthalmology 2004; 111(4):816–21.
17. Wuestemeyer H., Sauerwein W., Meller D. et al. Proton radiotherapy as an alternative to exenteration in the management of extended conjunctival melanoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;244(4):438–46.

Анализ результатов лечения больных со злокачественными опухолями слюнных желез

В.Т. Вайрадян, А.М. Мудунов, В.Д. Ермилова, Р.И. Азизян, И.А. Задеренко, С.Б. Алиева, Е.Л. Дронова

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

Контакты: Виолетта Тиграновна Вайрадян v_violetta@list.ru

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями слюнных желез (ЗОСЖ).

Материалы и методы. Анализ 417 пациентов с ЗОСЖ, получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 1988 по 2014 г. Все исследуемые были разделены на 4 основные группы в зависимости от проводимого лечения: группа хирургического лечения — 27,3 % ($n = 114$), комбинированного (операция и лучевая терапия (ЛТ)) — 54,0 % ($n = 225$), комплексного (операция, ЛТ и химиотерапия) — 10,5 % ($n = 44$), консервативного лечения (ЛТ и/или химиотерапия) — 8,2 % ($n = 34$).

Результаты. Лучшая 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) отмечена при локализации опухолевого процесса в области малых слюнных желез (СЖ) слизистой оболочки (СО) полости рта ($73,2 \pm 5,5$ %) и околоушной СЖ ($62,3 \pm 3,3$ %), самая низкая — при опухолях подъязычной СЖ (0 %) (медиана не достигнута, $p = 0,07$). В зависимости от морфологического варианта лучшая 5-летняя БРВ была отмечена в группах миеоэпителиальной карциномы и ацинозно-клеточной карциномы: $81,3 \pm 9,8$ и $79,1 \pm 8,4$ % соответственно (медиана не достигнута, $p > 0,05$); худшая — при плоскоклеточном раке, карциноме слюнных протоков и аденокарциноме: $45,7 \pm 15,5$; $50,3 \pm 12,7$ и $53,0 \pm 5,5$ % соответственно (медиана не достигнута). При низкодифференцированных опухолях (G_3) 5-летняя БРВ самая низкая и составила $32,7 \pm 4,1$ %, а при опухолях G_1 — $83,6 \pm 3,1$ % ($p = 0,000001$). При G_3 добавление ЛТ к операции значительно снижает частоту местного рецидивирования — с 51,4 % (самостоятельное хирургическое) до 33,8 % (комбинированное) ($p = 0,08$). Отмечено достоверное снижение 5-летней БРВ с $74,2 \pm 2,6$ % без неблагоприятных патоморфологических признаков до $37,9 \pm 5,4$ % с их наличием ($p = 0,000001$). Выполнение шейной лимфодиссекции абсолютно показано при локализации опухоли в области поднижнечелюстной СЖ, так как снижает частоту местного рецидивирования: 15,8 % против 25,9 % в группе без лимфодиссекции, $p > 0,05$. При других локализациях ЗОСЖ профилактическая лимфодиссекция не улучшает отдаленные результаты лечения. Проведение ЛТ в послеоперационном периоде достоверно улучшало отдаленные результаты лечения в сравнении с группой предоперационной ЛТ (частота местных рецидивов 29,5 и 9,7 % соответственно, $p = 0,0002$). Применение химиотерапии оправдано в группе опухолей низкой степени дифференцировки (G_3), так как значительно снижает частоту реализации отдаленных метастазов (17,6 и 9,1 % в группах комбинированного лечения и консервативной химиолучевой терапии соответственно, $p > 0,05$).

Ключевые слова: злокачественные опухоли слюнных желез, хирургическое лечение, лучевое лечение, химиолучевое лечение

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-42-52

Analysis of the results of treatment of patients with malignant tumors of the salivary glands

V.T. Vayradyan, A.M. Mudunov, V.D. Ermilova, R.I. Azizyan, I.A. Zaderenko, S.B. Aliyeva, E.L. Dronova

Objective: improve results of the treatment of patients with malignant salivary gland neoplasm (MSGN).

Materials and methods. Analysis of 417 patients suffering from MSGN treated in the Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” from 1988 to 2014. All the subjects were divided into 4 main groups according to the treatment assigned: group of the surgical treatment — 27.3 % ($n = 114$), group of the combined treatment (surgery and radiotherapy (RT)) — 54.0 % ($n = 225$), group of the complex treatment (surgery, radiotherapy and chemotherapy) — 10.5 % ($n = 44$), group of conservative treatment (radiotherapy and/or chemotherapy) — 8.2 % ($n = 34$).

Results. Best 5-year disease-free survival (DFS) was observed in patients with localization of the tumor process in the minor salivary glands (MSG), mucosal tunic (MT) of mouth (73.2 ± 5.5 %) and parotid gland (62.3 ± 3.3 %), while the lowest survival rate was observed in tumors of sublingual salivary gland (0%) (median was not achieved, $p = 0.07$). Depending on the morphological variants the best 5-year DFS was observed in groups of myoepithelial carcinoma, and acinar cell carcinoma: 81.3 ± 9.8 and 79.1 ± 8.4 %, respectively (median was not reached, $p > 0.05$); the worst survival rate was observed in patients with squamous cell carcinoma, carcinoma of the salivary ducts and adenocarcinoma: 45.7 ± 15.5 ; 50.3 ± 12.7 and 53.0 ± 5.5 %, respectively (median was not reached). In poorly differentiated tumors (G_3) 5-year DFS was lowest and was equal to 32.7 ± 4.1 %, while in G_1 tumors — 83.6 ± 3.1 % ($p = 0.000001$). In G_3 tumors addition of radiotherapy to the surgery significantly reduces the incidence of local recurrence — from 51.4 % (surgical treatment alone) down to 33.8 % (combined treatment) ($p = 0.08$). There was a significant decrease in 5-year disease-free survival rate from 74.2 ± 2.6 % without any adverse pathological signs down to 37.9 ± 5.4 % in the presence of these signs ($p = 0.000001$). Cervical lymph node dissection is absolutely indicated

for tumor localization in submandibular salivary gland, as it reduces an incidence of local recurrence: 15.8 % versus 25.9 % in the group without lymph node dissection, $p > 0.05$. In case of other MSGN localizations, prophylactic lymphadenectomy does not improve long-term outcomes. Radiotherapy in the post-op period significantly improves long-term results of treatment in comparison with a group of preoperative radiotherapy (local recurrence rates are 29.5 and 9.7 %, respectively, $p = 0.0002$). The use of chemotherapy can be justified in case of neoplasms with poor differentiation (G_3) since this significantly reduces an incidence of distant metastases (17.6 and 9.1 % in groups of the combined treatment and in the group of conservative chemoradiotherapy respectively, $p > 0.05$).

Key words: malignant salivary gland neoplasms, surgery, radiotherapy, chemoradiotherapy

Среди опухолей головы и шеи на долю опухолей слюнных желез (СЖ) приходится 7 % заболеваний данной локализации, до 46 % из них представлены злокачественными новообразованиями [7].

На сегодняшний момент стандарты лечения (NCCN 2.2013) злокачественных опухолей слюнных желез (ЗОСЖ) включают хирургическое лечение на I-м этапе с последующей лучевой терапией (ЛТ) или с конкурентной химиолучевой терапией. Если хирургическое удаление невозможно, ЛТ проводится в самостоятельном режиме. Показаниями к послеоперационной ЛТ являются: наличие периневральной, периваскулярной инвазии, распространение опухоли за пределы капсулы (неблагоприятные патоморфологические характеристики); при аденокистозном раке, при умеренно- и низкодифференцированных злокачественных опухолях, при размере опухоли T3–4, при метастазах в лимфатических узлах [13].

Наличие неблагоприятных патоморфологических характеристик снижает 5-летнюю выживаемость с 95 до 35 %, а также повышает риск метастазирования — как регионарного, так и отдаленного [3, 12, 13]. Клиническая стадия, гистологический вариант ЗОСЖ, степень дифференцировки, наличие благоприятных/неблагоприятных патоморфологических характеристик злокачественных опухолей определяют прогноз и дают возможность определить тактику лечения.

ЗОСЖ являются малочувствительными к ЛТ или вовсе радиорезистентными [1, 11–13]. Однако, по данным исследования Университета Флориды, выявлено значительное улучшение отдаленных результатов при аденокистозном раке (T4N0M0) в группе комбинированной терапии по сравнению с группой хирургического лечения в самостоятельном варианте в виде уменьшения частоты развития местных рецидивов и отдаленных метастазов (частота безрецидивного контроля) — 81 и 66 % соответственно [2, 6]. Однако, по заключению Американской национальной базы данных по раку, 5-летняя выживаемость у пациентов с ацинозно-клеточной карциномой после хирургического лечения составила 96,8 %, после комбинированного лечения — 88,2 % [10]. Данные неоднозначны, так как в группу комбинированного лечения были включены пациенты с более агрессивными вариантами опухолей. По данным Armstrong J.G. и соавт., при зло-

качественных опухолях низкой степени дифференцировки, соответствующих клинической стадии III–IV, безрецидивные отдаленные результаты выше в группе комбинированной терапии (51,3 %) по сравнению с группой хирургического лечения в самостоятельном варианте (16,8 %) [3].

Степень выраженности ответа опухоли на ЛТ, по мнению E.Z. Eneroth, C.M. Jacobson, T.A. Белоус и др., зависит от гистологического варианта ЗОСЖ. Указанные авторы расценивают мукоэпидермоидную карциному как средне- или низкорadiочувствительную, а ацинозно-клеточную карциному — как более чувствительную к ЛТ, так как серозные клетки ацинусов наиболее радиочувствительные из всех клеточных компонентов СЖ [1, 9]. По мнению O. Hoshino, аденокистозный рак является радиочувствительным за счет преобладания миоэпителиальных клеток. В то же время базально-клеточная карцинома, для гистогенеза которой также важна роль миоэпителия, оказалась радиорезистентной [4]. Карцинома слюнных протоков — низкочувствительная к ЛТ. По мнению A.E. Pinto и соавт., разная реакция на облучение ЗОСЖ даже одной группы клеток, вероятнее всего, свидетельствует о разной степени дифференцировки [14]. В исследовании T.A. Белоус в группе низкодифференцированных мукоэпидермоидных карцином ответ опухоли на ЛТ был отмечен у 85,8 % (6 из 7) больных, при умеренно-дифференцированных — у 40 % (4 из 10), в группе высокодифференцированных опухолей ни у одного из 10 пациентов не отмечено микроскопических признаков действия ЛТ. Малое количество наблюдений не позволяет высказать по этому поводу определенные суждения [1]. A.G. Renahan, E.N. Gleave отмечают, что главным прогностическим фактором, влияющим на общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) и чувствительность к ЛТ, является степень дифференцировки злокачественной опухоли [8, 15].

Применение селективной шейной лимфодиссекции, по мнению J.P. Shah, R.M. Byers, H.T. Hoffman, при злокачественных опухолях околоушной СЖ считается необоснованным, так как непроявившиеся (субклинические) метастазы будут подавлены при помощи адекватной послеоперационной ЛТ с тем же результатом, что и при помощи селективной шейной лимфо-

диссекции [4, 16]. Однако, по мнению J.G. Armstrong и др., супраомохиоидальная шейная лимфодиссекция эффективна при высокозлокачественных формах рака СЖ, при первичных опухолях > 4 см в диаметре независимо от степени злокачественности [3]. При злокачественных опухолях подчелюстной СЖ стадии T1–T2 без экстрапаренхимального распространения рекомендуется удаление подчелюстной СЖ и выполнение модифицированной шейной лимфодиссекции уровней I, II, III (супраомохиоидальная шейная лимфодиссекция) [16].

Ввиду редкости ЗОСЖ, разнообразия гистологических вариантов, распространенности и локализации трудно выделить идентичную группу для сравнения чувствительности каждого гистологического варианта ЗОСЖ к ЛТ, химиотерапии (ХТ) с идентичной стадией, степенью дифференцировки и патоморфологическими характеристиками. На базе Национального института рака (США) создан комитет, ориентированный на решение совместных задач и объединение базы данных пациентов с ЗОСЖ различных онкологических учреждений (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/finding>).

Материалы и методы

Клинический материал составили 417 пациентов с ЗОСЖ, наблюдавшихся и получавших лечение в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина (РОНЦ им. Н.Н. Блохина) с декабря 1988 по декабрь 2014 г. Частота возникновения ЗОСЖ в зависимости от локализации представлена на рис. 1. Так, злокачественные опухоли чаще локализовались в околоушной СЖ, поднижнечелюстной СЖ и в малых СЖ слизистой оболочки твердого неба: 58,3; 17,5 и 11,3 % соответственно.



Рис. 1. Распределение пациентов по локализации злокачественных опухолей слюнных желез

Наиболее часто встречаемым гистологическим вариантом ЗОСЖ является аденокистозный рак — 29 % ($n = 121$), 2-е место по частоте занимает аденокарцинома — 23 % ($n = 96$), чуть меньше случаев мукоэпидермоидной карциномы — 19 % ($n = 77$), на 4-м месте — рак в плеоморфной аденоме — 7,4 % ($n = 31$) (рис. 2).



Рис. 2. Распределение пациентов по морфологическому варианту опухоли

Для околоушной СЖ самым частым гистологическим вариантом опухоли явилась аденокарцинома — 24,3 % ($n = 59$), для поднижнечелюстной СЖ — аденокистозный рак — 37 % ($n = 27$), злокачественные опухоли подъязычной СЖ были представлены 3 морфологическими вариантами: аденокистозным раком (33,3 %), аденокарциномой (33,3 %) и плоскоклеточным раком (33,3 %). Для малых СЖ самым частым гистологическим вариантом является аденокистозный рак (43,4 %, $n = 43$).

В большинстве случаев больные были с первичными ЗОСЖ (лечение больным ранее не проводилось) — 63,8 % ($n = 266$) и с меньшей частотой с рецидивными опухолями — 36,2 % ($n = 151$) (лечение первичной опухоли проводилось в других лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) и продолжено в РОНЦ им. Н.Н. Блохина по поводу рецидива).

Все исследуемые были разделены на 4 основные группы в зависимости от проводимого лечения: группа хирургического лечения — 27,3 % ($n = 114$), комбинированного (операция и ЛТ) — 54,0 % ($n = 225$), комплексного (операция, ЛТ и ХТ) — 10,5 % ($n = 44$), консервативного (ЛТ и/или ХТ) — 8,2 % ($n = 34$).

В 2 группах исследования в составе лечения была назначена паллиативная ХТ: пациентам группы комплексного лечения ($n = 44$) — индукционная ХТ перед ЛТ с последующим хирургическим лечением (75,0 %, $n = 33$) и с первоначальным хирургическим лечением и с последующей химиолучевой терапией (25 %, $n = 11$). В группе консервативного лечения ($n = 34$) паллиативная ХТ проведена в 68,0 % случаев ($n = 17$) и ХТ в самостоятельном варианте — в 32,0 % ($n = 8$). ХТ проводилась по схемам CAP, TPF, PF.

Наблюдение за больными после лечения в течение 1 года после операции проводилось 1 раз в 3 мес, затем 1 раз в 6 мес, начиная с 5-го года после операции — 1 раз в год.

Результаты

Для ЗОСЖ 5- и 10-летняя БРВ составила $62,3 \pm 2,5$ и $55,6 \pm 2,8$ % соответственно; 5- и 10-летняя ОВ — $70,5 \pm 2,4$ и $58,9 \pm 2,8$ % соответственно.

Отдаленные результаты в зависимости от возраста достоверно не различались, $p > 0,05$. При анализе отдаленных результатов не отмечено достоверного различия между злокачественными опухолями больших и малых СЖ, $p > 0,05$. Однако больше случаев местного рецидивирования отмечено в группе больших СЖ — 27,9 % ($n = 89$) по сравнению с группой малых СЖ — 19,2 % ($n = 19$). Различия недостоверны, $p > 0,05$.

Лучшие показатели 5- и 10-летней БРВ отмечены в группе злокачественных опухолей полости рта — $73,2 \pm 5,5$ и $63,8 \pm 7,1$ %. Медиана не достигнута. Чуть худшие показатели отмечены при локализации в околоушной СЖ — $62,3 \pm 3,3$ и $54,6 \pm 3,7$ % соответственно. Медиана не достигнута. Отмечена тенденция к достоверности, $p = 0,07$. Худшие показатели БРВ отмечены в группе злокачественных опухолей подъязычной СЖ, в которой не достигнута 5-летняя БРВ. Отмечена тенденция к достоверности по сравнению с группой полости рта, $p = 0,07$. Различия между группами околоушной СЖ и поднижнечелюстной СЖ незначительны. Так, 5- и 10-летняя ОВ в группе околоушной СЖ незначительно выше — $69,1 \pm 3,3$ и $64,4 \pm 3,5$ %, чем в группе поднижнечелюстной СЖ — $62,5 \pm 6,5$ и $53,6 \pm 8,1$ % соответственно (медианы не достигнуты, $p = 0,34$) (рис. 3).

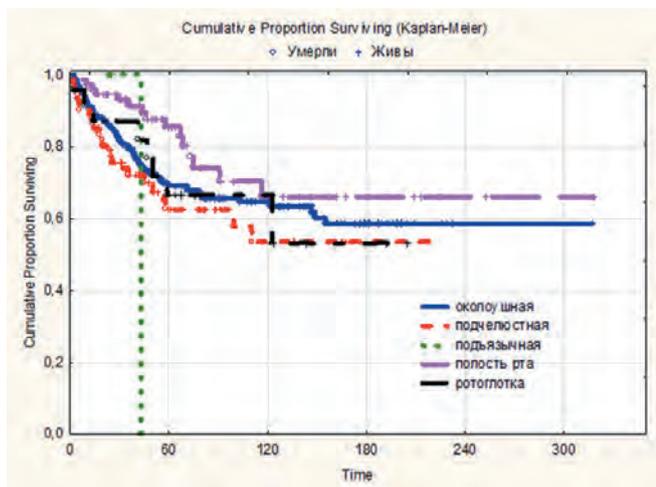


Рис. 3. График общей выживаемости в зависимости от локализации опухоли

Столь высокие показатели прогрессирования при локализации злокачественных опухолей в подъязычной СЖ связаны с тем, что размеры подъязычной железы небольшие и рано происходит распространение опухоли за пределы капсулы железы в соседние ткани.

Проведен анализ частоты лимфогенного и гематогенного метастазирования ЗОСЖ, также прослежена частота рецидивов при каждом гистологическом варианте злокачественной опухоли. Так, лучшая 5- и 10-летняя ОВ отмечена при ацинозно-клеточной карциноме —

$94,4 \pm 5,4$ и $94,4 \pm 5,4$ %, миоэпителиальной карциноме — $81,3 \pm 9,8$ и $71,1 \pm 12,8$ %. Медиана не достигнута. Худшие показатели отмечены при плоскоклеточном раке. Так, 5-летняя ОВ (10-летняя ОВ не достигнута) составила $48,1 \pm 21,7$ % (медиана 36,8 мес), при карциноме слюнных протоков — $55,3 \pm 12,7$ % (медиана не достигнута). При высокой частоте отдаленного метастазирования при миоэпителиальной карциноме (12,5 %) ОВ при данном гистологическом варианте высокая — $81,3 \pm 9,8$ и $71,1 \pm 12,8$ % (медиана не достигнута) (рис. 4).

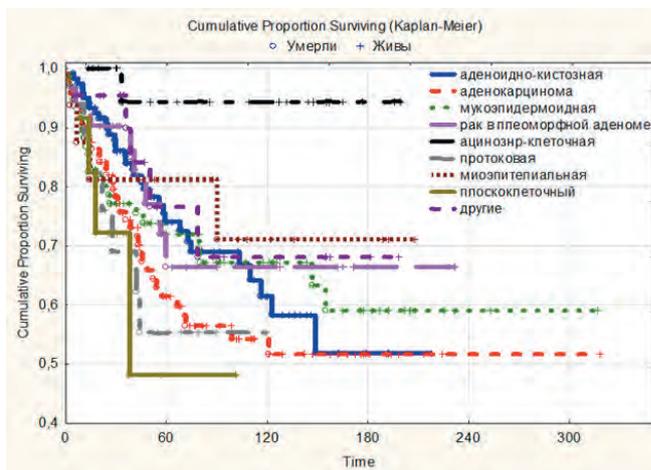


Рис. 4. График общей выживаемости в зависимости от морфологии опухоли

При анализе отдаленных результатов в зависимости от размера опухоли (T) достоверно лучшие результаты представлены в группе T1: 5- и 10-летняя ОВ составила $91,8 \pm 3,2$ и $85,9 \pm 5,1$ %, и самые низкие показатели для группы T4: $52,6 \pm 5,3$ и $42,7 \pm 5,9$ % соответственно, $p = 0,000001$. Отмечено достоверное различие групп, аналогичное таковому для БРВ (рис. 5).

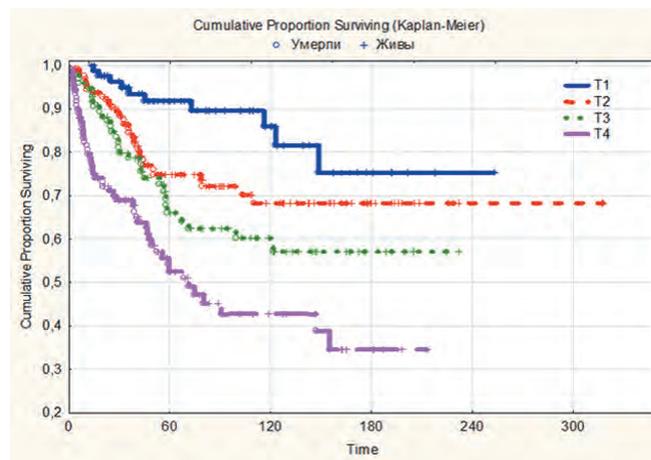


Рис. 5. График общей выживаемости в зависимости от размера опухоли (T)

При анализе отдаленных результатов в зависимости от регионарных метастазов показатели ОВ, как и показатели БРВ, выше в группе при N0 по сравнению с группами с наличием регионарных метастазов (N1 и N2–3), $p = 0,004$ и $p = 0,000001$. Так, худшая 5- и 10-летняя ОВ отмечена при N2–3: $44,3 \pm 6,8$ и $38,6 \pm 7,0$ % (медиана составила 49,5 мес) против $78,9 \pm 2,7$ и $70,9 \pm 3,3$ % при N0 (медиана не достигнута), $p = 0,000001$. Достоверного различия между группами N1 и N2–3 не отмечено, $p = 0,158$. Пяти- и 10-летняя ОВ при N1 составила $56,2 \pm 7,6$ и $53,4 \pm 7,7$ % соответственно.

Достоверно лучшие результаты отмечены в группе с отсутствием отдаленных метастазов (M0), $p < 0,05$. Так, 5- и 10-летняя БРВ для группы M0 составила $64,8 \pm 2,5$ и $57,7 \pm 2,9$ %, для группы M1 15-летняя выживаемость — $34,6 \pm 8,8$ % (медиана 10,4 мес). Различия достоверны, $p = 0,0006$.

В зависимости от степени дифференцировки худшая ОВ и БРВ отмечена в группе низкой степени дифференцировки (G_3), лучшая — при высокодифференцированных опухолях. Так, 5- и 10-летняя БРВ составила при G_3 $32,7 \pm 4,1$ и $23,9 \pm 4,0$ % (медиана 20,6 мес), при высокой степени дифференцировки (G_1) — $83,6 \pm 3,1$ и $76,3 \pm 4,2$ % (медиана не достигнута). Различия достоверно, $p = 0,000001$. Не отмечено достоверного различия ОВ и БРВ в группах G_1 и G_2 , однако показатели также лучше в группе высокодифференцированных злокачественных опухолей по сравнению с умеренно-дифференцированными. При анализе ОВ более наглядно демонстрируется меньшее различие групп высокодифференцированных и умеренно-дифференцированных опухолей. Так, 5- и 10-летняя ОВ составила для группы G_1 $89,8 \pm 2,7$ и $83,8 \pm 3,9$ %, для группы G_2 — $83,6 \pm 4,2$ и $81,4 \pm 4,6$ % соответственно. Однако различия статистически недостоверны, $p = 0,19$ (рис. 6).

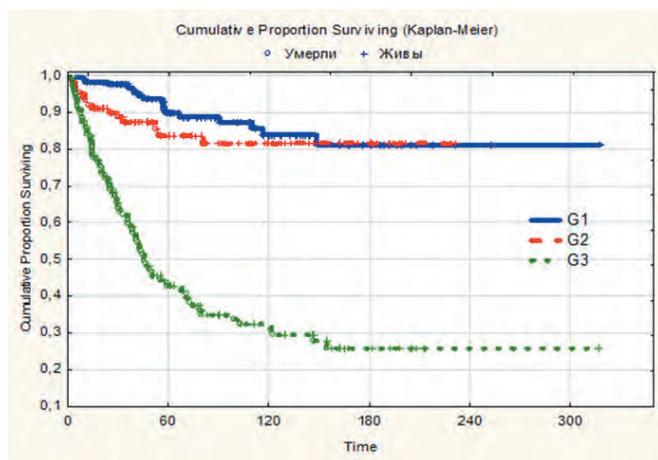


Рис. 6. График общей выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли

При анализе отдаленных результатов в группе с благоприятными/неблагоприятными патоморфологическими характеристиками лучшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена в группе с благоприятными патоморфологическими характеристиками — $74,2 \pm 2,6$ и $67,8 \pm 3,1$ % (медиана не достигнута). Значительно худшие результаты при злокачественных опухолях с неблагоприятными патоморфологическими характеристиками: $37,9 \pm 5,4$ и $27,7 \pm 5,6$ % (медиана составила 29,7 мес). Различия достоверно, $p = 0,000001$ (рис. 7).

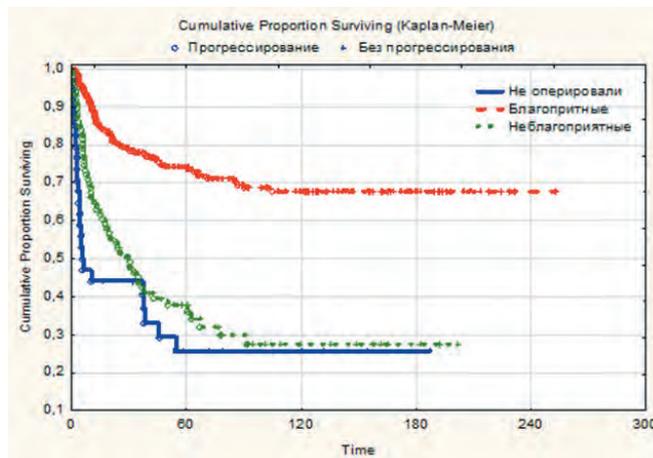


Рис. 7. График выживаемости без признаков прогрессирования в зависимости от патоморфологических характеристик опухоли

Анализ отдаленных результатов в зависимости от места лечения первичной опухоли (первичные/рецидивные больные) показал, что достоверно лучшие показатели выживаемости отмечены в группе первичных больных по сравнению с группой рецидивных, $p = 0,00018$. Так, 5- и 10-летняя БРВ в группе первичных больных составила $69,8 \pm 2,9$ и $62,2 \pm 3,5$ % (медиана не достигнута), в группе рецидивных больных — соответственно $49,1 \pm 4,4$ и $43,8 \pm 4,7$ % (медиана 45,4 мес) (рис. 8).

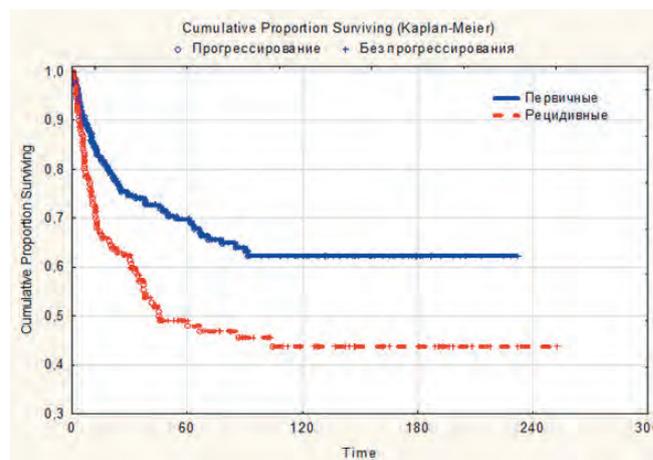


Рис. 8. График выживаемости без признаков прогрессирования в зависимости от места лечения первичной опухоли

Оценивая результаты клинико-морфологического анализа, отметим достоверное влияние размера опухоли, наличия регионарных и отдаленных метастазов, степени дифференцировки, наличия или отсутствия неблагоприятных патоморфологических характеристик, места лечения первичной опухоли (рецидивные/первичные больные), гистологического варианта опухоли на отдаленные результаты и выживаемость, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения. Рациональный анализ у каждого пациента всех клинико-морфологических характеристик и сочетание современных методов лечения позволят повысить выживаемость пациентов с ЗОСЖ.

При анализе чувствительности ЗОСЖ к ЛТ получены данные, согласно которым ЗОСЖ являются малочувствительными к ЛТ — полная регрессия опухоли и полный лечебный патоморфоз (I степень) отмечены лишь в 8,1 % случаев. Полный лечебный патоморфоз опухоли на ЛТ (IV степень) в большинстве случаев встречался при раке в плеоморфной аденоме — 20,0 %, в 10,3 % — при аденокарциноме, чуть меньше при аденокистозном раке — 9,1 %, и реже всего при мукоэпидермоидной карциноме — 5,3 %. Полностью радиорезистентной оказалась карцинома слюнных протоков.

Полный лечебный патоморфоз (IV степень) отмечается чаще в зоне первичного очага при низкодифференцированных опухолях (G₃) — 14,2 %, однако отдаленные результаты значительно хуже в группе опухолей с низкой степенью дифференцировки (за счет увеличения частоты рецидивов регионарных метастазов — до 22,5 % и отдаленного метастазирования — до 18,4 %).

Эффективность ЛТ выше при опухолях меньших размеров. Так, полный лечебный патоморфоз чаще наблюдался при опухолях малого размера, соответствующего клинической стадии I, — 16,7 % случаев ($n = 2$), и реже при IV стадии — 6,5 % случаев ($n = 2$).

Отдаленные результаты лечения достоверно значительно улучшаются в группе полного лечебного патоморфоза. ОВ и БРВ в группе 0–III степени лечебного патоморфоза составила $60,1 \pm 5,1$ и $50,4 \pm 5,7$ %, а в группе IV степени лечебного патоморфоза — $87,5 \pm 11,69$ и $87,5 \pm 11,69$ % (медиана не достигнута, $p = 0,04$).

Проведен анализ отдаленных результатов в группе комбинированного лечения ($n = 225$) в зависимости от тактики проведения ЛТ (пред- или послеоперационной).

Группу больных, которым проведена предоперационная ЛТ, составили 49,8 % исследуемых ($n = 112$), в 50,2 % случаев ($n = 113$) проведена послеоперационная ЛТ.

При анализе ОВ и БРВ в группе с послеоперационной ЛТ показатели достоверно выше по сравнению с группой с предоперационной ЛТ. Так, 5- и 10-летняя

БРВ для группы с послеоперационной ЛТ составила $80,6 \pm 4,0$ и $76,1 \pm 4,9$ % (медиана не достигнута) против $60,1 \pm 4,8$ и $50,1 \pm 5,1$ % (медиана не достигнута) для группы с предоперационной ЛТ. Различия статистически достоверны, $p = 0,002$. Пяти- и 10-летняя ОВ для группы с послеоперационной ЛТ достоверно выше и составила $88,7 \pm 3,7$ и $82,3 \pm 4,9$ % (медиана не достигнута) против $65,8 \pm 4,7$ и $56,8 \pm 5,2$ % (медиана не достигнута) для группы с предоперационной ЛТ, $p = 0,0001$ (рис. 9).

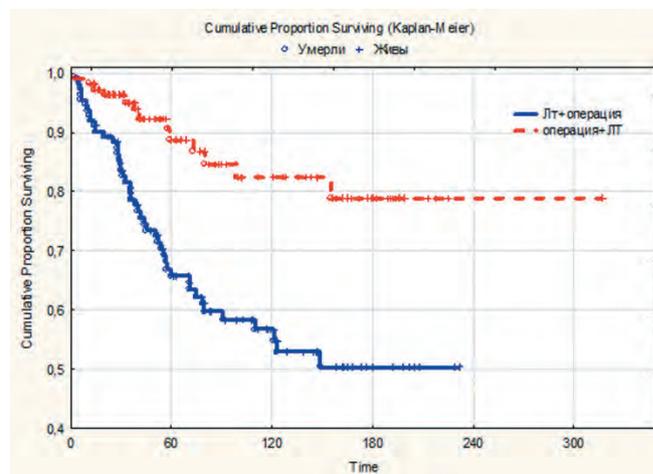


Рис. 9. График общей выживаемости в зависимости от этапа лучевой терапии

Таким образом, ухудшение отдаленных результатов в группе комбинированного лечения происходило за счет снижения радикальности хирургического вмешательства после предоперационной ЛТ, что, в свою очередь, было вызвано затруднением дифференцировки истинных границ опухоли и наложением перифокальных воспалительных реакций.

Проведен сравнительный анализ клинического ответа опухоли (регрессии опухоли) на лучевое и химиолучевое лечение. Полная регрессия опухоли отмечена достоверно чаще в группе ЛТ по сравнению с группой химиолучевого лечения — 16,7 % ($n = 20$) против 5,1 % ($n = 3$), $p = 0,02$. Проведен анализ отдаленных результатов в группах предоперационной ЛТ и химиолучевой терапии. Так, большая частота местных рецидивов отмечена в группе химиолучевой терапии — 44,1 % против 31,7 % в группе ЛТ. Отмечается тенденция к достоверности, $p = 0,07$. Незначительно выше частота регионарных и отдаленных метастазов в группе ЛТ — 10,0 и 9,2 % против 6,8 и 13,6 % соответственно. Различия статистически недостоверны, $p > 0,05$.

Таким образом, дополнительное к ЛТ назначение ХТ не увеличивает чувствительность опухоли к проводимому лечению. При анализе группы с низкодифференцированными злокачественными опухолями регионарные и отдаленные метастазы после лечения

в большинстве случаев отмечены в группе комбинированного лечения — соответственно 19,1 и 17,6 % и меньше случаев в группе консервативного лечения (с использованием ХТ) — 4,5 и 9,1 % соответственно. Различия недостоверны, $p > 0,05$. Следовательно, при наличии регионарных и отдаленных метастазов при низкой степени дифференцировки лечение должно быть не только местное, но и включать в план лечения ХТ.

При анализе влияния профилактической лимфодиссекции на отдаленные результаты проведено сравнение группы больных с профилактической лимфодиссекцией (N-) с группой, в которой лимфодиссекция не проводилась (N-). Достоверного различия не получено: регионарные метастазы отмечены в 2,2 % против 3,3 % случаев, отдаленные метастазы — в 6,5 % против 6,7 % соответственно, $p < 0,05$. Различия недостоверны, $p < 0,05$. Частота регионарных метастазов при злокачественных опухолях поднижнечелюстной СЖ при профилактической лимфодиссекции ($n = 19$) меньше и составила 15,8 % ($n = 3$) против 25,9 % ($n = 7$) для группы без выполнения лимфодиссекции ($n = 27$). Однако различия недостоверны, $p > 0,05$.

Таким образом, профилактическая лимфодиссекция (при N0) достоверно не снижает частоту реализации регионарных метастазов по сравнению с группой, в которой профилактическая лимфодиссекция не выполнялась, и не снижает частоту повторных рецидивов при агрессивных гистологических вариантах ЗОСЖ. Однако при размере опухоли T3–T4 и при злокачественных опухолях поднижнечелюстной СЖ отдаленные результаты лучше в группе с профилактической лимфодиссекцией, при этом различия статистически недостоверны, $p > 0,05$.

Обсуждение

При анализе отдаленных результатов в зависимости от лечения (самостоятельное хирургическое лечение, комбинированное, комплексное и консервативное) лучшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена в группе хирургического лечения — $63,7 \pm 4,7$ и $56,7 \pm 5,7$ % (медиана не достигнута). Худшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена в группе консервативного лечения — $25,7 \pm 8,0$ и $25,7 \pm 8,0$ % (медиана 6,1 мес). Отмечается достоверное отличие по сравнению с другими группами, $p < 0,05$. В группе комбинированного лечения 5- и 10-летняя выживаемость выше по сравнению с группой хирургического лечения — $69,6 \pm 3,3$ и $61,6 \pm 3,8$ % (медиана не достигнута), однако нет достоверного отличия по сравнению с группой хирургического лечения, $p < 0,05$. Отмечается достоверное различие между группами комбинированного и комплексного лечения, где 5- и 10-летняя БРВ в группе комплексного лечения достоверно меньше и составила $51,3 \pm 8,2$ и $46,2 \pm 8,8$ % (медиана 47,9 мес), $p < 0,05$ (рис. 10).

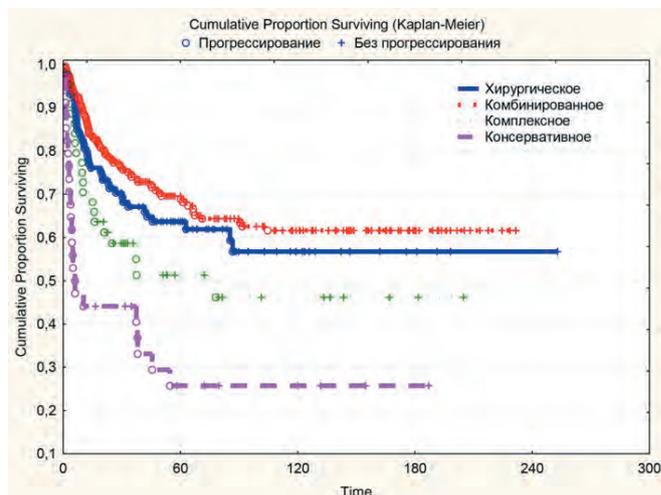


Рис. 10. График выживаемости без признаков прогрессирования в зависимости от вида лечения

Группа комплексного лечения достоверно не отличалась от группы консервативного лечения, однако отдаленные результаты и выживаемость в группе консервативного лечения самая низкая и по сравнению с группой комплексного лечения. Таким образом, основное влияние на отдаленные результаты и выживаемость оказывает внедрение в план лечения хирургического вмешательства.

Для более детального исследования отдаленных результатов в зависимости от проводимого лечения был выполнен анализ у первичных (лечение первичной опухоли проводилось в РОНЦ им. Н.Н. Блохина) и рецидивных больных (лечение первичной опухоли проведено в других ЛПУ).

У первичных больных БРВ и ОВ выше при хирургическом лечении (5- и 10-летняя ОВ — $91,9 \pm 4,5$ и $81,7 \pm 10,4$ %, БРВ — $89,9 \pm 4,7$ и $75,5 \pm 10,7$ % соответственно) и хуже в группе комбинированного лечения (5- и 10-летняя ОВ — $76,5 \pm 3,6$ и $66,4 \pm 4,4$ %, БРВ — $71,7 \pm 3,6$ и $64,2 \pm 4,2$ %), отмечена тенденция к достоверности, $p = 0,05$. Группы комбинированного и комплексного лечения достоверно не различались, отмечена лучшая выживаемость в группе комбинированного лечения, $p = 0,39$. Худшая выживаемость — в группе консервативного лечения, отмечено достоверное отличие по сравнению с другими группами, $p = 0,013$.

В группе рецидивных больных выше БРВ и ОВ в группе комбинированного лечения (5- и 10-летняя ОВ — $74,2 \pm 7,1$ и $71,2 \pm 7,4$ %, БРВ — $62,4 \pm 7,2$ и $53,2 \pm 7,9$ %) по сравнению с группой хирургического лечения (5- и 10-летняя ОВ — $62,6 \pm 6,1$ и $62,6 \pm 6,1$ %, БРВ — $48,0 \pm 6,2$ и $44,8 \pm 6,6$ %), однако различия недостоверны, $p = 0,16$. Отмечается также достоверное отличие группы комбинированного лечения по сравнению с группой комплексного лечения, $p = 0,033$. Выживаемость у рецидивных больных в группах ком-

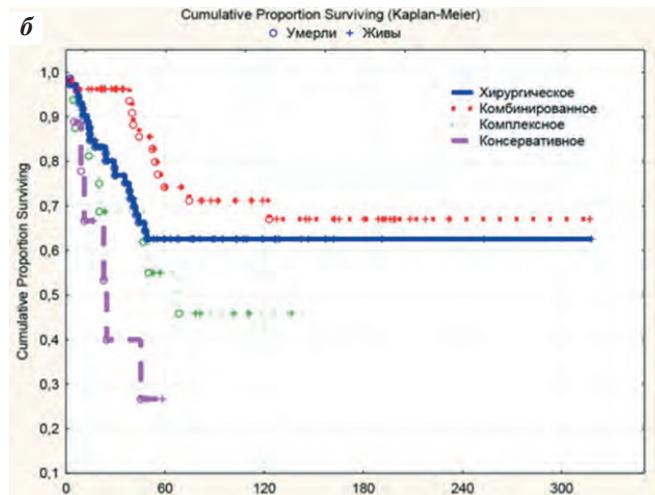
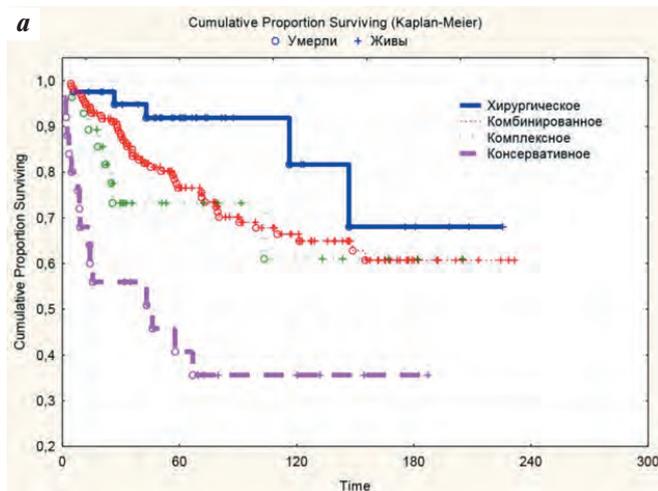


Рис. 11. График общей выживаемости у больных с первичными (а) и рецидивными (б) опухолями

плексного и консервативного лечения достоверно не различается, $p = 0,57$ (рис. 11).

С учетом полученных данных можно сделать вывод, что в группе первичных больных (ранее не леченных) проведение ЛТ в послеоперационном периоде не улучшает отдаленные результаты лечения. А в группе больных, пролеченных по поводу рецидивных опухолей, улучшение отдаленных результатов происходит именно при проведении комбинированного лечения.

Проведен анализ отдаленных результатов лечения (хирургического, комбинированного, комплексного и консервативного) в зависимости от гистологического варианта наиболее часто встречаемых ЗОСЖ.

При анализе отдаленных результатов лечения при аденокистозном раке ($n = 121$) отмечена достоверно лучшая 5- и 10-летняя БРВ в группе комбинированного лечения, худшая — в группе консервативного лечения: $73,5 \pm 6,0$ и $67,4 \pm 6,9$ против $28,6 \pm 17,0$ % соответственно, $p < 0,05$. При сравнении групп хирур-

гического и комбинированного лечения лучшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена при комбинированном лечении: $73,5 \pm 6,0$ и $67,4 \pm 6,9$ против $56,5 \pm 8,5$ и $56,5 \pm 8,5$ % в группе хирургического лечения (медиана не достигнута). Отмечена тенденция к достоверности, $p = 0,09$ (рис. 12).

При анализе группы аденокарциномы ($n = 96$) лучшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена в группе хирургического лечения — $71,3 \pm 10,2$ и $71,3 \pm 10,2$ %, худшая — при консервативном лечении — $9,5 \pm 8,7$ %. Различия достоверны, $p < 0,05$. Достоверного различия между группами хирургического и комбинированного лечения не отмечено, однако при комбинированном лечении 5- и 10-летняя БРВ меньше: $59,6 \pm 7,3$ и $50,7 \pm 7,9$ % соответственно, $p > 0,05$. Медиана не достигнута (рис. 13).

В группе мукоэпидермоидной карциномы ($n = 77$) незначительно выше 5- и 10-летняя БРВ в группе комбинированного лечения — $69,2 \pm 7,8$ и $61,5 \pm 8,6$ %

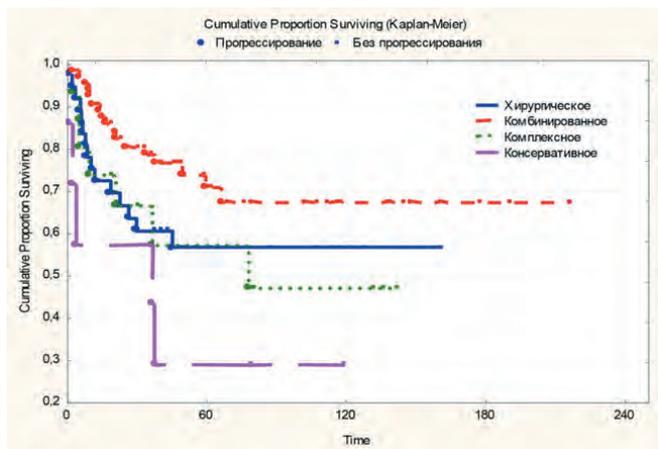


Рис. 12. График безрецидивной выживаемости в зависимости от лечения при аденокистозном раке

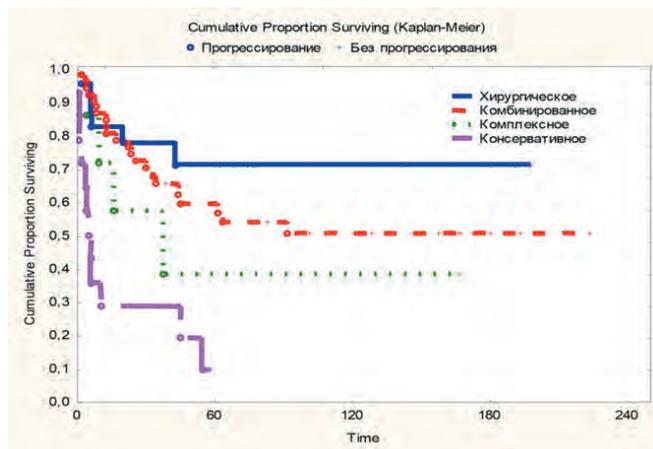


Рис. 13. График безрецидивной выживаемости в зависимости от лечения при аденокарциноме

в сравнении с группой хирургического лечения — $70,9 \pm 9,2$ и $53,2 \pm 13,1$ %, различия статистически недостоверны, $p > 0,05$. Худшая 5- и 10-летняя БРВ отмечена в группе консервативного лечения — $21,4 \pm 17,8$ и $21,4 \pm 17,8$ %, различия достоверны в сравнении с группой комбинированного лечения, $p < 0,05$ (рис. 14).

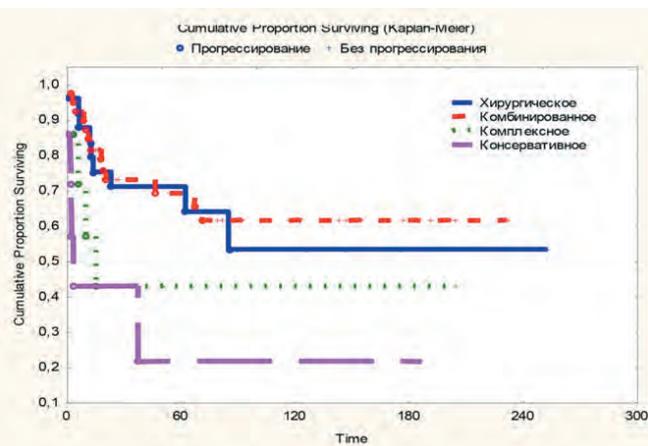


Рис. 14. График безрецидивной выживаемости в зависимости от лечения при мукоэпидермоидной карциноме

Таким образом, анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от гистологических вариантов ЗОСЖ свидетельствует, что с достоверной точностью можно рекомендовать ЛТ в составе комбинированного лечения лишь при аденокистозном раке. В этом случае достоверно улучшаются отдаленные результаты лечения в сравнении с группой самостоятельного хирургического лечения даже при размере опухоли, соответствующем стадии T1–T2. Применение ХТ не улучшило отдаленные результаты лечения в группе комплексного лечения в сравнении с группой комбинированного лечения. При остальных гистологических вариантах злокачественных опухолей ЛТ должна быть назначена с учетом степени дифференцировки опухоли, наличия или отсутствия неблагоприятных патоморфологических характеристик, размера опухоли.

Для повышения объективности оценки эффективности ЛТ, ХТ, хирургического лечения в самостоятельном варианте проведен анализ в группах высокого риска — при низкой степени дифференцировки, при наличии неблагоприятных патоморфологических характеристик, при размере опухоли T4, при IV стадии.

В группе пациентов с низкой степенью дифференцировки ($n = 152$) местные рецидивы чаще встречались в группе консервативного лечения — $72,7$ % и отмечено достоверное отличие по сравнению с группой комбинированного лечения, где частота местных рецидивов составила $33,8$ %. В группе хирургического лечения частота местных рецидивов больше по сравнению с группой комбинированного лечения — $51,4$ % против $33,8$ %, отмечена тенденция к достоверности, $p = 0,08$. В группе

комплексного лечения ($n = 25$) по сравнению с группой комбинированного лечения частота местных рецидивов была больше и составила $52,0$ % против $33,8$ %, отмечена тенденция к достоверности, $p = 0,09$. Регионарные и отдаленные метастазы после лечения в большинстве случаев отмечены в группе комбинированного лечения — $19,1$ и $17,6$ %, меньше случаев в группе консервативного лечения — $4,5$ и $9,1$ % соответственно. Различия статистически недостоверны, $p > 0,05$.

Таким образом, применение ХТ оправдано именно в группе опухолей низкой степени дифференцировки, так как значительно снижает частоту развития отдаленных метастазов.

ОВ при низкодифференцированных злокачественных опухолях достоверно ниже в группе консервативного лечения: $15,3 \pm 8,0$ и $15,3 \pm 8,0$ % (медиана $13,9$ мес) в сравнении с другими группами, $p < 0,05$. Достоверного различия между группами хирургического и комбинированного лечения нет, худшая ОВ отмечена в группе хирургического лечения: $38,2 \pm 8,9$ и $38,2 \pm 8,9$ % (медиана $41,9$ мес) против $53,5 \pm 6,7$ и $38,7 \pm 6,8$ % (медиана $71,4$ мес) в группе комбинированного лечения, $p > 0,05$. Худшая 5- и 10-летняя ОВ отмечена в группе комплексного лечения по сравнению с группой комбинированного лечения: $45,6 \pm 10,4$ и $30,4 \pm 11,2$ % (медиана $47,2$ мес).

Таким образом, химиолучевая терапия в самостоятельном варианте при ЗОСЖ низкой степени дифференцировки является наименее радикальным методом лечения. В связи с этим при возможности выполнения радикальной операции необходимо однозначно рекомендовать удаление первичного очага на 1-м этапе при лечении ЗОСЖ.

Лучшая ОВ и БРВ отмечена в группе комбинированного лечения по сравнению с группой хирургического лечения при низкой степени дифференцировки. Ввиду того что низкодифференцированные ЗОСЖ более чувствительны к ЛТ, чем умеренно- и высокодифференцированные, и при анализе лучшая выживаемость отмечена в группе с использованием ЛТ, добавление к лечению ЛТ связано с лучшим прогнозом.

В группе с неблагоприятными патоморфологическими характеристиками ($n = 86$) при комплексном лечении местные рецидивы встречаются достоверно чаще по сравнению с группой комбинированного лечения: $68,8$ % против $34,7$ %. Различия достоверные, $p = 0,03$.

Частота местных рецидивов в группе хирургического лечения оказалась незначительно выше по сравнению с группой комбинированного лечения: $38,1$ % против $34,7$ %, $p > 0,05$. Регионарные и отдаленные метастазы в большинстве случаев отмечены в группе комплексного лечения — $18,8$ и $18,8$ %, наименьшая частота в группе хирургического лечения — $4,8$ и $19,0$ % соответственно.

При анализе выживаемости при наличии неблагоприятных патоморфологических характеристик худшая БРВ отмечена в группе комплексного лечения и лучшая выживаемость без признаков прогрессирования — в группе комбинированного лечения. Так, 5-летняя БРВ в группе комплексного лечения составила $15,62 \pm 9,7$ % (10-летняя выживаемость не достигнута). Медиана составила 9,6 мес. Отмечена достоверно лучшая выживаемость в группе комбинированного лечения по сравнению с группой комплексного лечения, 5- и 10-летняя БРВ составила $43,53 \pm 7,5$ и $32,47 \pm 7,9$ % (медиана 33,9 мес), $p = 0,03$. Достоверного различия между хирургическим и комбинированным лечением не выявлено, но 5- и 10-летняя БРВ в группе хирургического лечения ниже и составила $40,62 \pm 11,12$ % (не достигнута 10-летняя БРВ). Медиана составила 25,7 мес, $p > 0,05$.

Таким образом, на основании полученных данных можно уверенно рекомендовать не проводить ЛТ в послеоперационном периоде больным с ЗОСЖ при отсутствии неблагоприятных патоморфологических признаков вне зависимости от размеров первичной опухоли. Присутствие неблагоприятных признаков само по себе не должно считаться показанием к добавлению в лечебный план ЛТ, а должно трактоваться с учетом чувствительности опухоли к этому виду лечения.

При анализе исследуемых групп лечения при опухолях, размер которых соответствует Т4, местные рецидивы чаще отмечены в группе консервативного лечения — 57,9 % ($n = 11$) и меньше в группе комбинированного лечения — 31,7 % ($n = 13$). Различия достоверные, $p = 0,01$.

В группе хирургического лечения частота местных рецидивов при Т4 составила 43,3 % ($n = 13$). Это выше, чем в группе комбинированного лечения — 31,7 % ($n = 13$), однако различия статистически недостоверны, $p > 0,05$.

В группе консервативного лечения частота местных рецидивов составила 57,9 % ($n = 11$), что выше, чем в группе комплексного лечения, — 47,4 % ($n = 9$). Наблюдается тенденция к достоверности, $p = 0,09$.

При сравнении групп комбинированного и комплексного лечения частота местных рецидивов реже отмечена в группе комбинированного лечения: 31,7 % ($n = 13$) против 47,4 % ($n = 9$). Однако регионарные и отдаленные метастазы встречались с одинаковой частотой: в группе комбинированного лечения 14,6 % ($n = 6$) и 7,3 % ($n = 3$) против 15,8 % ($n = 3$) и 10,5 % ($n = 2$) в группе комплексного лечения соответственно. Отмечена тенденция к достоверности, $p = 0,09$.

Таким образом, лучшие отдаленные результаты отмечены при комбинированном лечении опухоли Т4. ЛТ улучшает отдаленные результаты при опухолях большого размера (Т4).

Применение ХТ целесообразно в группе опухолей низкой степени дифференцировки и при наличии не-

благоприятных патоморфологических характеристик, однако ее эффективность остается низкой, что не позволяет объективно оценить степень ее влияния на отдаленные результаты лечения. Остается надеяться, что в будущем появятся более эффективные химиотерапевтические агенты для данного вида опухолей.

Таким образом, добавление ХТ в лечебный план не улучшает отдаленные результаты в общей группе ЗОСЖ. В то же время применение ХТ оправдано в группе опухолей низкой степени дифференцировки (G_3), так как значительно снижает частоту развития отдаленных метастазов (17,6 и 9,1 % в группах комбинированного лечения и консервативной химиолучевой терапии соответственно, $p > 0,05$). В группе опухолей низкой степени дифференцировки (G_3) добавление ЛТ к операции значительно снижает частоту местного рецидивирования — с 51,4 (самостоятельное хирургическое) до 33,8 % (комбинированное) ($p = 0,08$).

Проведенная исследовательская работа дает лишь начало новому этапу диагностики, лечения и прогноза ЗОСЖ, когда в дополнение к общепринятым клиникo-морфологическим характеристикам, определяющим выбор диагностики, тактики лечения и прогноза, будут определяться биологические свойства злокачественной опухоли, когда заблаговременное определение гиперэкспрессии протоонкогенов, характеризующей агрессивное течение, лекарственную и лучевую резистентность, периневральную и периваскулярную инвазию или, наоборот, благоприятное течение, позволит оптимизировать подходы к лечению больных и улучшить отдаленные результаты в каждом конкретном случае.

Заключение

На основании полученных данных можно уверенно рекомендовать не проводить ЛТ в послеоперационном периоде больным с ЗОСЖ без неблагоприятных патоморфологических признаков вне зависимости от размеров первичной опухоли. Присутствие неблагоприятных признаков само по себе не должно считаться показанием к добавлению в лечебный план ЛТ, а должно трактоваться с учетом чувствительности опухоли к этому виду лечения.

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения больных с ЗОСЖ и должно выполняться в любом случае при возможности радикального удаления опухоли.

При ЗОСЖ, соответствующих стадиям Т1–Т3, возможно проведение самостоятельного хирургического лечения.

При опухолях Т4, наличии неблагоприятных патоморфологических характеристик, низкой степени дифференцировки, аденокистозном раке целесообразно проведение комбинированного лечения.

При комбинированном лечении целесообразно применение ЛТ в послеоперационном периоде.

Включение ХТ в лечебный план оправдано только при опухолях низкой степени дифференцировки (G_3).

Проведение профилактической лимфодиссекции не показано при отсутствии клинических признаков метастазов в регионарных лимфатических узлах (N0) вне зависимости от размеров первичной опухоли, гистологического варианта злокачественной опухоли, степени дифференцировки (G_3) и рекомендуется при локализации в подчелюстной СЖ.

При аденокистозном раке добавление ЛТ в составе комбинированного лечения достоверно улучшает отдаленные результаты лечения в сравнении с группой самостоятельного хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоус Т.А. Эпителиальные опухоли слюнных желез: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14. М., 1978. 243 с. [Belous T.A. Epithelial tumors salivary glands: thesis Cand. med. Sciences. 14.00.14. Moscow, 1978. 243 p. (In Russ.)].
2. Adenoid Cystic Carcinoma – A rare Differential Diagnosis for a mass in the External Auditory Canal [Электронный ресурс]. 12.02.2015. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25738012>.
3. Armstrong J.G., Harrison L.B., Spiro R.H. et al. Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:290–3.
4. Byers R.M., Jesse R.H., Guillaumondegui O.M. et al. Malignant tumors of the submaxillary gland. Am J Surg 1973;126:458–63.
5. Carcinoma of the external auditory canal and middle ear: therapeutic strategy and follow up [Электронный ресурс]. 12.02.2015. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611900>.
6. Chen A.M., Bucci M.K., Weinberg V. et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66(1):152–9.
7. Davies L., Welch H.G. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;135:451–7.
8. Ellis G.L., Auclair P.L. Tumors of the salivary glands. Atlas of Tumor Pathology, third series, Fascicle 11. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996. P. 39–63, 135, 136, 318–324.
9. Eneroth C.M. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. Cancer 1971;27:1415–8.
10. Hartford A.C., Palisca M.G., Eichler T.J. et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73(1):9–14.
11. Holmes T., Das R., Low D. et al. IMRT Documentation Working Group. American Society of Radiation Oncology recommendation for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(5):1311–8.
12. Lee N.Y., O'Meara W., Chan K. et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(2):459–68.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Salivary Gland Tumors. Head and Neck Cancer. 2013. Version 2. P. 1.
14. Pinto A.E., Fonseca I., Martins C. et al. Objective biologic parameters and their clinical relevance in assessing salivary gland neoplasms. Adv Anat Pathol 2000;7:294–306.
15. Renehan A.G., Gleave E.N., Slevin N.J. et al. Clinicopathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. Br J Surg 1999;80:1296–300.
16. Shah J.P., Patel S.G., Sing B. Head and neck surgery and oncology. Salivary Tumors 2008. P. 240–250.

Рак почки с метастазами в головной мозг. Факторы прогноза и результаты лечения

А.В. Голанов¹, А.Х. Бекашев², О.Н. Древал³, С.М. Банов⁴,
С.Р. Ильялов⁴, Е.Р. Ветлова¹, Н.А. Антипина¹, А.А. Дургарян¹, А.А. Погосова²

¹ ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва; Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16;

² ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

⁴ Центр «Гамма-нож», Москва; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, корп. 3

Контакты: Сергей Михайлович Банов smbanov@gmail.com

Введение. Традиционно вариантами лечения солитарных метастазов в головной мозг (МГМ) рака почки является хирургическая резекция с последующим облучением всего головного мозга (ОВГМ). В случае множественных метастазов рака почки в головной мозг ОВГМ остается наиболее частым вариантом лечения пациентов этой группы. Однако эффективность применения ОВГМ является недостаточной вследствие радиорезистентности рака почки.

С внедрением в практику радиохирургии стандарты лечения рака почки изменились, поскольку радиохирургия позволяет преодолеть ограничения ОВГМ при лечении метастазов радиорезистентных опухолей в головной мозг.

Цель исследования — изучить эффективность стереотаксической радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» в лечении МГМ рака почки.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 112 пациентов с метастатическим поражением головного мозга рака почки, получивших радиохирургическое лечение в Московском центре «Гамма-нож». Медиана возраста пациентов — 58 (33–77) лет. Общее число облученных метастатических очагов — 444, среднее число МГМ у 1 пациента — 4 (1–30). Двадцать восемь (25 %) пациентов имели одиночный МГМ. Медиана суммарного объема МГМ для каждого пациента была 5,9 (0,1–29,1) см³. Среднее значение краевой дозы для метастатического очага — 22 (12–26) Гр, среднее значение изодозы, по которой осуществлялось планирование, — 64 (39–99) %.

Результаты. Общая выживаемость (ОВ) после радиохирургического лечения составила 37,7; 16,4 и 9,3 % на сроках 12, 24 и 36 мес соответственно, с медианой ОВ 9,1 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,1–11,8). Новые МГМ (дистантные рецидивы) после радиохирургического лечения развились у 44 (54,3 %) пациентов с медианой 10,1 мес (95 % ДИ 7–18). Локальные рецидивы после радиохирургического лечения были выявлены у 19 (17 %) пациентов с медианой развития 6,6 мес (95 % ДИ 4,0–9,6). Факторы, связанные с лучшей ОВ: индекс Карновского ≥ 80 ($p < 0,0369$) и суммарный объем МГМ ≤ 5 см³ ($p = 0,0131$). Локальный контроль достигнут в 96 % метастатических очагов у 87 % пациентов.

Побочные эффекты радиохирургического лечения развились у 33,8 % пациентов (в 6 % случаев — радионекроз, 23,8 % — увеличение перифокального отека).

Заключение. Радиохирургическое лечение в самостоятельном варианте на аппарате «Гамма-нож» является эффективным вариантом лечения МГМ рака почки, обеспечивающим высокий уровень локального контроля метастатических очагов с минимальными явлениями нейротоксичности. В случае развития дистантных рецидивов повторное применение радиохирургии обеспечивает хороший локальный контроль и увеличивает ОВ в сравнении с другими методами лечения.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, Гамма-нож, рак почки, радиохирургическое лечение, общая выживаемость, локальные рецидивы, дистантные рецидивы

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-53-60

Renal carcinoma with brain metastases. Prognostic factors and treatment outcomes

A.V. Golanov¹, A.H. Bekyashev², O.N. Dreval³, S.M. Banov⁴,
S.R. Ilyalov⁴, E.R. Vetlova¹, N.A. Antipina¹, A.A. Durgaryan¹, A.A. Pogosova²

¹Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute”
of the Ministry of Health of Russia;

16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia;

²Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center"; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

³Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia;
2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴"Gamma Knife" Center; 3 Bldg, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia

Introduction. Surgical excision followed by whole-brain radiotherapy (WBRT) is a traditional treatment option for solitary brain metastases (SBM) of renal carcinoma. In the presence of multiple brain metastases of renal carcinoma WBRT remains to be the most common treatment option in this group of patients. However, the effectiveness of WBRT is insufficient due to radioresistance of renal carcinoma. After introduction of the standards in the radiosurgical practice, treatment options of renal carcinoma have been changed, since radiosurgery may overcome WBRT limitations in the treatment of brain metastases of radioresistant tumors

Objective: to study the effectiveness of stereotactic radiosurgery by using "Gamma Knife" device in the treatment of brain metastases of renal carcinoma.

Materials and methods. We have analyzed results of the treatment of 112 patients with brain metastases of renal carcinoma who underwent radiosurgical treatment in Moscow Center "Gamma Knife". Age median of the patients was 58 (33–77) years. Total number of irradiated metastatic foci – 444, an average number of brain metastases in 1 patient was 4 (1–30). Twenty eight (25.0 %) patients had a single brain metastasis. A median of cumulative volume of brain metastases for each patient was 5.9 (0.1–29.1) cm³. An average value of the marginal dose for metastatic lesion was 22 (12–26) Gy, mean value of isodose used for treatment planning was 64 (39–99) %.

Results. An overall survival (OS) rate after radiosurgical treatment was 37.7; 16.4 and 9.3 % for 12, 24 and 36 months, respectively. A median OS was 9.1 months (95% confidence interval (CI) 7.1–11.8). New brain metastases (distant recurrences) following radiosurgical treatment occurred in 44 (54.3 %) patients, with a median of 10.1 months (95 % CI:7-18). Local recurrences after radiosurgical treatment were detected in 19 (17 %) patients with a median time of 6.6 months (95 % CI 4.0–9.6).

Factors associated with the best OS: Karnofsky score ≥ 80 ($p < 0.0369$), and the total volume of brain metastases ≤ 5 cm³ ($p = 0.0131$). Local control was achieved in 96 % of metastatic lesions in 87 % patients.

Side effects of radiosurgical treatment occurred in 33.8 % of patients (6% of cases – radionecrosis, 23.8 % – increase in perifocal edema).

Conclusion. Radiosurgical treatment alone by using "Gamma Knife" device is an effective treatment option of brain metastases of renal carcinoma, providing a high level of local control of metastatic foci with minimal neurotoxicity. In case of distant recurrence, repeated use of radiosurgery provides a good local control and increase in OS compared with other treatment options.

Key words: brain metastases, Gamma Knife, renal carcinoma, radiosurgical treatment, overall survival, local recurrence, distant recurrence

Введение

Рак почки (РП) составляет 85 % всех злокачественных опухолей почки [6]. Развитие хирургических методов лечения РП, иммунотерапия, таргетная терапия привели к существенному увеличению общей выживаемости (ОВ) больных этой группы, что, в свою очередь, привело к увеличению частоты метастатического поражения головного мозга. Во многом этот факт связан также с ранней диагностикой, обусловленной применением более эффективных методов нейровизуализации [20].

Метастазы в головной мозг (МГМ) развиваются у 2–17 % пациентов с диагнозом РП и в значительной степени влияют на ОВ и качество жизни [22].

Традиционно вариантом лечения МГМ РП является хирургическая резекция с последующим облучением всего головного мозга (ОВГМ) в сочетании с симптоматической терапией кортикостероидами [17].

ОВГМ на текущий момент остается стандартом лечения пациентов с МГМ, однако его эффективность явно недостаточна вследствие радиобиологической устойчивости клеток РП к обычным (классическим) режимам фракционирования [9, 2].

Радиохирургическое лечение является минимально инвазивной методикой, которая обеспечивает высокий локальный контроль опухоли и увеличивает выживаемость

пациентов с метастазами радиорезистентных опухолей, такими как РП, меланома и саркома [1, 3, 4, 7, 13].

Материалы и методы

В базе данных центра «Гамма-нож» идентифицировано 1100 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, получивших радиохирургическое лечение. В ретроспективный анализ включены 112 пациентов с метастатическим поражением головного мозга РП, которые получили в общей сложности 168 радиохирургических процедур по поводу 444 МГМ в период с апреля 2005 г. по октябрь 2014 г.

Популяция пациентов, включенных в анализ, состояла из 83 женщин и 29 мужчин. Среднее количество МГМ у 1 пациента составило 4 (диапазон от 1 до 30). У 28 (25 %) пациентов был единичный МГМ, у 44 (39,3 %) имелось ограниченное метастатическое поражение головного мозга с числом МГМ от 2 до 3, у 40 (35,7 %) были множественные (> 4) МГМ.

Медиана времени от постановки первичного диагноза до развития МГМ составила 1,4 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,0–2,5) года. Три (15 %) пациента имели кровоизлияния в опухоли на момент радиохирургического лечения.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	n (%)
Пол:	
муж.	29 (25,9)
жен.	83 (74,1)
Число метастазов в головной мозг:	
1	28 (25,0)
2–3	44 (39,3)
> 3	40 (35,7)
Суммарный опухолевый объем:	
≤ 5 см ³	58 (51,8)
> 5 см ³	54 (48,2)
Индекс Карновского:	
≤ 70	51 (45,5)
≥ 80	61 (54,5)
Время от первичного диагноза до развития метастазов в головной мозг:	
≤ 24 мес	63 (56,3)
> 24 мес	47 (42,0)
н/д	2 (1,8)
Экстракраниальные метастазы:	
есть	55 (49,1)
нет	10 (8,9)
н/д	47 (51,9)
Дополнительное лечение:	
хирургическая резекция	30 (26,8)
облучение всего головного мозга	4 (3,6)
химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия	44 (39,3)
Диагноз-адаптированная шкала:	44 (39,3)
0–1 балл	48 (42,8)
2–4 балла	62 (55,3)
н/д	2 (1,78)

Примечание. н/д — нет данных.

Системная химиотерапия проведена у 44 (39,3 %) пациентов, включая иммунотерапию (интерферон, интерлейкин-2), химиотерапию и таргетную терапию.

У 35 пациентов, по данным гистологического исследования первичного очага, был светлоклеточный РП, у 5 — недифференцированный рак. Радиохirurgия МГМ была использована в качестве основного метода лечения у 73 (65,2 %) пациентов. У 39 пациентов проведено более 2 радиохирургических процедур (диапазон от 2 до 6). Четыре (3,6 %) пациента до радиохирургии получили ОВГМ. ОВГМ проводилось в стандартном режиме фракционирования (30 Гр за 10 фракций) и применялось при лечении локального или дистантного рецидива. У 30 (26,8 %) пациентов была проведена хирургическая резекция МГМ до радиохирургического лечения.

Медиана индекса Карновского составляла 80 (от 50 до 100). Прогноз ОВ согласно диагноз-адаптированной шкале (GPA) был получен путем суммирования баллов переменных: статуса Карновского и числа МГМ [24].

Всем пациентам проводили МРТ с контрастным усилением после фиксации стереотаксической рамы.

Мишень визуализировали по данным МРТ как дополнительное объемное образование, накапливающее контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях.

Среднее значение медианы суммарного объема МГМ составило 5,9 см³ (диапазон от 0,1 до 29,1 см³). Средняя предписанная доза по краю мишени была 22,0 Гр (диапазон 12–26 Гр). Стереотаксическая радиохirurgия была выполнена на аппарате «Гамма-нож» (модели 4С и Leksell Gamma Knife® Perfexion™ фирмы Elekta Instrument AB, Стокгольм). Все пациенты после проведения радиохирургии получали терапию дексаметазоном. Длительность стероидной терапии определялась наличием клинической симптоматики отека и облученным объемом. В дальнейшем всем пациентам проводили МРТ с контрастированием каждые 3 мес.

Радиологический результат лечения классифицировали как «опухолевая прогрессия», если объем опухоли увеличивался более чем на 25 % от первоначального размера, или как «регрессия опухоли», если объем уменьшился более чем на 25 %. Если объем опухоли оставался в пределах ± 25 % от первоначального размера, определялась стабилизация процесса.

В отдельных клинических случаях увеличение облученного опухолевого объема было связано с постлучевой реакцией и/или развитием радионекроза. Для дифференциальной диагностики радионекроза и локальной прогрессии метастатической опухоли применяли перфузию с помощью спиральной компьютерной или позитронно-эмиссионной томографии метастатических очагов.

Статистический анализ проведен с использованием метода Каплана—Майера и регрессии Кокса. ОВ и безрецидивная выживаемость рассчитывалась как интервал времени (мес) от выявления МГМ до наступления клинического события (смерти, локального или дистантного рецидива).

Однофакторный и многофакторный анализы были проведены с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Статистические различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Однофакторный и многофакторный анализ был использован для оценки прогностической ценности различных клинических факторов в отношении исследуемых клинических событий. Все статистические расчеты проведены в программе MedCalc.

Результаты

Оценка ОВ проведена у 71 пациента (рис. 1). На текущий момент 11 (15,5 %) пациентов живы и 60 (74,5 %) умерли. Максимальное время наблюдения составило 68,4 мес. Медиана ОВ после радиохирургического лечения составила 9,1 мес (95 % ДИ 7,1–11,9).

ОВ после радиохирургического лечения была 37,7; 16,4 и 9,3 % на сроках 12, 24 и 36 мес соответственно.

Таблица 2. Факторы прогноза общей выживаемости

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
GPA-индекс (2–4 балла против 0–1 балла)	0,485 (0,274–0,857)	0,0035	—	—
Возраст (< 50 лет против > 50 лет)	0,4685 (0,269–0,814)	0,0135	—	—
Индекс Карновского (> 70 против ≤ 70)	0,4565 (0,256–0,813)	0,0014	0,5515 (0,3162–0,9618)	0,0369
Время до развития метастазов в головной мозг (> 24 мес против < 24 мес)	0,6063 (0,363–1,012)	0,0487	—	—
Число метастазов в головной мозг (≤ 3 против > 3)	0,9783 (0,569–1,680)	0,9343	—	—
Суммарный объем метастазов в головной мозг (≤ 5 см ³ против > 5 см ³)	0,5008 (0,294–0,850)	0,0059	2,0119 (1,1612–3,4859)	0,0131

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; «—» — исключен из модели в связи с отсутствием прогностической значимости.

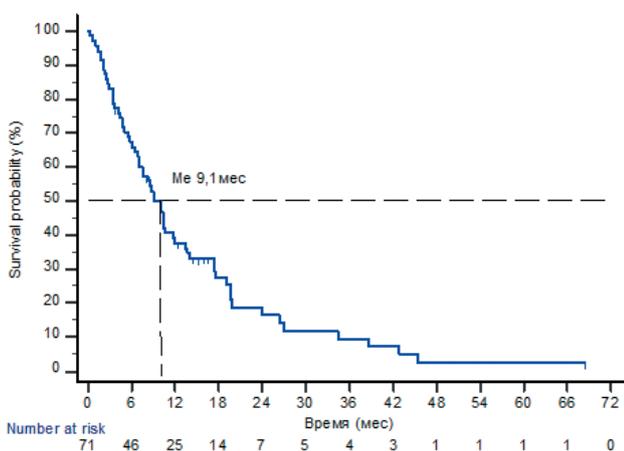


Рис. 1. График общей выживаемости после радиохирургического лечения

Медиана ОВ согласно GPA-индексу 0–1 балла была 4,6 мес (95 % ДИ 3,5–9,1), а в случае 2–4 баллов — 11,7 мес (95 % ДИ 8,7–17,3).

Результаты статистического анализа клинических факторов, ассоциированных с ОВ, представлены в табл. 2.

В однофакторном анализе с ОВ ассоциированы: GPA-индекс 2–4 балла ($p = 0,0035$), возраст < 50 лет ($p = 0,0135$), индекс Карновского ≥ 80 ($p = 0,0014$), более поздняя (> 24 мес) интракраниальная прогрессия от момента начала заболевания и суммарный опухолевый объем ≤ 5 см³ ($p = 0,0059$).

В многофакторном анализе с лучшей ОВ ассоциированы индекс Карновского ≥ 80 ($p = 0,0369$) и суммар-

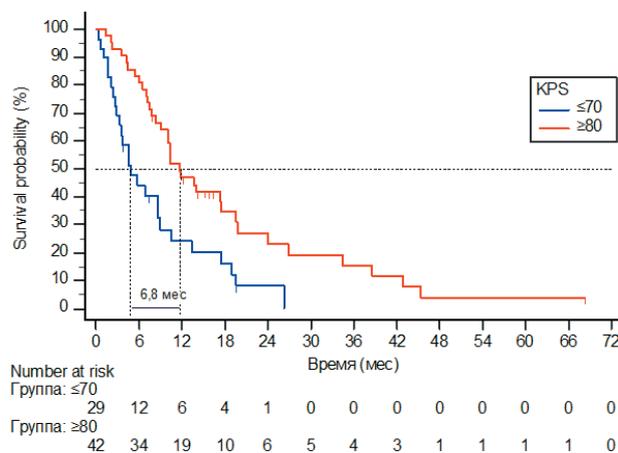


Рис. 2. График общей выживаемости после радиохирургического лечения в зависимости от исходного индекса Карновского

ный опухолевый объем ≤ 5 см³ ($p = 0,0131$). Возраст, число МГМ, GPA-индекс и время до развития интракраниальной прогрессии в многофакторном анализе не влияют на ОВ.

Оценка дистантных рецидивов проведена у 81 пациента, из них у 44 (54,3 %) развились дистантные рецидивы. Выживаемость без дистантных рецидивов после радиохирургического лечения составила 47 и 16,1 % на сроке 12 и 24 мес соответственно (рис. 2). Медиана выживаемости без дистантного рецидива составляет 10,1 мес (95 % ДИ 7,0–18,1).

В однофакторном анализе более длительная выживаемость без дистантных рецидивов ассоциируется с ограниченным (≤ 3) метастатическим поражением

Таблица 3. Факторы прогноза выживаемости без дистантных рецидивов

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
GRA-индекс (2–4 балла против 0–1 балла)	0,7413 (0,3972–1,3838)	0,3173	—	—
Возраст (< 50 лет против > 50 лет)	0,9338 (0,4989–1,7478)	0,8303	—	—
Индекс Карновского (> 70 против ≤ 70)	1,1347 (0,6153–2,0926)	0,6863	—	—
Время до развития метастазов в головной мозг (> 24 мес против < 24 мес)	0,8647 (0,4756–1,5721)	0,6287	—	—
Число метастазов в головной мозг (≤ 3 против > 3)	0,4819 (0,2537–0,9153)	0,0111	0,3796 (0,2066–0,6973)	0,0019
Суммарный объем метастазов в головной мозг (≤ 5 см ³ против > 5 см ³)	0,5602 (0,2970–1,0564)	0,0469	—	—

Таблица 4. Факторы прогноза выживаемости без локального рецидива

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
GRA-индекс (2–4 балла против 0–1 балла)	0,9583 (0,3752–2,4474)	0,9284	—	—
Возраст (< 50 лет против > 50 лет)	0,6547 (0,2555–1,6775)	0,4057	—	—
Индекс Карновского (> 70 против ≤ 70)	0,7394 (0,2880–1,8985)	0,5106	—	—
Время до развития метастазов в головной мозг (> 24 мес против < 24 мес)	1,1038 (0,4374–2,7857)	0,8334	—	—
Число метастазов в головной мозг (≤ 3 против > 3)	1,1552 (0,4494–2,9696)	0,7693	—	—
Суммарный объем метастазов в головной мозг (≤ 5 см ³ против > 5 см ³)	0,8771 (0,3391–2,2686)	0,7815	—	—

головного мозга ($p = 0,0111$) и суммарным объемом МГМ $\leq 5 \text{ см}^3$ ($p = 0,0469$).

В многофакторном анализе ассоциировано с более длительной выживаемостью без дистантного рецидива только ограниченное (< 3) метастатическое поражение головного мозга. Возраст, число МГМ, GRA-индекс, суммарный объем МГМ и время до развития интракраниальной прогрессии не связаны с выживаемостью без развития дистантных рецидивов.

Данные о локальных рецидивах получены у 81 пациента. У 19 (23,4 %) пациентов развились локальные рецидивы. Медиана развития локальных рецидивов составила 6,6 мес (95 % ДИ 4,0–9,6). Большинство локальных рецидивов (у 16 пациентов, 88,8 %) развились на сроке до 12 мес. У 2 пациентов локальные рецидивы развились на сроке 12,4 и 18,1 мес. У 13 из 19 па-

циентов с локальными рецидивами дополнительно были выявлены дистантные рецидивы.

Локальный контроль после проведенного радиохирургического лечения достигнут в 96 % метастатических очагов у 86 % пациентов.

Ни один из исследуемых клинических факторов согласно результатам однофакторного и многофакторного статистического анализа не влияет на развитие локального рецидива после радиохирургического лечения.

Хирургическая резекция МГМ проведена у 30 (28,6 %) пациентов. У 19 (17 %) операция проведена до радиохирургического лечения, у 8 (6 %) — в рамках комбинированного (с радиохирургией) лечением, у 3 — после радиохирургического лечения в рамках salvage-терапии.

Таблица 5. Результаты радиохирургического лечения метастазов в головной мозг

Автор, год	Число пациентов	Пациенты с метастазами в головной мозг > 3, %	Число метастазов в головной мозг для радиохирургического лечения	Медиана краевой дозы, Гр	Локальный контроль, %	Дистантный контроль, %	Медиана выживаемости
Schoggl et al., 1998	23	44	44	18,0	96	30	11,00
Amendola et al., 2000	22	82	38	18,0	91	—	8,40
Goyal et al., 2000	29	38	66	18,0	91	39	6,70
Hoshi et al., 2002	42	48	113	25,0	93	—	12,50
Hernandez et al., 2002	29	45	92	16,8	100	—	7,00
Payne et al., 2000	21	33	37	20,0	100	50	8,00
Wowra et al., 2002	75	71	350	15–35	95	36	11,10
Noel et al., 2004	28	57	65	17,3	97	—	11,00
Muacevic et al., 2004	85	65	376	21,2	94	33	11,10
Chang et al., 2005	77	42	99	15–24	81	36	9,10
Samlowski et al., 2007	32	56	71	15–24	92	36	6,70
Shuto et al., 2010	69	—	314	21,8	82,6	—	9,5
Представленное исследование	112	36	444	22,0	92	46	9,10

У 4 пациентов до радиохирургического лечения проведено ОБГМ в стандартном режиме дозирования (СОД 30 Гр, РОД 3 Гр).

У 44 пациентов на момент радиохирургического лечения проводилось системное лечение: иммунотерапия (интерферон, ронколейкин), химиотерапия, таргетная терапия (авастин, сутент, нексавар, афинитор).

Обсуждение

По данным литературы, локальный контроль очагов после радиохирургического лечения МГМ РП достигается в интервале 83–96 % [16, 25]. Медиана ОБ больных с МГМ РП, сообщенная другими центрами, варьирует от 6 до 13 мес [8, 10, 11, 15, 18, 19, 21, 26].

T. Shuto и соавт. сообщили результаты лечения 69 пациентов с МГМ РП с медианой ОБ 9,5 мес после радиохирургического лечения. Факторами, связанными с более длительной выживаемостью, были: ограниченное (≤ 3) метастатическое поражение головного мозга, индекс Карновского ≥ 80 , RPA 1-й класс, высокий GPA-индекс и более короткий интервал между первичным диагнозом и развитием интракраниальной прогрессии [23].

A. Muacevic и соавт. сообщили о результатах радиохирургического лечения 85 пациентов с 376 МГМ без предварительного ОБГМ с медианой ОБ 11,1 мес [15].

В представленном анализе медиана ОБ после радиохирургического лечения составляет 9,1 мес, что является средней величиной в сравнении с данными других радио-

хирургических центров. В однофакторном анализе ОБ ассоциирована с GPA-индексом 2–4 балла, возрастом < 50 лет, индексом Карновского ≥ 80 , более поздней (> 24 мес) интракраниальной прогрессией от момента начала заболевания и суммарным опухолевым объемом ≤ 5 см³. Однако в многофакторном анализе только индекс Карновского ≥ 80 и суммарный объем облучения ≤ 5 см³ ассоциированы с более длительной ОБ.

В представленном исследовании дистантные рецидивы в головном мозге развились у 44 (54,3 %) пациентов. В.Е. Amendola и соавт. сообщили о развитии дистантных метастазов после радиохирургии у 8 из 22 пациентов (36 %) [5].

По данным литературы, предшествующее радиохирургическому лечению ОБГМ не приводит к уменьшению риска развития дистантных метастазов. Кроме того, установлено, что короткий интервал от постановки первичного диагноза до развития интракраниальной прогрессии, наличие RPA 3-го класса и множественное метастатическое поражение головного мозга являются прогностическими факторами раннего развития дистантных рецидивов [12].

Результаты собственного исследования подтверждают значение множественного (≥ 4) метастатического поражения головного мозга как предиктора дистантных рецидивов. Интервал до интракраниальной прогрессии, статус индекса Карновского, GPA-индекс, возраст и суммарный объем МГМ не ассоциированы с дистантными рецидивами.

Т. Shuto и соавт. сообщили, что 18 (26 %) из 69 пациентов получили повторное радиохирургическое лечение (от 2 до 8 процедур) в связи с дальнейшей интракраниальной прогрессией. При этом, если не развивается милиарная или лептоменингеальная прогрессия, обычно рекомендуется проведение повторной радиохирургии для лечения интракраниального рецидива [23].

В настоящем анализе 36 (27,1 %) пациентам проведена повторная радиохирургия (от 2 до 6 процедур) либо из-за локальной прогрессии, либо вследствие развития дистантных рецидивов. Повторное проведение радиохирургического лечения по поводу интракраниальных рецидивов существенно увеличивает медиану ОВ (19,6 мес) в сравнении с пациентами, которые получают другие виды лечения по поводу рецидивов (6 мес, $p < 0,0001$) (рис. 3).

Радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма-нож» обеспечивает локальный контроль у 83–96 % пациентов [14]. В представленном исследовании локальный контроль достигнут у 86,6 % пациентов в 96,2 % метастатических очагов.

Результаты анализа данных не показали наличия статистически значимых факторов, влияющих на развитие локальных рецидивов. Вероятно, облучаемый объем и доза являются предикторами локального рецидива МГМ, хотя в некоторых работах исследователи не обнаружили связи между объемом опухоли и уровнем локального контроля [12]. В проведенной работе не рассматривался вопрос о влиянии облучаемого объема и дозы радиации на локальный рецидив. В этом аспекте адекватно спланированные исследования помогут лучше определить оптимальную дозу для МГМ РП и способы ее подведения к очагу.

После проведения радиохирургического лечения, по данным МРТ, перфузии с помощью спиральной компьютерной или позитронно-эмиссионной томографии у 8 (6 %) пациентов отмечали развитие радионекроза. Явления нарастания отека после лечения, требующего назначения дексаметазона, развились у 27 (24,1 %) пациентов.

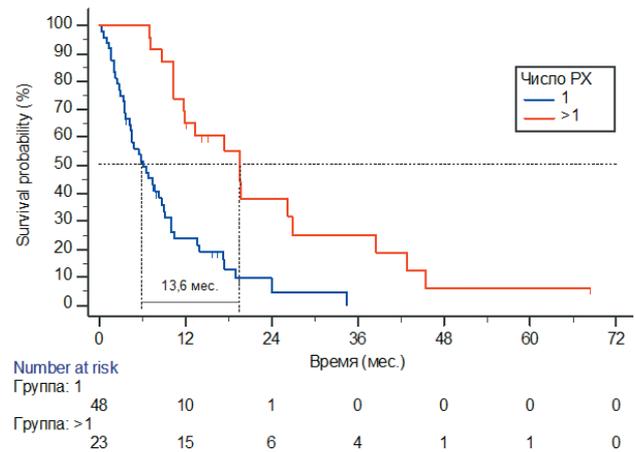


Рис. 3. График общей выживаемости в зависимости от количества сеансов радиохирургического лечения

По данным Т. Shuto и соавт., частота и выраженность отека у больных РП была значительно больше, чем у больных с МГМ рака легкого или рака молочной железы. Частота постлучевых осложнений связана не столько с дозой, подводимой к очагу, сколько с объемом нормальной ткани мозга, получившего определенную лучевую нагрузку. В большинстве случаев результаты представленного лечения демонстрируют приемлемый уровень нейротоксичности.

Заключение

Радиохирургическое лечение является эффективным вариантом лечения первично диагностированных МГМ РП с высоким уровнем локального контроля. В случае развития локальных и дистантных рецидивов проведение повторного радиохирургического лечения обеспечивает высокий уровень локального контроля рецидивных очагов и более высокий уровень ОВ в сравнении с другими методами лечения.

Сохранение уровня качества жизни, обеспечение высокого уровня ОВ и безрецидивной выживаемости, низкий уровень токсичности, возможность проведения системного лечения в запланированные сроки — основные преимущества радиохирургического лечения МГМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения. Вопросы онкологии 2015;61(4):530–45. [Golanov A.V., Banov S.M., Vétlova E.R. Metastatic lesion of brain: amendment

of the radial treatment paradigm. Voprosyi Onkologii = Oncology Issues 2015;61(4):530–45. (In Russ.).

2. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р. и др. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного

мозга. Злокачественные опухоли 2014;3(10):137–40. [Golanov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.R. et al. Modern approaches to the radial treatment of the metastatic lesion of brain. Zlokachestvennyie opuholi = Malignant tumors 2014;3(10):137–40. (In Russ.).]

3. Алешин В.А., Карахан В.Б., Насхлеташвили Д.Р. и др. Определение тактики лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга – пришло ли время для стандартов? Опухоли головы и шеи 2011;2:31–4. [Aleshin V.A., Karahan V.B., Nashletashvili D.R. et al. Determination of the tactics of treatment of patients with metastatic lesion of brain – is it time for standards? Opuholi golovyi i shei = Head and neck tumors 2011;2:31–4. (In Russ.)].
4. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.А. и др. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга. Злокачественные опухоли 2014;3(10): 137–40. [Golanov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.A. et al. Modern approaches to the radial treatment of the metastatic lesion of brain. Zlokachestvennyye opuholi = Malignant tumors 2014;3(10):137–40. (In Russ.)].
5. Amendola B.E., Wolf A.L., Coy S.R. et al. Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery. *Cancer J* 2000;6(6):372–6.
6. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell carcinoma. *NEJM* 2005;353(23):2477–90.
7. Flannery T., Kano H., Niranjana A. et al. Gamma knife radiosurgery as a therapeutic strategy for intracranial sarcomatous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):513–9.
8. Goyal L.K., Suh J.H., Reddy C.A., Barnett G.H. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1007–12.
9. Goyal S., Puri T., Julka P.K., Rath G. K. Excellent response to letrozole in brain metastases from breast cancer. *Acta Neurochir* 2008;150(6):613–4.
10. Hernandez L., Zamorano L., Sloan A. et al. Gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma brain metastases. *J Neurosurg* 2002;97(Suppl 5):489–93.
11. Hoshi S., Jokura H., Nakamura H. et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. *Int J Urol* 2002;9(11):618–25.
12. Kano H., Iyer A., Kondziolka D., Niranjana A. et al. Outcome predictors of gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma metastases. *Neurosurgery* 2011;69(6):1232–9.
13. Liew D.N., Kano H., Kondziolka D., Mathieu D. et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. *Clinical article. J Neurosurg* 2011;114(3): 769–79.
14. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev* 2014;40(1):48–59.
15. Muacevic A., Kreth F.W., Mack A. et al. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *MIN* 2004;47(4):203–8.
16. Nagai A., Shibamoto Y., Mori Y. et al. Increases in the number of brain metastases detected at frame-fixed, thin-slice MRI for gamma knife surgery planning. *Neuro-Oncology* 2010;12(11):1187–92.
17. Nieder C. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* 1999;85(1):251–3.
18. Noel G., Valery C.-A., Boissier G., et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22(1):25–31.
19. Payne B.R., Prasad D., Szeifert G., Steiner M., Steiner L. Gamma surgery for intracranial metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 2000;92(5):760–5.
20. Posner J.B. Management of brain metastases. *Rev Neurologique* 1992;148(6–7):477–87.
21. Schoggl A., Kitz K., Reddy M. et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta neurochirurgica* 2000;142(6):621–6.
22. Schouten L.J., Rutten J., Huveneers H.A. et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94(10):2698–705.
23. Shuto T., Inomori S., Fujino H., Nagano H. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 2006;105(4):555–60.
24. Sperduto P.W., Berkey B., Gaspar L.E. et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):510–4.
25. Wowra B., Siebels M., Muacevic A. et al. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 2002;97(4):785–93.
26. Wowra B., Siebels M., Muacevic A. et al. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 2002;97(4):785–93.

Анализ результатов комбинированного лечения пациентов с верифицированным раком шейного отдела пищевода и гортаноглотки с применением хирургического лечения с одномоментной пластикой дефекта

З.А. Раджабова, Е.В. Левченко, И.В. Дунаевский, Л.В. Горохов, М.А. Котов, Н.В. Хандогин, Д.А. Ракитина, Р.А. Нажмудинов, М.М. Гиршович, Е.И. Тюряева, Е.В. Ткаченко, О.И. Пономарева

Хирургическое отделение опухолей головы и шеи ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Замира Ахмед-Гаджиевна Раджабова radzat@mail.ru

Актуальность проблемы лечения рака шейного отдела пищевода и гортаноглотки обусловлена его неудовлетворительными результатами и большим числом осложнений. Остается много нерешенных вопросов, что свидетельствует о необходимости исследований, направленных на поиск более действенных подходов. Целью исследования является анализ результатов комбинированного лечения пациентов с распространенными формами рака шейного отдела пищевода и гортаноглотки с применением хирургического лечения в объеме фаринголарингоэзофагэктомии с одномоментной пластикой дефекта. Проведен ретроспективный анализ результатов комбинированного лечения 28 пациентов с верифицированным диагнозом рака шейного отдела пищевода и гортаноглотки. Комбинированное лечение включало следующие методы: индукционная химиолучевая терапия по схеме цисплатин/5-фторурацил, дистанционная лучевая терапия (СД 65 Гр), брахитерапия (СД 7 Гр 1 раз в неделю, 3 сеанса), хирургическое лечение с одномоментной пластикой пищевода. У 7 (25 %) пациентов был достигнут полный регресс на фоне индукционной химиолучевой терапии, 21 (75 %) пациент получил лечение в полном объеме. Послеоперационная летальность составила 9,52 %, послеоперационные осложнения в виде несостоятельности анастомоза — 19 %.

Ключевые слова: рак шейного отдела пищевода, рак гортаноглотки, ларингофарингоэзофагэктомия

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-61-63

Analysis results of combined treatment of patients with verified cancer of the cervical esophagus and hypopharynx with the application of surgical treatment with one-stage defect's plastic

Z.A. Radzhabova, E.V. Levchenko, I.V. Dunaevsky, L.V. Gorohov, M.A. Kotov, N.V. Handogin, D.A. Rakitina, R.A. Nazhmudinov, M.M. Girshovich, E.I. Tjurjaeva, E.V. Tkachenko, O.I. Ponomareva

Surgical department of head and neck tumors, N.N. Petrov Research Institute of Oncology of Ministry of Health of Russia, Russia, 197758, Saint-Petersburg, Pesochnyi, Leningradskay St., 68

In the treatment of many unresolved issues, indicating the need for research aimed at finding more effective treatment approaches. The aim of the study is to analyze the results of combined treatment of patients with widespread forms of cancer of the cervical esophagus and hypopharynx with the application of surgical treatment in the amount of pharyngolaryngitis with single-step plastic of the defect. A retrospective analysis of results of combined treatment of 28 patients with a verified diagnosis of cancer of the cervical esophagus and hypopharynx. Combined treatment of patients with cancer of the cervical esophagus and hypopharynx included the following treatments: induction chemoradiotherapy according to the scheme cisplatin/5-fluorouracil, external beam radiation therapy 65 Gy, brachytherapy (7 Gy 1 time per week, 3 sessions), surgical treatment with one-stage plastic of the esophagus. In 7 patients (25 %) was achieved complete regression on the background of induction chemo-therapy, 21 patients (75 %) received the treatment in full. Postoperative mortality rate was of 9.52 %, post-operative complications such as anastomosis dehiscence — 19 %.

Key words: cancer of the cervical esophagus, cancer of the hypopharynx, laryngopharyngectomy

Введение

В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации рак пищевода составляет не более 2–3 %, однако входит в десятку злокачественных новообразований с высоким процентом смертности [8]. Основ-

ной причиной высокой смертности является поздняя диагностика, что обусловлено прежде всего отсутствием симптомов на ранней стадии заболевания и агрессивным характером роста опухоли. Это подтверждается тем фактом, что при первичном обращении больных раком

пищевода в 70 % случаев диагностируется III–IV стадия заболевания. В течение первого года с момента постановки диагноза умирает 63 % пациентов. Общая 5-летняя выживаемость составляет не более 10 % [6].

Наибольшие трудности в ранней диагностике и разработке плана радикального хирургического лечения возникают при обследовании пациентов с раком пищевода, локализованным в шейном отделе.

Распространенность рака гортани в структуре онкологической заболеваемости составляет 1 %. В 95–98 % случаев при гистологической верификации опухолевого процесса определяется плоскоклеточный рак. Местно-распространенные формы определяются у 62 % пациентов, метастазы в регионарных лимфатических узлах — у 8 %, а отдаленные метастазы в легких, печени и/или костях — у 8 %.

Современный взгляд на проблему лечения злокачественных опухолей шейного и верхне-грудного отделов пищевода, гортаноглотки и трахеи предполагает комплексный подход. Основу при этом составляет хирургическое лечение, дополняемое консервативной химио- и лучевой терапией как в адьювантном, так и в неоадьювантном режиме.

Использование современных достижений хирургии, анестезиологии и реаниматологии при проведении оперативных вмешательств по поводу рака пищевода позволило снизить послеоперационную летальность до 4–10 %, а частоту послеоперационных осложнений — до 25–45 %, однако, несмотря на это, показатель резектабельности продолжает колебаться в пределах 60–80 % [5].

В настоящее время комплексный метод лечения больных с местно-распространенным раком пищевода находит все большее число сторонников, что подтверждается результатами ряда исследований [1, 4], и рекомендован в странах Европы и США [3, 7].

Основу лечения распространенных форм рака гортани составляет хирургическое лечение в объеме ларингэктомии с проведением дистанционной лучевой терапии на этапе подготовки к операции, а также в послеоперационном периоде. Исходы ларингэктомии зависят прежде всего от устранения послеоперационных осложнений, частота которых доходит до 40 %. К таким осложнениям относится несостоятельность швов глотки с последующим нагноением раны, что приводит к возникновению стойких дефектов глотки. Данные дефекты не являются жизнеугрожающими, однако приводят к нарушению физиологии глотания, сужению трахеостомического отверстия, что является причиной затрудненного дыхания.

Закрытие дефекта глотки после удаления гортани является сложной задачей, которая решается выполнением различных реконструктивно-пластических операций. Основное внимание при их выполнении следует уделять технике формирования швов. Ряд авторов предлагают использовать кисетный и полукисетный швы,

другие отдают предпочтение механическим или непрерывным швам. Для борьбы с нагноением послеоперационной раны предложены различные способы постановки дренажных трубок. Но, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, частота осложнений в послеоперационном периоде в виде свищей шеи и фарингостомы остается на уровне 20 % [2].

Опухолевая инфильтрация стенки глотки не позволяет выполнить реконструктивную операцию, поэтому удаление опухоли завершается формированием оростомы, трахеостомы и эзофагостомы. При планировании последующей реконструкции следует учитывать, что частота осложнений микрососудистой пластики в виде отторжения сформированного лоскута достаточно высока.

Таким образом, актуальность проблемы лечения рака шейного отдела пищевода и гортаноглотки обусловлена неудовлетворительными результатами и большим числом осложнений. В лечении остается много нерешенных вопросов, что свидетельствует о необходимости исследований, направленных на поиск более действенных подходов.

Цель исследования — анализ результатов комбинированного лечения пациентов с распространенными формами рака шейного отдела пищевода и гортаноглотки с применением хирургического лечения в объеме фаринголарингоэзофагэктомии с одномоментной пластикой дефекта.

Материалы и методы

Был проведен анализ результатов комбинированного лечения пациентов с диагнозом рака шейного отдела пищевода и гортаноглотки, проходивших стационарное лечение в хирургическом отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2011 по 2015 г., на основании ретроспективного изучения историй болезни. Число пациентов составило 28, из них — 19 (67,85 %) мужчин и 9 (32,15 %) женщин. Средний возраст пациентов — $57,2 \pm 8,3$ года. У всех пациентов был верифицирован плоскоклеточный рак. У 14 (50 %) был верифицирован рак шейного отдела пищевода и у 14 (50 %) — рак гортаноглотки.

Пациенты для исследования отбирались согласно критериям включения: возраст от 18 до 75 лет, наличие верифицированного диагноза злокачественного новообразования шейного отдела пищевода, протяженность опухолевого поражения ≥ 4 см по данным компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, фиброэзофагогастродуоденоскопии, наличие подписанного добровольного информированного согласия.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 75 лет, агональное состояние пациента, наличие гипертонической энцефалопатии с отеком мозга, острая левожелудочковая недостаточность (отек легких), острая почечная и/или печеночная недостаточность, наличие

в анамнезе острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, давность которых менее 6 мес, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, наличие острых инфекционных заболеваний, период беременности и лактации, отказ пациента от исследования и/или отсутствие подписанного добровольного информированного согласия.

Всем пациентам проводилось предоперационное обследование, которое включало оценку жалоб больного, данных анамнеза заболевания и жизни, объективного статуса, локального статуса, результатов компьютерной томографии грудной и брюшной полости, рентгеноконтрастное исследование пищевода и желудка, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и лимфатических узлов шеи, фиброэзофагогастродуоденоскопию с биопсией и последующим гистологическим исследованием биоптата.

Результаты

Комбинированное лечение пациентов с раком шейного отдела пищевода и гортаноглотки включало следующие методы: индукционная химиолучевая терапия по схеме цисплатин/5-фторурацил, дистанционная лучевая терапия (СД 65 Гр), брахитерапия (СД 7 Гр 1 раз в неделю, 3 сеанса), хирургическое лечение с одномоментной пластикой пищевода.

При этом 21 (75 %) пациент был пролечен с применением всех вышеуказанных методик, а 7 (25 %) не были подвергнуты хирургическому лечению ввиду полного регресса опухоли на фоне химиолучевой терапии. Среди пациентов, оперированных по поводу рака шейного отдела пищевода и гортаноглотки, 12 (42,85 %) была выполнена ларингофарингэктомия с пластикой дефекта узким желудочным стеблем, в том числе 3 (10,71 %) —

с использованием микрососудистого анастомоза; 3 (10,71 %) пациентам выполнена экстирпация пищевода с транстрахеальным формированием глоточно-желудочного анастомоза из большой кривизны желудка с последующим восстановлением проходимости трахеи; 2 (7,14 %) — экстирпация пищевода с пластикой узким желудочным стеблем и формированием глоточно-желудочного анастомоза с левым грушевидным синусом; 1 (4,76 %) — резекция глотки с пластикой дефекта тонкой кишки с микрососудистым анастомозом; 3 (10,71 %) — пластика дефекта глотки комбинированным торакодорзальным лоскутом с микрососудистым анастомозом.

Продолжительность операции в среднем составила 420 мин, длительность послеоперационного периода — 21 ± 5 дней, длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии — 4 ± 2 сут.

Послеоперационные осложнения наблюдались в виде несостоятельности анастомоза в 4 (19 %) случаях. Питание пациентов через рот осуществлялось на 15-е сутки после операции. Послеоперационная летальность составила 9,52 % (2 случая).

Выводы

Комбинированное лечение пациентов с верифицированным плоскоклеточным раком шейного отдела пищевода и гортаноглотки с использованием индукционной химиолучевой терапии, дистанционной лучевой терапии, брахитерапии и хирургического лечения с одномоментной пластикой дефекта позволяет расширить показания к оперативному лечению, улучшить течение послеоперационного периода путем снижения процента послеоперационных осложнений и летальности, а также повысить качество жизни пациентов благодаря восстановлению физиологичного пассажа пищи и возможности питания через рот.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malaisrie S.C., Untch B., Aranha G.V. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer: experience at a single institution. *Arch Surg* 2004;139(5):532–8.
2. Mattioli F., Bettini M., Molteni G. et al. Analysis of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy with particular focus on nutritional status. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35(4):243–8.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 2. 2016. P. 97.
4. Schwer A.L., Ballonoff A., McCammon R.J. et al. Survival effect of neoadjuvant radiotherapy before esophagectomy for patients with esophageal cancer: a surveillance, epidemiology, and end-results study. *Int J Radiant Oncol Biol Phys* 2009;73(2):449–55.
5. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. М.: Практическая медицина, 2007. С. 20–25. [Davydov M.I., Stilidi I.S. Esophageal cancer. M.: Practical Medicine, 2007. Pp. 20–25. (In Russ.)].
6. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Вып. 2. Ч. 1. СПб., 2011. [Merabishvili V.M. Survival of oncologic patients. Issue 2. Part 1. Saint-Peterburg, 2011. (In Russ.)].
7. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Ред. рус. пер.: С.А. Тюляндин, Н.И. Переводчикова, Д.А. Носов. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с. [Minimum Clinical Recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO). Editors of Russian translation: S.A. Tylyandin, N.I. Perevodchikova, D.A. Nosov. M.: Publishing group of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, 2010. 436 p. (In Russ.)].
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2010. 256 с. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2008 (morbidity and mortality). M.: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology, 2010. 256 p. (In Russ.)].

Гиперкальциемический криз вследствие передозировки витамина D. Клинический случай

Л.А. Иванова, И.В. Король, Н.В. Мамян, В.В. Вартевян, М.И. Богрова, З.Л. Хугаева,
А.А. Золотарева, Е.А. Кокова

Кафедра эндокринологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
на базе МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»;
Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Контакты: Людмила Александровна Иванова endocrinkgtu@mail.ru

Назначение препаратов кальция и витамина D всегда требует от врача грамотного подбора доз, комбинаций, тщательного клинического и лабораторного мониторинга за пациентом. Врач всегда должен помнить об опасности передозировки препаратов, которая может привести к крайне неблагоприятным последствиям. Появление первых симптомов передозировки требует постоянного лабораторного контроля и принятия экстренных мер для устранения данного состояния. Необходимо также помнить и о других причинах гиперкальциемии, которые могут помочь в дифференциальной диагностике. Клинический случай, представленный нами, является примером того, как отсутствие знаний о комбинированном лечении больных с послеоперационным гипопаратиреозом может приводить к таким тяжелым последствиям, как гиперкальциемический криз.

Ключевые слова: гиперкальциемический криз, передозировка препарата, послеоперационный гипопаратиреоз

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-64-66

Hypercalcemic crisis. Clinical case

L.A. Ivanova, I.V. Korol, N.V. Mamyun, V.V. Vartevanyan, M.I. Bogrova, Z.L. Hugaeva, A.A. Zolotareva, E.A. Kokova

Department of endocrinology of advanced training faculty and professional retraining of specialists, "The Kuban state medical University" of the Ministry of Health of Russia, Municipal Budgetary Healthcare Institution "Krasnodar City Clinical Hospital of Emergency Medical Care"; 4 Sedina St., 350063, Krasnodar, Russia

Administration of calcium and vitamin D preparations always requires competent selection of doses, and combinations of drugs from a doctor as well as careful clinical and laboratory monitoring of the patient. Physician should always be aware of the danger of overdose, which can lead to very adverse consequences. An appearance of the first symptoms of overdose requires constant laboratory control and urgent measures to address this condition. One should also remember about other causes of hypercalcemia, which can help in the differential diagnosis. Clinical case presented by us is an example of how the lack of knowledge about the combined treatment of patients with postsurgical hypoparathyroidism can lead to some serious consequences such as hypercalcemic crisis.

Key words: hypercalcemic crisis, drug overdose, postoperative hypoparathyroidism

Гиперкальциемический криз вследствие передозировки витамина D — это острое нарушение фосфорно-кальциевого обмена, проявляющееся повышением уровня кальция в крови, которое характеризуется прогрессирующими расстройствами гомеостаза и декомпенсацией жизненно важных органов и систем.

Клинический случай

Пациентка К., 45 лет, поступила в терапевтическое отделение больницы скорой медицинской помощи (БСМП) в октябре 2013 г. с жалобами на резко выраженную общую слабость, невозможность сидеть даже в постели, отсутствие аппетита, снижение веса, постоянную

тошноту, неоднократную рвоту, сильную головную боль, сухость во рту, жажду, повышение артериального давления (АД), резкое снижение частоты мочеиспусканий и количества мочи.

История болезни. В 1999 г. в возрасте 31 года пациентке была проведена экстрафасциальная тиреоидэктомия по поводу фолликулярного рака щитовидной железы с инвазией в сосуды ракового узла. В послеоперационном периоде проявился гипопаратиреоз, правосторонний парез возвратного гортанного нерва. Было проведено лечение препаратами кальция и назначена заместительная терапия — вначале тиреотомом, затем тироксинам, препаратами кальция. В августе 1999 г. уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составил 25,34 мкМЕ/мл (норма

0,23–3,4) на фоне приема 100 мкг L-тироксина (L-T4), общего кальция (oCa) — 2,02 ммоль/л (норма 2,2–2,65), фосфора — 1,76 ммоль/л (норма 0,87–1,45). Пациентка принимала CaD₃ форте — 2 таблетки в сутки, тахистин — 2 капли 3 раза в день. В ноябре 2000 г.: ТТГ — 0,066 мкМЕ/мл, свободный трийодтиронин (сТ3) — 8,8 пмоль/л (норма 2,8–7,1) на фоне приема 175 мкг L-T4. В апреле 2001 г.: ТТГ — 0,014 мкМЕ/мл, общий тироксин (oT4) — 217,1 нмоль/л (норма 66–181) на фоне приема L-T4 162,5 мкг. В декабре 2001 г.: ТТГ — 1,65 мкМЕ/мл, сТ3 — 4,21 пмоль/л, oT4 — 95,77 нмоль/л на фоне приема 150 мкг L-T4. В октябре 2002 г.: ТТГ — 2,51 мкМЕ/мл, oT3 — 4,52 пмоль/л (норма 2,8–7,1) на фоне приема 150 мкг L-T4. В декабре 2004 г.: ТТГ — 0,19 мкМЕ/мл, oT4 — 147,8 нмоль/л на фоне приема 175 мкг L-T4, антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) — 1,2 Ед/мл. В июле 2006 г.: ТТГ — 0,796 мкМЕ/мл, сТ4 — 20,47 пмоль/л (норма 12–22) на фоне приема 200 мкг L-T4. В октябре 2006 г.: oCa — 1,42 ммоль/л; фосфор — 1,73 ммоль/л; паратиреоидный гормон — 9,28 пг/мл (норма 15–65). Был назначен альфакальцидол 0,25 мкг 4 раза в день. В июле 2007 г.: ТТГ — 0,01 мкМЕ/мл; сТ4 — 25 пмоль/л на фоне приема 200 мкг L-T4, АТ-ТГ — 12,74 МЕ/мл. ДХА-денситометрия: поясничный отдел позвоночника — остеопения, проксимальный отдел бедренной кости — в норме. Январь 2008 г.: ТТГ — 25 мкМЕ/мл, сТ4 — 6 пмоль/л на фоне приема 200 мкг L-T4. В феврале 2008 г.: oCa — 1,6 ммоль/л, фосфор — 1,99 ммоль/л, магний — 0,76 ммоль/л (норма 0,77–1,03). Больная принимала АТ-10, CaD₃ форте (дозы не указаны). В апреле 2008 г. проявилась гиперкальциемия — 2,69 ммоль/л, но участковый эндокринолог не отменил назначение CaD₃ форте по 2 таблетки, альфа D₃-Тева — 1 мкг. Денситометрия в 2008 г. — без патологии. В 2010 г. пациентка поступила в неврологическое отделение БСМП в тяжелом состоянии с жалобами на общую слабость, головную боль, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, эпизоды повышения АД до 200/130 мм рт. ст., затруднение речи. Результаты анализа крови: мочевины — 15,2 ммоль/л (норма 2,2–7,2), креатинин — 181 мкмоль/л (норма 62–115), скорость клубочковой фильтрации по MDRD — 26 мл/мин/1,73 м², калий плазмы — 3,57 ммоль/л (норма 3,9–6,1). Диагноз: церебральный гипертонический криз с цефалгией, вторичная артериальная гипертензия. После проведенного лечения (MgSO₄, дексаметазон, физраствор с глюкозой внутривенно, глицин, аспирин, фенозепам, амитриптилин, эгилон, панклав) самочувствие больной улучшилось. Выписана в удовлетворительном состоянии. В ноябре 2010 г.: ТТГ — 36,54 мкМЕ/мл, сТ4 — 15,66 пмоль/л, тиреоглобулин (ТГ) — 6,5 нг/мл на фоне приема 200 мкг L-T4.

В сентябре 2013 г. состояние больной ухудшилось. Вновь появились жалобы, аналогичные тем, что были в 2010 г.: слабость, утомляемость, снижение памяти,

внимания, нарушение сна, судороги, учащенное мочеиспускание, неоднократные эпизоды повышения АД до 200/120 мм рт. ст. с резким снижением до 80/40 мм рт. ст. Результаты анализа от 15 сентября: oCa — 2,14 ммоль/л, ТТГ — 5,11 ммоль/л, сТ₄ — 13,7 пмоль/л (11,3–20,6), ТГ — 3,88 нг/мл, магний — 0,71 ммоль/л. Диагноз: послеоперационный гипотиреоз, послеоперационный гипопаратиреоз. Рекомендации: L-T4 — 175 мкг/сут, кальцемин аванс — 2 таблетки в день, АТ-10 — 10 капель 2 раза в сутки, мексидол — 125 мг по 1 таблетке 3 раза в день, магнелис В₆ — 2 таблетки в сутки. Состояние больной не улучшалось. Усилилась слабость, количество мочи уменьшилось до 300–500 л/сут, АД повышалось до 200/100 мм рт. ст. 2 октября пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение БСМП.

Объективно: состояние тяжелое. Тяжесть обусловлена резчайшей слабостью, из-за которой больная не может даже сидеть. Кожные покровы бледные, обычной окраски и влажности. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 17 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, систолический шум у верхушки и в точке Боткина. АД в положении лежа, сидя, стоя 130/90 мм рт. ст., d = s. Частота сердечных сокращений — 90 уд/мин. При пальпации и перкуссии позвоночника отмечается легкая болезненность от шейного отдела до копчика. Болезненность при пальпации мышц плечевого и грудного пояса. Язык суховат, густо обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Результаты анализа крови от 2 октября: креатинин — 289 мкмоль/л, мочевины — 28,7 ммоль/л, калий — 3,57 ммоль/л, Na — 137,7 ммоль/л (135–150), oCa — 2,68 ммоль/л, альбумин — 41 г/л, общий холестерин — 7,3 ммоль/л, глюкоза крови — 6,9 ммоль/л. Эхокардиография: диастолическая дисфункция левого желудочка, там же дополнительная хорда, уплотнение митрального, аортального клапанов и аорты. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек выявило признаки симптома гиперэхогенных пирамидок (нефрокальциноза). Результаты компьютерной томографии (КТ) головного мозга: шишковидная железа и сосудистые сплетения задних рогов боковых желудочков обызвествлены, серп мозга в передней трети локально кальцинирован. КТ грудной клетки: солитарный очаг в S9 левого легкого. Пациентке поставлен диагноз: послеоперационный гипотиреоз (тиреоидэктомия в 1999 г. по поводу фолликулярного рака щитовидной железы), послеоперационный гипопаратиреоз, гиперкальциемический криз в результате передозировки препаратов кальция и витамина D. Метастазы рака в левое легкое? Не исключена паранеопластическая гиперкальциемия.

Были отменены тахистин и кальцемин, снижена доза L-T4 до 100 мкг/сут, назначена инфузия 0,9 % NaCl 500 мл в/в капельно 2 раза в день (введение жидкости осуществляли под контролем диуреза с превышением его

суточного количества на 2 л). Преднизолон вводился по 30 мг в/в 4 раза в день в течение 3 дней с последующим снижением дозы на 50 % от дозы предыдущего дня. Вводилась глюкозо-инсулино-калиевая смесь. Результаты анализа крови от 5 октября: креатинин — 146 мкмоль/л, мочеви́на — 23,1 ммоль/л, калий плазмы — 3,15 ммоль/л. Результаты от 6 октября: креатинин — 127 мкмоль/л, мочеви́на — 19,3 ммоль/л, калий — 3,59 ммоль/л. Результаты от 7 октября: кальций крови — 2,64 (2,15–2,57) ммоль/л. Результаты от 9 октября: креатинин — 112 мкмоль/л, мочеви́на — 10,4 ммоль/л. Состояние больной улучшилось: появился аппетит, пациентка стала активной, нормализовался уровень креатинина, АД — 125/82 мм рт. ст, частота сердечных сокращений — 57 уд/мин. Доза L-T4 вновь была увеличена до 150 мкг за 30 мин до завтрака. Продолжалось снижение дозы преднизолона. УЗИ ложа щитовидной железы от 11 октября: в проекции левой доли визуализируется ткань, напоминающая ткань щитовидной железы, размерами 30 × 7 × 13 мм (V 1,4 см³). КТ-картина области шеи от 14 октября не исключает наличия остаточной ткани в ложе левой доли щитовидной железы. Результаты анализа от 15 октября: креатинин — 98 мкмоль/л, мочеви́на — 6,5 ммоль/л. Результаты от 16 октября: кальций мочи — 2,63 (2,5–7,5) ммоль/ч. Суточная экскреция кальция с мочой от 14 октября — 2,63 ммоль/сут. В 20.00 назначена 1 таблетка альфадола Са. Результаты от 17 октября: креатинин — 114 мкмоль/л, мочеви́на — 7,0 ммоль/л, оСа — 2,69 ммоль/л. Диагноз при выписке (17 октября): послеоперационный гипотиреоз (тиреоидэктомия в 1999 г. по поводу фолликулярного рака щитовидной железы). Рецидив фолликулярного рака в ложе

щитовидной железы. Метастазы рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи, в S9 левого легкого. Послеоперационный гипопаратиреоз. Гиперкальциемический криз вследствие передозировки препаратами кальция и витамина D (02.10.2013). Не исключена паранеопластическая гиперкальциемия. Рекомендовано: увеличить дозу L-T4 до 200 мкг; 1 таблетка альфадола Са с последующим титрованием дозы под контролем кальция крови и мочи 1 раз в 2 нед; удаление рецидива опухоли с последующим лечением I-131.

Обсуждение

Причиной развития гиперкальциемического криза у нашей пациентки могли быть как прием дигидротаксистерола вместе с другими препаратами витамина D [1], так и постепенное развитие паранеопластической гиперкальциемии. О длительно текущем процессе гиперкальциемии говорит наличие кальциевых «метастазов» в почках, головном мозге. Нередко эндокринологом недооценивался факт гиперкальциемии, не исследовался кальций мочи. Хотя пациентка имела высокий риск развития рецидива рака, ей не было проведено лечение I-131, в динамике не проводилось сканирование с I-131, КТ или рентгенография легких.

Таким образом, для предотвращения гиперкальциемии необходимо тщательно контролировать уровень кальция в крови и моче 1 раз в 6–12 мес, следовать алгоритмам ведения таких больных с учетом риска развития рецидива рака. При любом ухудшении состояния должна проводиться проверка кальций-фосфорного обмена. Поддерживать уровень кальция крови надо на нижней границе нормы при нормокальциурии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом конгрессе и IV Всероссийском тиреологическом конгрессе. Эндокринная хирургия 2008;1(2):11–6. [Diagnostics and treatment of differentiated thyroid cancer. National clinical guidelines, adopted at the 11th Russian

Cancer Congress and 4th All-Russian Thyroid Congress. Endokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery 2008;1(2):11–6. (In Russ.)].
2. Калинин А.П., Котова И.В., Бритвин Т.А. и др. Гиперкальциемический криз. Альманах клинической медицины 2014;32:101–4. [Kalinin A.P., Kotova I.V., Britvin T.A. et al. Hypercalcemic crisis. Al'manakh klinicheskoy

meditsiny = Almanac of Clinical Medicine 2014;32:101–4. (In Russ.)].

3. Pecherstorfer M., Brenner K., Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. Treat Endocrinol 2003;2(4):273–92.

4. Carroll M., Schade D. A Practical Approach to Hypercalcemia. Am Family Physician 2003;May:23–6.

Параганглиома гортани. Описание клинического наблюдения

Р.А. Хасанов, Р.И. Азизян, Г.В. Унгиадзе, С.Д. Бежанова, А.И. Павловская

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 1154784, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ринат Амирович Хасанов rahdoctor@gmail.com

Представлено редкое клиническое наблюдение параганглиомы гортани. Показаны современные возможности диагностики данного заболевания, определения распространенности опухолевого процесса, методы и оценка эффективности лечения.

Ключевые слова: параганглиома, диагностика, лечение

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-67-70

Laryngeal paraganglioma: clinical case presentation

R.A. Khasanov, R.I. Azizyan, G.V. Ungiadze, S.D. Bezhanova, A.I. Pavlovskaya

Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center" of the Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia

We present rare clinical case of laryngeal paraganglioma. Modern possibilities of the disease diagnostics, determination of the prevalence of tumor process, methods, and assessment of the effectiveness of treatment are shown in this paper.

Key words: paraganglioma, diagnosis, treatment

Нехромаффинная параганглиома (хемодектома) гортани — редкое заболевание, которое составляет около 0,6 % среди всех новообразований области головы и шеи [1]. Впервые данная опухоль была описана в 1955 г. С. Blanchard и W. Saunders [2]. В настоящее время в мировой литературе представлены 76 наблюдений. Возраст больных составляет от 14 до 67 лет, число мужчин и женщин примерно равное.

Параганглиома (ПГ) гортани — медленно растущая подслизистая опухоль с симптомами, напоминающими плоскоклеточный рак. В 90 % случаев данные новообразования возникают из параганглионарных клеток и локализуются в области черпалонадгортанных складок, желудочков, реже — в подскладочном отделе гортани.

Симптоматика заболевания появляется при достижении опухолью относительно больших размеров и выражается в ряде функциональных расстройств — охриплости, дисфагии, одышке, при этом наиболее частым симптомом является охриплость. Опухоли больших размеров могут быть причиной затруднения дыхания. При подскладочной локализации ПГ описано снижение подвижности или паралич голосовой складки.

Период от появления первых симптомов заболевания до установления диагноза составляет от нескольких дней до 4 лет [2]. В большинстве случаев данные опухоли являются доброкачественными, однако ПГ

могут иметь злокачественный характер (2–13 %) и метастазировать [8]. Имеется описание клинического наблюдения, когда через 16 лет после удаления первичной опухоли у больного были выявлены метастазы в позвоночник [3].

В 97 % случаев ПГ гормонально неактивны. Гормонально (функционально) активные ПГ вовлекают симпатическую систему и секретируют катехоламины, которые являются причиной гипертензии и тахикардии подобно феохромоцитоме [7, 8]. Описаны лишь 2 наблюдения, в которых подобная функциональная активность ПГ имела клинические проявления [4, 5].

При ларингоскопии опухоль, как правило, определяется в виде плотного подслизистого образования с гладкой поверхностью. Опухоль имеет дольчатое строение и располагается в преддверных складках.

При исследовании методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) ПГ обычно имеет овоидную или веретенообразную форму, гипоинтенсивная на T1- и PD-WI и имеет от изо- до гиперинтенсивного сигнала на T2 и T2 с жироводавлением. Вариабельна степень множественных изогнутых и/или пунктирных зон выпадения сигнала или низкого сигнала на PD, T2 и FS-T2 в ПГ размером > 1 см, свидетельствующая о наличии внутриопухолевых сосудов [10, 13]. Образование также может быть гетерогенным на T2-ВИ из-за вторичного формирования кист и геморрагий. После введения контраст-

ного препарата образование умеренно или интенсивно накапливает контраст [10, 12, 14–16].

При морфологическом исследовании ПГ обычно бывает овоидной или дольчатой формы, серо-коричневого или красно-коричневого цвета, часто окружена тонкой фиброзной псевдокапсулой. Размеры образования — от 1 до 13 см. На разрезе видны множественные сосуды. Также могут встречаться зоны некроза и кистозных изменений [8, 9].

ПГ — высокодифференцированная опухоль, содержащая бифазные или бифенотипичные группы хромофобных клеток (тип 1), расставленные в гнезда или дольки, окруженные одним слоем поддерживающих клеток (тип 2). Хромофобные клетки круглой или полигональной формы, содержат шаровидные или овоидные ядра с хорошо рифленным хроматином в гранулярной эозинофильной цитоплазме [8–10]. Поддерживающие клетки, окружающие дольки хромофобных клеток, имеют веретенообразную форму с длинным цитоплазматическим отростком, напоминающим перицит. Хромофобные и поддерживающие клетки окружает фиброзно-сосудистая строма, содержащая эндотелиальные клетки, сосудистые перициты и нервные волокна [8, 9].

Гистологические признаки ПГ, связанные с агрессивным поведением, включают центральный некроз, наличие инвазии в сосуды и митозы [8, 9]. Единственный достоверный признак злокачественности при ПГ — метастазирование [8, 11]. ПГ чаще демонстрируют иммуногистохимические реакции с синаптофизинном, хромографинном, белками нейрофиламентов и нейроспецифической эналазы в хромофобных клетках и с S-100 белком в поддерживающих клетках. Представляет сложность дифференциальная морфологическая диагностика ПГ гортани и типичного и атипичного карциноида, медуллярного рака щитовидной железы. Иммуногистохимическое исследование помогает дифференцировать ПГ гортани и вышеуказанные опухоли.

Хирургическое удаление опухоли является предпочтительным методом лечения и не приводит к функциональным нарушениям гортани [6]. Представляем **клиническое наблюдение** ПГ гортани.

Больная С., 59 лет, поступила в клинику опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н. Блохина с жалобами на дискомфорт при глотании, затруднения при приеме пищи, охриплость.

Анамнез болезни: осиплость голоса в течение 6 мес. Пациентка обследовалась по месту жительства, диагноз не был верифицирован. С подозрением на рак гортани больная направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина на консультацию. Проведены неоднократные попытки биопсии опухоли гортани, но диагноз не верифицирован. Больная госпитализирована для хирургического лечения.

По результатам ультразвукового исследования 12 октября 2015 г. установлено: шейно-надключичные

лимфатические узлы с 2 сторон — без особенностей, обычной структуры, в верхней трети шеи — с признаками гиперплазии до 2,5 × 1,2 см. В верхней и средней трети шеи справа медиальнее сосудистого пучка определяется солидное обильно васкуляризованное образование размерами 2,8 × 2,7 см.

Выполнено эндоскопическое исследование (рис. 1). Просветы гортани и правого грушевидного синуса деформированы и сужены за счет объемного образования, которое расположено в толще правой черпалонадгортанной складки. Поверхность образования неровная. На поверхности конкурируют расширенные, извитые подслизистые сосуды. Слизистая оболочка гладкая, блестящая, розового цвета. При инструментальной пальпации обнаружено образование кистозной консистенции. Инфильтрации слизистой оболочки нет. При фонации обе половины гортани подвижны. Заключение: эндоскопическая картина более всего соответствует кисте правой черпалонадгортанной складки.

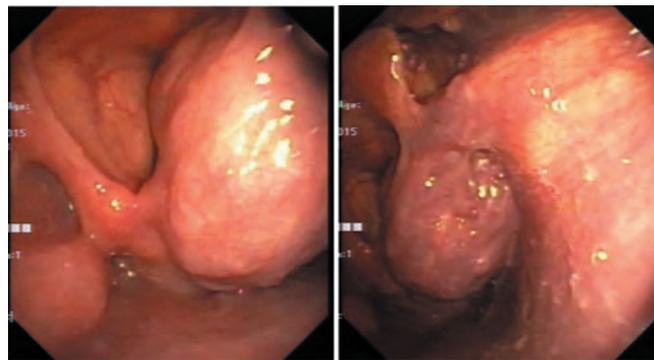


Рис. 1. Васкуляризованное образование

На серии МР-томограмм от 28.09.2015 (рис. 2) в мягких тканях шеи справа в области правой стенки гортани (на уровне С4—С5 позвонков) несколько ниже надгортанника определяется объемное патологическое образование размерами около 24 × 27 мм, с бугристыми контурами, неоднородной МР-структурой (изоинтенсивный МР-сигнал с участком гиперинтенсивного сигнала в центре на T2-ВИ, изоинтенсивный МР-сигнал

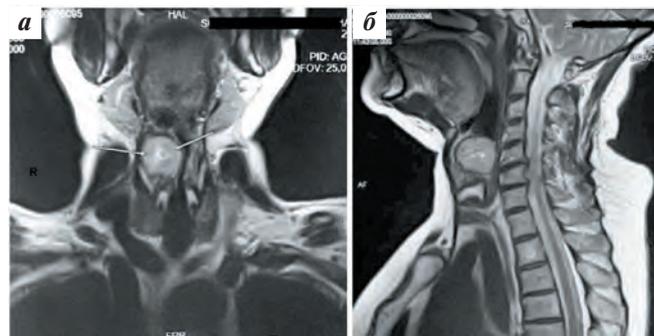


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография. Определяется объемное образование: а — проекция спереди; б — проекция сбоку

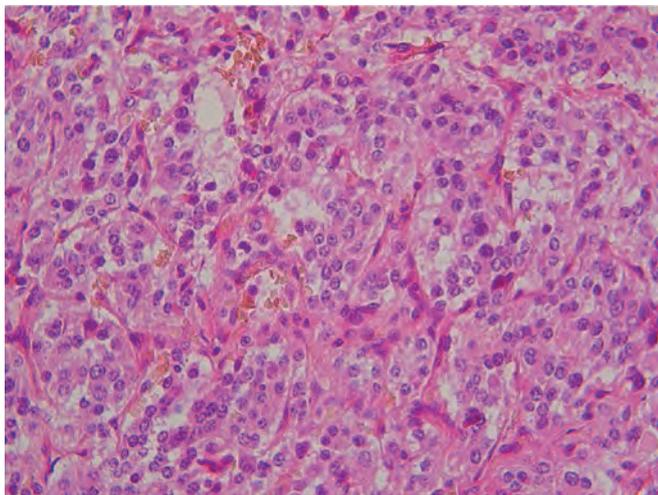


Рис. 3. Микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

на T1-ВИ, гиперинтенсивный сигнал на T2-Fsat). Образование деформирует правую стенку гортани, смещает ее влево. Просвет гортани сужен. Мышцы дна ротовой полости симметричны, развиты нормально. Пространства дна ротовой полости и шеи слева прозрачные. В околоушных и подчелюстных слюнных железах патологических изменений не выявлено. Глотка имеет нормальные границы и толщину стенок. Щитовидная железа не увеличена, ее МР-структура не изменена. Мышцы шеи не изменены. Увеличенные лимфатические узлы не определяются. МР-сигнал от левой внутренней яремной вены повышен. Заключение: МР-картина патологического объемного образования (бластоматозного характера) шеи справа, возможно исходящего из правой половины гортани.

9.11.2015 г. больной была выполнена операция в объеме резекции гортани. Опухоль удалена в пределах здоровой ткани. Послеоперационный период прошел без осложнений.

При морфологическом исследовании операционного материала №40968/2015 получены следующие результаты:

- 1) фрагмент стенки гортани с экзофитно растущей опухолью солидно-альвеолярного строения со светооптическими признаками нейроэндокринной дифференцировки;
- 2) пласты многослойного плоского эпителия без признаков опухолевого роста.

При микроскопическом исследовании (рис. 3) установлено, что опухоль на всем протяжении демонстрирует однотипное гистологическое строение в виде чередующихся участков солидного и альвеолярного типов, разделенных гипоклеточными фиброзными прослойками переменной толщины, а также ветвистой сетью многочисленных кровеносных сосудов капиллярного типа.



Рис. 4. Фиброларингоскопия через 5 мес после хирургического удаления параганглиомы гортани. Признаков рецидива заболевания нет, функции гортани сохранены

Паренхима опухоли представлена чередующимися между собой 2 популяциями клеток. Несколько преобладающая 1-я популяция включала клетки с эпителиоидной морфологией, умеренно выраженной эозинофильной цитоплазмой, крупным округло-овальным ядром с грубозернистым хроматином по типу salt & pepper, слабо заметными ядрышками и слабо выраженной клеточной и ядерной атипией. Вторую популяцию клеток составляли элементы со слабо выраженной эозинофильной цитоплазмой, местами неразличимой, с мелкими мноморфными гиперхромными ядрами округло-овальной формы, с неразличимыми ядерными деталями. Светооптические признаки плоскоклеточной и железистой дифференцировки не определялись.

В связи с подозрением на наличие нейроэндокринной дифференцировки в опухоли было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к белку S-100, хромогранину А, синаптофизину, глияльному фибриллярному кисломому белку (GFAP), панцитокератину и Ki-67 (клон Mib-1). В преобладающих по объему крупных клетках опухоли обнаружена диффузная экспрессия синаптофизина и хромогранина А, во 2-й популяции клеток (суспендулярных) — диффузная экспрессия S-100 с формированием сети из клеточных элементов. Индекс пролиферативной активности опухоли Ki-67 составил 5%. Экспрессия GFAP и панцитокератина в клетках опухоли отсутствовала. Заключение: ПГ (ларингеальная).

Диагноз при выписке: ПГ гортани. Состояние после хирургического лечения.

При дальнейшем динамическом наблюдении больной в течение 5 мес данных, подтверждающих рецидив опухоли и метастазы, не получено (рис. 4).

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

1. Дудицкая Т.К., Матякин Е.Г. Диагностика и хирургическое лечение параганглиом шеи. Современная онкология 2003;5(1):22. [Duditskaya T.K., Matyakin E.G. Diagnosis and surgical treatment of cervical paragangliomas. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2003;5(1):22. (In Russ.)].
2. Blanchard C.L., Saunders W.H. Chemodectoma of the larynx. Arch Otolaryngol 1955;61:472–4.
3. Barnes L. Paraganglioma of the larynx: A critical review of the literature. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1991;53(4):220–34.
4. Laudadio P. Chemodectoma (paraganglioma non cromaffine) del glomo laringeo superior. Otorinolaringol Ital 1971;39:19–31.
5. Milory C.M., Rode J., Moss E. Laryngeal paragangliomas and neuroendocrine carcinomas. Histopathology 1991;18:201–9.
6. Myssiorek D., Rinaldo A., Barnes L., Ferlito A. Laryngeal paraganglioma: an updated critical review. Acta Otolaryngol 2004;124:995–9.
7. Jeffs G.J., Lee G.Y., Wong G.T. Functioning paraganglioma of the thoracic spine: case report. Neurosurgery 2003;53(4):992–4.
8. Rao A.B., Koeller K.K., Adair C.F. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1999;19:1605–32.
9. Soffer D., Scheithauer B.W. Paraganglioma. In: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. Geneva: IARC Press, 2000.
10. Arnold S.M., Strecker R., Scheffler K. Dynamic contrast enhancement of paragangliomas of the head and neck: evaluation with time-resolved 2-D MR projection angiography. Eur Radiol 2003;13(7):1608–11.
11. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство для врачей. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1993. Т. 2. С. 410–420. [Post-mortem diagnosis of human neoplasms: A guideline for physicians. Eds.: N.A. Krajewsky, A.V. Smolyannikov, D.S. Sarkisov. M.: Medicine, 1993. Vol. 2. Pp. 410–420. (In Russ.)].
12. Faro S.H., Turtz A.R., Koenigsberg R.A. et al. Paraganglioma of the caudal equine with associated intramedullary cyst: MR findings. Am J Neuroradiol 1997;18(8):1588–90.
13. Sundren P., Annertz M., Englund E. et al. Paragangliomas of the spinal canal. Neuroradiology 1999;41(10):788–94.
14. Lee K.Y., Oh Y.W., Noh H.J. Extraadrenal paragangliomas of the body: Imaging features. Am J Roentgenol 2006;187:492–504.
15. Nojaim S.E., Pattekar M.A., Cacciarelli A. et al. Paraganglioma of the temporal bone: role of magnetic resonance imaging versus computed tomography. Top Magn Reson Imaging 2000;11(2):108–22.
16. Rees J.H., Smirniotopoulos J.G., Moran C., Mena H. Paragangliomas of the cauda equina. Imaging features with radiologicpathologic correlation. J Neuroradiol 1996;2:242–50.
17. Седых С.А., Тепляков В.В., Епифанова С.В. и др. Диагностика и лечение злокачественной параганглиомы подвздошно-паховой области. Сибирский онкологический журнал 2009;6(36):78–82. [Sedykh S.A., Teplyakov V.V., Epifanova S.V., et al. Diagnosis and treatment of malignant paragangliomas of iliac groin area. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2009;6(36):78–82. (In Russ.)].

Уважаемые читатели, в № 2 за 2016 г. нашего журнала на с. 60 название статьи следует читать: «Опыт применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи». Редакция просит извинения за допущенную опечатку.