

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

# ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

*Применение ПЭТ-КТ  
при дифференцированном раке  
щитовидной железы*

*Локальная химиотерапия  
базально-клеточного рака кожи*

*Неoadъювантная таргетная  
терапия дифференцированного  
рака щитовидной железы*

*Влияние морфологических  
факторов прогноза  
на отдаленные результаты  
лечения больных с меланомой  
кожи головы и шеи*

1

2017 / ТОМ 7

HEAD  
and NECK  
TUMORS

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 в EBSCO.



# Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

[www.ogsh.abvpress.ru](http://www.ogsh.abvpress.ru)

ежеквартальный  
научно-практический  
рецензируемый  
журнал

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

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

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

**Редактор Л.К. Мусатова**  
**Корректор В.В. Калинина**  
**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка Е.А. Прокофьева**

**Служба подписки и распространения**  
**И.В. Шургаева**, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
**Руководитель проекта А.И. Беликова**  
+7 (499) 929-96-19,  
[belikova@abvpress.ru](mailto:belikova@abvpress.ru)

*Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору*

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

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

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

Опухоли головы и шеи.  
2017. Том 7. № 1. 1—96.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 82408

Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

1  
ТОМ 7  
'17

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Аванесов Анатолий Михайлович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, академик общественной организации «Международная академия наук высшей школы»

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

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

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

**Бровкина Алевтина Федоровна**, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии и курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» 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 ФГБОУ ВО «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)

**Иванов Сергей Юрьевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, президент Стоматологической ассоциации хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов России (СтАР) (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)

**Крылов Валерий Васильевич**, д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, руководитель Калужского отделения МОО «Общество ядерной медицины», представитель России во Всемирной ассоциации радиофармацевтической и молекулярной терапии (WARMTH) (Обнинск, Россия)

**Матякин Евгений Григорьевич**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

**Медведев Виктор Степанович**, д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами 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 Узбекиевич**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «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)

**Отнерубов Николай Алексеевич**, д.м.н., к.ю.н., профессор, академик РАЕН, заслуженный работник высшей школы РФ, член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), председатель Тамбовского отделения Российского общества клинической онкологии, заведующий кафедрой онкологии, оперативной хирургии и анатомии ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина» Минобрнауки России (Тамбов, 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 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедры онкологии с курсом реконструктивно-пластической хирургии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

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

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

**Решетов Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор научно-клинического и образовательного центра пластической хирургии ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «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)

**Чойнзюнов Евгений Лхамцупенович**, 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)

**Задеренко Игорь Александрович**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей 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, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и лечения опухолей головы и шеи ФГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

**Поляков Владимир Георгиевич**, д.м.н., профессор, академик РАН, главный детский онколог, заведующий кафедрой детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО 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)

#### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Унгладзе Гурам Вахтангович**, д.м.н., профессор (Тбилиси, Грузия)

#### РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

**Альмов Юрий Владимирович**, врач-онколог, аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (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](http://www.hnonco.ru)

# HEAD and NECK tumors

quarterly  
peer-reviewed  
scientific-and-practical  
journal

[www.ogsh.abvpress.ru](http://www.ogsh.abvpress.ru)

## EDITOR-IN-CHIEF

**Podvyaznikov Sergey O., MD, PhD**, Professor of the Oncology Department of Russian Medical Academy of Continuous Professional 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: [info@abvpress.ru](mailto:info@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

### Articles should be sent

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

**Editor: L.K. Musatova**  
**Proofreader: V.V. Kalinina**  
**Designer: E.V. Stepanova**  
**Maker-up: E.A. Prokofieva**

**Subscription & Distribution Service**  
**I.V. Shurgaeva**, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
**Project Manager A.I. Belikova**  
+7 (499) 929-96-19,  
[belikova@abvpress.ru](mailto:belikova@abvpress.ru)

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

Technologies, and Mass Media  
(ПИ # ФС 77-36990 dated  
21 July 2009).

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

The editorial board is not responsible  
for advertising content.

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

1 VOL. 7  
'17

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

Opukholi Golovy i Shei.  
2017. Vol. 7. # 1. 1–96

© PH "ABV-Press", 2017  
Pressa Rossii catalogue index:  
82408

Printed at the Mediacolor  
LLC

2000 copies.

## EDITORIAL BOARD

**Avanesov Anatoly M.**, MD, professor, Head of the Department of General and Clinical Stomatology at Peoples' Friendship University of Russia of the Ministry of Education and Science of Russia, member of the non-governmental organization "International Higher Education Academy of Sciences" (Moscow, Russia)

**Azizyan Ruben I.**, 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)

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

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

**Brovkina Alevtina F.**, MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Ophthalmology Department with a Course of Pediatric Ophthalmology and Ophthalmooncology and Orbital Pathology of Russian Medical Academy of Continuous Professional 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)

**Ivanov Sergei Yu.**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, President of the Russian Stomatological Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (StAR) (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)

**Krylov Valeriy V.**, MD, Head of the Department of Radiosurgical Treatment with Open Radionuclides of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Kaluga Nuclear Medicine Society, Representative of Russia in the World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy (WARMTH) (Obninsk, Russia)

**Matiakin Eugeny G.**, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

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

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

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

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

**Novozhilova Elena N.**, MD, PhD, Doctor of Highest Qualification Category, Head of Head and Neck Tumors Department of the # 62 Moscow Cancer Hospital, member of the Russian Society of Head and Neck Tumors Surgeons, member of the Russian Problem Commission and the Expert Council for Head and Neck Tumors, member of ESMO, RUSSCO u IFHNOS International Oncology Societies, Laureate 2011 of the National Award "The Calling" (Moscow, Russia)

**Ognerubov Nikolai A.**, MD, PhD in Law, Professor, Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Honorary Figure of Russian Higher Education, Member of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Head of the Tambov Department of the Russian Society of Clinical Oncology, Head of the Department of Oncology, Operative Surgery and Anatomy of the Tambov State University named after G.R. Derzhavin of the Ministry of Science and Education of Russia (Tambov, Russia)

**Polikov Andrey P.**, PhD, Head of the Department of Microsurgery of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

(a branch of 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 of 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)

**Zaderenko Igor A.**, MD, Senior Research Associate at the Department of Upper Respiratory and Digestive Tract Tumors of the 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, senior researcher at the Center for Diagnostics and Treatment of Head and Neck Tumors of the Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department (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 Continuous Professional 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)

#### 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)

**Ungiadze Guram V.**, MD, PhD, Professor (Tbilisi, Georgia)

#### EDITORIAL COORDINATOR

**Alymov Yuriy V.**, oncologist, PhD student at the Department of Oncology of the Russian Medical Academy of Continuous Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Operating Officer of the all-Russian non-governmental organization "Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors" (Moscow, Russia)

# Содержание

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

*Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Н.Г. Афанасьева*

Основы применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой при дифференцированном раке щитовидной железы после первичного лечения ..... 12

*С.О. Подвязников*

Опыт локальной химиотерапии базально-клеточного рака кожи проблемных зон лица препаратом Глицифон ..... 22

*А.М. Андрейченко, Т.А. Можяева*

Рецидивирование и локальное лимфогенное метастазирование меланомы конъюнктивы ..... 26

*Ю.В. Алымов*

Оценка возможностей ультразвукового исследования в режимах эластометрии и эластографии в диагностике субклинических регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта ..... 31

*А.И. Хасанов, Ф.Ш. Камолова, А.Ч. Полвонов*

Паротидэктомия с одномоментной реконструкцией послеоперационного дефекта ..... 42

*О.А. Саприна, Р.И. Азизян, М.В. Ломая*

Надключичный лоскут в реконструкции дефектов головы и шеи (обзор литературы) ..... 46

*А.В. Бойко, А.Р. Геворков, Е.Э. Волкова, С.В. Шашков*

Нутритивная поддержка как обязательный компонент терапии сопровождения при лучевом и химиолучевом лечении больных с опухолями головы и шеи ..... 50

*М.Б. Пак, А.М. Мудунов, Л.В. Демидов, Р.И. Азизян, В.Ж. Бржезовский, Д.К. Стельмах, Я.А. Божченко, А.В. Игнатова*

Влияние морфологических факторов прогноза на отдаленные результаты лечения больных с меланомой кожи головы и шеи ..... 61

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*А.В. Игнатова, А.М. Строганова, С.Л. Дранко, А.И. Сендерович, С.О. Подвязников*

Особенности мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* при меланоме слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей (исследование с участием 21 пациента) ..... 69

*Е.С. Гузенко*

Неходжкинские лимфомы придаточного аппарата глаза, особенности их диагностики и наблюдения в поликлинических условиях ..... 75

*А.Ф. Бровкина, М.Ю. Лернер*

Рак кожи век: эпидемиология, прогноз ..... 81

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*П.А. Исаев, С.В. Васильков, И.С. Пимонова, Ф.Е. Севрюков, В.В. Польшин, Д.Ю. Семин, А.А. Ильин, В.С. Медведев, Н.К. Силантьева, Т.А. Агабабян*

Неoadьювантная таргетная терапия дифференцированного рака щитовидной железы (клиническое наблюдение) ..... 86

*Н.А. Огнерубов, С.В. Барсуков, В.Л. Чанг, Г.Е. Гумарева, Т.С. Антипова*

Метастазы рака почки в щитовидную железу (клиническое наблюдение) ..... 91



# Contents

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

*T.M. Geliashvili, A.V. Vazhenin, N.G. Afanas'eva*

The use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in patients with differentiated thyroid cancer after initial treatment ..... 12

*S.O. Podvyaznikov*

Experience in local Glyciphon chemotherapy of basal cell carcinoma of the problem face areas ..... 22

*A.M. Andreychenko, T.A. Mozhaeva*

Recurrence and local lymphogenic metastasis of conjunctival melanoma ..... 26

*Yu.V. Alymov*

Evaluation of capability of ultrasound with elastometry and elastography for diagnosis of subclinical regional metastases of cancer of the oral mucosa ..... 31

*A.I. Khasanov, F.Sh. Kamolova, A.Ch. Polvonov*

Parotidectomy with simultaneously reconstruction after surgical defect ..... 42

*O.A. Saprina, R.I. Azizyan, M.V. Lomaya*

Supraclavicular flap in the reconstruction of defects of the head and neck (literature review) ..... 46

*A.V. Boyko, A.R. Gevorkov, E.E. Volkova, S.V. Shashkov*

Nutritional support as an obligatory component of accompanying therapy for head and neck tumors during radiotherapy and chemoradiotherapy ..... 50

*M.B. Pak, A.M. Mudunov, L.V. Demidov, R.I. Azizyan, V.Zh. Brzhezovskiy, D.K. Stelmakh, Ya.A. Bozhchenko, A.V. Ignatova*

Effect of morphological prognostic factors on long-term treatment results in patients with head and neck skin melanoma ..... 61

## ORIGINAL REPORTS

*A.V. Ignatova, A.M. Stroganova, S.L. Dranko, A.I. Senderovich, S.O. Podvyaznikov*

*KIT, NRAS and BRAF mutations in head and neck (upper aerodigestive tract) mucosal melanoma (a study of 21 cases)* ..... 69

*E.S. Guzenko*

Non-Hodgkin's lymphomas of the ocular adnexa, their diagnostics and outpatient monitoring ..... 75

*A.F. Brovkina, M.Yu. Lerner*

Eyelid skin cancer: epidemiology, prognosis ..... 81

## CASE REPORTS

*P.A. Isaev, S.V. Vasilkov, I.S. Pimonova, F.E. Sevrakov, V.V. Polkin, D.Yu. Syomin, A.A. Ilyin, V.S. Medvedev, N.K. Silantyeva, T.A. Agababyan*

Neoadjuvant target therapy of differentiated thyroid cancer (clinical observation) ..... 86

*N.A. Ognerubov, S.V. Barsukov, V.L. Chang, G.E. Gumareva, T.S. Antipova*

Metastases of kidney cancer into the thyroid gland (clinical observation) ..... 91

# Основы применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой при дифференцированном раке щитовидной железы после первичного лечения

Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Н.Г. Афанасьева

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

Контакты: Тамара Мамуковна Гелиашвили [geliashvili\\_tata@mail.ru](mailto:geliashvili_tata@mail.ru)

Благодаря открытию в нашей стране новых центров ядерной медицины для многих пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) стал более доступным не только такой безальтернативный метод лечения, как радиоiodотерапия, но и столь же незаменимый в некоторых клинических ситуациях метод обследования, как позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Многие годы единственным показанием к применению ПЭТ/КТ при ДРЩЖ считалось подозрение на рецидив опухоли, сопровождающийся повышенным уровнем тиреоглобулина и негативным радиоiodосканированием. Но за последнее десятилетие показания к применению ПЭТ/КТ при ДРЩЖ значительно расширились. Целью данной обзорной работы является анализ данных литературы, касающихся показаний, преимуществ и ограничений, новых тенденций и рекомендаций относительно применения ПЭТ/КТ при ДРЩЖ.

**Ключевые слова:** позитронная-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, дифференцированный рак щитовидной железы, сцинтиграфия всего тела с радиоактивным йодом-131, радиоiodабляция, тиреоглобулин

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-12-21

## The use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in patients with differentiated thyroid cancer after initial treatment

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

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

Establishment of new centers for nuclear medicine in our country made diagnostic and treatment procedures more accessible for patients with differentiated thyroid cancer (DTC). It includes radioiodine therapy, considered as a non-alternative method of treatment, and positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT), which is essential in some clinical cases. For many years suspected tumor relapse with increased level of thyroglobulin and negative radioiodine scan was the only indication for PET/CT use among patients with DTC. But over the last decade the indications for PET/CT use in DTC cases expanded significantly. This review is aimed to analyze currently available data on PET/CT in DTC patients, its indications for use, advantages and limitations, new trends and recommendations.

**Key words:** positron emission tomography combined with computed tomography, differentiated thyroid cancer,  $^{131}\text{I}$  whole body scintigraphy, radioiodine ablation, thyroglobulin

### Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов железистого эпителия щитовидной железы. РЩЖ составляет 90 % всех злокачественных новообразований этого органа [1]. В России в 2013 г. число больных с впервые установленным диагнозом РЩЖ достигло 9742 человек (в 2003 г. — 7988 человек), заболеваемость составила 6,79 случая на 100 тыс. населения в год. Большая часть больных с РЩЖ — это лица трудоспособного возраста в возрасте от 15 до 59 лет (в 2013 г. — 64,4 % больных с вновь выявленным РЩЖ) [2].

Дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ), к которому относятся папиллярная, фолликулярная и гюртклеточная формы, составляет более 90 % от всех случаев РЩЖ [3]. Заболеваемость данной патологией во всем мире увеличивается в основном за счет роста основной формы ДРЩЖ — папиллярной [4]. Большинство больных ДРЩЖ имеют хороший прогноз, общая 10-летняя выживаемость достигает 85 % [5]. Этим объясняется тот факт, что, несмотря на рост заболеваемости, показатели общей смертности от РЩЖ остаются стабильными на протяжении многих лет [6]. Тем не менее, довольно частое локорегионарное рецидивирование и отдален-

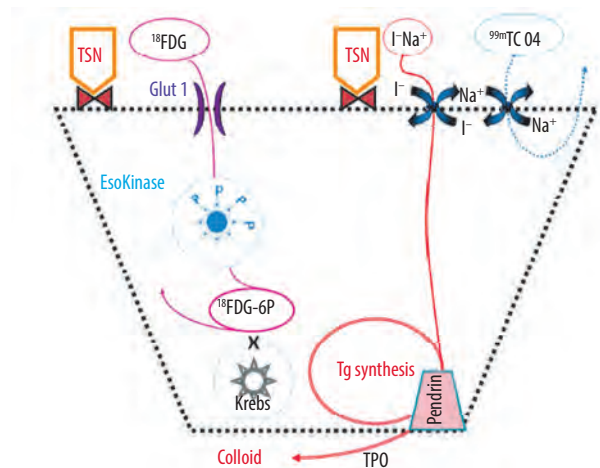
ное метастазирование опухолевого процесса значительно ухудшают прогноз заболевания. Поэтому проблеме своевременного обнаружения рецидивов и метастазов ДРЩЖ придается большое значение.

На протяжении многих лет одним из самых важных диагностических инструментов при динамическом наблюдении больных с ДРЩЖ считается скинтиграфия всего тела (СВТ) с радиоактивным йодом  $^{131}\text{I}$ . Однако известно, что до 10 % клеток ДРЩЖ в процессе дедифференцировки теряют способность накапливать радиоактивный йод, что делает невозможным использование  $^{131}\text{I}$  в диагностических и лечебных целях. В клинической практике при подозрении на рецидив заболевания с наличием повышенного уровня онкомаркера ДРЩЖ тиреоглобулина (ТГ) и негативного радиойодскана встает вопрос о дальнейших диагностических мероприятиях, позволяющих исключить или выявить рецидив. Одним из таких диагностических методов является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ ДГ).

#### Молекулярные основы и история применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой при дифференцированном раке щитовидной железы

Проникновение  $^{18}\text{F}$ ДГ в клетку происходит по физиологическим механизмам обмена глюкозы, т.е. с помощью белков — переносчиков глюкозы (Glut). В 2002 г. J. Schonberger и соавт. предположили, что гиперэкспрессия Glut 1 на клеточной мембране связана с большей биологической агрессивностью РЩЖ [7]. Гиперэкспрессия Glut 1 была выявлена в 0–10 % случаев фолликулярной аденомы, 52,9–100 % папиллярного РЩЖ, 33,3–58,8 % фолликулярного РЩЖ, 80 % плохо дифференцированного РЩЖ и практически во всех случаях анапластического РЩЖ [8]. Оказалось, что экспрессия Glut 1 положительно связана со степенью дифференцировки РЩЖ, более интенсивно экспрессируясь при анапластическом раке, чем при хорошо дифференцированном РЩЖ [7, 8].

Проникнув в клетку, ФДГ фосфорилируется ферментом гексокиназой до  $^{18}\text{F}$ ДГ-6-фосфата. Так как  $^{18}\text{F}$ ДГ-6-фосфат не является подходящим субстратом для фермента глюкозо-6-фосфат-изомеразы, то не подвергается дальнейшему этапу обмена, что приводит к его внутриклеточному накоплению (так называемая «метаболическая ловушка»), что и фиксирует ПЭТ (рис. 1) [9]. Скорость выведения фосфорилированной ФДГ очень низка, поэтому в опухолевых клетках с повышенной потребностью глюкозы она накапливается в большей степени, чем в здоровых. Это позволяет дифференцировать метаболически активные метаста-



**Рис. 1.** Молекулярные основы применения позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ ДГ), при раке щитовидной железы. **Сокращения:** TSH — тиреотропный гормон, Glut 1 — белок-переносчик глюкозы 1-го типа,  $\text{I}^- \text{Na}^+$  — натрий-йодный симпортер,  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  — ионы пертехната,  $\text{I}^-$  — ион йода,  $\text{Na}^+$  — ион натрия, EsoKinase — эзокиназа, P — фосфорилирование,  $^{18}\text{F}$ ДГ-6P — 18-фтордезоксиглюкоза-6-фосфат, Krebs — цикл Кребса, TPO — тиреопероксидаза, Tg synthesis — синтез тиреоглобулина, Pendrin — белок пендрин, Colloid — коллоид

**Fig. 1.** Molecular basis for use of positron emission tomography — computed tomography with 18-fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) in patients with thyroid cancer. **Abbreviations:** TSH — thyroid-stimulating hormone, Glut 1 — glucose transporter 1,  $\text{I}^- \text{Na}^+$  — sodium/iodine symporter,  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  — pertechnetate ions,  $\text{I}^-$  — iodine ion,  $\text{Na}^+$  — sodium ion, P — phosphorylation,  $^{18}\text{F}$ FDG-6P — 18-fluorodeoxyglucose-6-phosphate, Krebs — Krebs cycle, TPO — thyroperoxidase, Tg synthesis — thyroglobulin synthesis, Pendrin — pendrin protein

зы или опухоли (их называют еще витальными опухолями) от здоровых тканей [10].

Опухолевые клетки обладают высоким гликолитическим индексом из-за повышенного уровня гликолитических ферментов — особенно высокой активности гексокиназы, связанной с опухолевой митохондрией. Тем не менее фермент гексокиназа (hexokinase, НК) не является специфичным для рака, поэтому его повышенная функциональная активность отображается в злокачественности, а не в высокой степени селективности в отношении молекулярной мишени [11]. Таким образом, экспрессия Glut 1 и гексокиназы в опухоли щитовидной железы является показателем агрессивности и потери дифференцировки опухоли.

Впервые об успешном применении ПЭТ с ФДГ при ДРЩЖ сообщили радиологи ядерной медицины из Финляндии в 1987 г. Сообщение носило характер описания 3 клинических случаев больных ДРЩЖ со множественными отдаленными метастазами. Основные выводы, сделанные Н. Joensuu и А. Ahonen: 1) метастазы могут накапливать только ФДГ, только  $^{131}\text{I}$  и одновременно ФДГ и  $^{131}\text{I}$ ; 2) накопление ФДГ в метастазах увеличивается параллельно с их прогрессией; 3) метастазы, накапливающие ФДГ, но не накаплива-

ющие  $^{131}\text{I}$ , могут вести себя более агрессивно, чем метастазы, накапливающие  $^{131}\text{I}$ , а не ФДГ [12]. Выводы, которые были сделаны авторами, и по сей день остаются актуальными.

В дальнейшем детально изучил накопление ФДГ и радиойода при РЩЖ U. Feine. В своей работе 1996 г. несоответствие между накоплением  $^{18}\text{F}$ ФДГ и радиойода он назвал flip-flop-феноменом. Суть данного феномена сводится к тому, что РЩЖ с низкой йодной avidностью склонен к более высокому метаболизму глюкозы и, следовательно, повышается вероятность позитивного ПЭТ-скана. РЩЖ, хорошо накапливающий радиойод, имеет низкий метаболизм глюкозы и, следовательно, маловероятен позитивный ПЭТ-скан [13].

#### **Место совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике локорегионарного рецидива дифференцированного рака щитовидной железы**

Регионарные лимфатические узлы являются наиболее распространенными, но и наиболее поддающимися лечению метастатическими очагами при ДРЩЖ. Наиболее чувствительным методом для шейных метастазов является квалифицированное ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи, включающее центральный и боковые отделы шеи, а также верхнее средостение. Высокая чувствительность и специфичность данного метода, совмещенная с низкой стоимостью, хорошей переносимостью, доступностью и возможностью одновременного выполнения биопсий, диктует рутинное использование УЗИ шеи в ведении пациентов с ДРЩЖ.

В работе Y.L. Seo было проведено прямое сравнение между УЗИ шеи, КТ шеи с контрастным усилением и ПЭТ/КТ с ФДГ при выявлении локорегионарного рецидива у больных ДРЩЖ. Чувствительность, специфичность и точность составили 69,2; 89,7 и 80,0 % соответственно для УЗИ шеи; 63,5; 94,8 и 80,0 % для КТ шеи и 53,8, 79,3 и 67,3 % для ПЭТ/КТ с ФДГ. ROC-анализ выявил большую диагностическую ценность для УЗИ шеи, чем для ПЭТ/КТ при диагностике рецидива опухоли [14]. По данным же другого исследования, у 37 пациентов с локорегионарными рецидивами ДРЩЖ после первичного лечения 21,1 % метастазов в лимфатические узлы и мягкие ткани шеи, пропущенные по данным УЗИ шеи, выявлялись с помощью ПЭТ/КТ [15].

Однако, по мнению N.C. Hall и R.T. Kloos, перед назначением ПЭТ/КТ крайне важно выполнение или повторение УЗИ шеи именно квалифицированным специалистом с опытом работы в крупном онкологическом центре. Такой подход часто позволяет избежать расходов на столь дорогостоящее обследование, как ПЭТ/КТ [16].

#### **Место совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой в диагностике отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы**

У 10–15 % больных с ДРЩЖ встречаются отдаленные метастазы, снижающие общую 10-летнюю выживаемость в этой группе до 40 % [17]. Легкие являются самой частой мишенью отдаленного метастазирования, составляя 50 % от всех очагов, кости — 25 %, сочетание метастазов в легких и костях встречается в 20 % случаев, метастазы в другие органы — в 5 % [18].

**Диагностика метастазов в легкие.** Метастазирование РЩЖ в легкие имеет свои особенности, которые затрудняют диагностику. Чаще всего это множественные очаги средних и маленьких размеров, которые рентгенологически напоминают картину милиарного диссеминированного туберкулеза. Метастатические очаги растут медленно, длительное время не сопровождаются дыхательными расстройствами, кровохарканием, редко сопровождаются выпотом в плевральную полость и, как правило, являются рентгенологической находкой [19].

В настоящее время существуют несколько методов диагностики метастазов в легкие ДРЩЖ: рентгенография органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки, СВТ с  $^{131}\text{I}$ , ПЭТ / КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ, однофотонная эмиссионная КТ/КТ. Рентгенография органов грудной клетки обладает существенным недостатком — крайне редко регистрирует метастазы в легкие размером менее 1 см. Важную роль в выявлении метастазов в легкие ДРЩЖ играет СВТ с  $^{131}\text{I}$ . У большинства пациентов метастазы в легкие выявляются одновременно по данным и рентгенографии органов грудной клетки, и СВТ с  $^{131}\text{I}$  [20, 21]. Однако, по данным литературы, примерно в 30–50 % случаев легочные метастазы, выявляемые по данным СВТ с  $^{131}\text{I}$ , являются рентген-негативными [22].

Основная цель КТ грудной клетки у пациентов с ДРЩЖ — это выявление отдаленных метастазов после первичного лечения (тиреоидэктомии и радиойодоблиации) у больных с негативными СВТ и рентгенологическими данными, но с сохраняющимся высоким уровнем ТГ. КТ грудной клетки способна выявить мелкие метастазы в легкие, которые не визуализируются по данным СВТ [23]. КТ грудной клетки способствует выявлению легочных метастазов, однако также может быть негативной у немногочисленной группы больных с позитивными СВТ-данными [24].

Очевидно, что легочные метастазы размером от 1 до 3 мм чаще выявляются по данным лишь КТ грудной клетки. ПЭТ же имеет низкую чувствительность в отношении таких мелких метастазов [25]. Но в настоящее время все чаще используется комбинированный метод



**Таблица 1.** Основные рекомендации тиреологических обществ мира для использования позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с <sup>18</sup>фтордезоксиглюкозой, при раке щитовидной железы (адаптировано из [26])

**Table 1.** Main recommendations of international thyroid societies for use of positron emission tomography – computed tomography with <sup>18</sup>-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>FDG) in patients with thyroid cancer (adapted from [26])

| Характеристика<br>Characteristic                                                                                                          | BTA                                        | ATA                                                                                                                                            | NCCN                                                        | LATS                                     | ESMO                               | ETA                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Предоперационная ПЭТ<br>Preoperative PET                                                                                                  | —                                          | Нет<br>No                                                                                                                                      | —                                                           | Агрессивные опухоли<br>Aggressive tumors | НДРЩЖ<br>UDTC                      | Нет<br>No                                                                                                                                                       |
| Повышенный ТГ и негативные данные сцинтиграфии всего тела с йодом-131<br>Elevated Tg and negative whole-body scintigraphy with iodine-131 | ТГ на LT4 ≥10 нг/мл<br>Tg on LT4 ≥10 ng/ml |                                                                                                                                                |                                                             |                                          |                                    |                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                           | Рост ТГ на LT4<br>Rising Tg on LT4         | —                                                                                                                                              | Стимулированный* ТГ >2–5 нг/мл<br>Stimulated* Tg >2–5 ng/ml | —                                        | Рост ТГ на LT4<br>Rising Tg on LT4 | Стимулированный* ТГ >2–5 нг/мл<br>Stimulated* Tg >2–5 ng/ml                                                                                                     |
| Группа ВР прогрессирования и агрессивный гистовариант опухоли<br>HR progression group and aggressive tumor histologic variant             | —                                          | Группа ВР ДРЩЖ; инвазивная ГКК; состояние после системной (локальной) терапии метастазов<br>HR DTC group; state after systemic (local) therapy | Плохо ДРЩЖ; инвазивная ГКК<br>Poorly DTC; invasive HCC      | —                                        | —                                  | Опухоли стадии pT4; плохо ДРЩЖ; инвазивная ГКК; состояние до агрессивной терапии<br>Stage pT4 tumors; Poorly DTC; invasive HCC; state before aggressive therapy |

\*Стимулированный ТГ – тиреоглобулин, определенный на фоне экзо- и (или) эндогенной стимуляции тиреотропного гормона.

**Сокращения:** BTA – Британская тиреологическая ассоциация; ATA – Американская тиреологическая ассоциация; NCCN – Единая национальная онкологическая сеть; LATS – Латиноамериканское тиреологическое общество; ESMO – Европейское общество медицинской онкологии; ETA – Европейская тиреологическая ассоциация; ГКК – гюртле-клеточная карцинома; ВР – высокий риск; ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы; НДРЩЖ – недифференцированный рак щитовидной железы; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; РЩЖ – рак щитовидной железы; ТГ – тиреоглобулин.

\*Stimulated Tg – thyroglobulin determined by exogenic or endogenic stimulation of thyroid-stimulating hormone.  
**Abbreviations:** BTA – British Thyroid Association; ATA – American Thyroid Association; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; LATS – Latin American Thyroid Society; ESMO – European Society for Medical Oncology; ETA – European Thyroid Association; HCC – Hürtle-cell carcinoma; HR – high risk; DTC – differentiated thyroid cancer; UDTC – undifferentiated thyroid cancer; PET – positron emission tomography; TC – thyroid cancer; Tg – thyroglobulin.

ПЭТ/КТ. Тем не менее, по мнению N.C. Hall и R.T. Kloos, мультиспиральная КТ грудной клетки должна быть выполнена до ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>ФДГ. Во-первых, если по данным УЗИ шеи выявляются патологические очаги, а по КТ грудной клетки нет отдаленных метастазов, то такие пациенты могут быть переданы для хирургического лечения без выполнения дорогостоящей ПЭТ, при условии отсутствия подозрения на другие отдаленные метастазы на основании уровня ТГ и клинической картины. Во-вторых, если по данным КТ грудной клетки выявляются метастазы в легкие, то планирование радиоiodтерапии, как самого эффективного метода лечения на I-м этапе, может осуществляться и без проведения ПЭТ. В-третьих, КТ-оборудование и методология формирования изобра-

жения (в том числе толщина среза) при ПЭТ/КТ может не соответствовать оборудованию, используемому только при КТ [16].

#### Клинические показания

Основными молекулярно обоснованными и клинически целесообразными показаниями к применению ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>ФДГ при ДРЩЖ в настоящее время считаются те состояния, когда подозрение на рецидив опухоли сопровождается повышенным уровнем ТГ и негативными СВТ-данными. Но в последнее время в литературе все чаще обсуждаются новые показания к назначению ПЭТ/КТ при ДРЩЖ (табл. 1) [26].

**Пациенты с повышенным уровнем ТГ и негативными СВТ с <sup>131</sup>I данными.** Большинство пациентов

с ДРЩЖ вылечиваются после тотальной тиреоидэктомии и последующего курса радиоiodабляции. Однако после первичного лечения не менее 20 % больных имеют повышенный ТГ и негативные данные СВТ [27]. По данным R.P. Padovani и соавт., 25 % пациентов после тиреоидэктомии и радиоiodабляции требуется 18 мес или больше для того, чтобы достичь наиболее низкого уровня (надира) ТГ [28]. Следовательно, во многих случаях ТГ снижается спонтанно спустя месяцы или годы после первичной терапии без дополнительного лечения [29].

Наоборот, повышение стимулированного или нестимулированного ТГ в динамике указывает на рецидив опухолевого процесса. У таких пациентов УЗИ шеи является высокочувствительным методом выявления метастазов в области шеи и одновременно позволяет провести тонкоигольную аспирационную терапию для цитологической верификации процесса. Тем не менее в практике нередко встречаются случаи повышения ТГ, сопровождающиеся негативными данными УЗИ шеи. Проведение в таких ситуациях СВТ с диагностической активностью  $^{131}\text{I}$  (2–5 мКи) малоинформативно [30]. Более оправданно назначение в таких ситуациях мультиспиральной КТ грудной клетки для исключения метастазов в легкие как самой частой мишени отдаленного метастазирования ДРЩЖ. Если вышеописанный диагностический алгоритм не выявил опухолевых очагов, рекомендуется проведение ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ или курса эмпирической радиоiodтерапии с последующей посттерапевтической СВТ (тСВТ) [31–33]. Причем, по последним данным литературы, ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ обладает преимуществом перед тСВТ, поэтому назначение эмпирической радиоiodтерапии рекомендуется только в случае отсутствия или незначительного накопления ФДГ [31, 33].

S. Lebloucheux и соавт. сравнили чувствительность тСВТ и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ у 23 пациентов с повышенным уровнем ТГ. Чувствительность в выявлении метастатического очага составила 97 % для ПЭТ/КТ и 22 % для тСВТ. ПЭТ/КТ была патологической у 22 пациентов, у 5 из которых также было выявлено патологическое накопление радиофармпрепарата по тСВТ, только 1 пациент имел патологию по тСВТ и нормальные данные по ПЭТ/КТ. Авторы делают вывод, что у пациентов с подозрением на рецидив опухолевого процесса на основании повышенного уровня ТГ после 1-й нормальной тСВТ для локализации рецидива должна быть проведена ПЭТ/КТ, а не 2-е пострадиоiodтерапевтическое сканирование [32].

По данным W.G. Kim и соавт., эмпирическая радиоiodтерапия и тСВТ не оказались полезными ни диагностически, ни терапевтически у 39 пациентов с повышенным стимулированным ТГ, негативными данными диагностической СВТ и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ после первичного лечения [34].

Таким образом, благодаря более широкому использованию ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ «ождается, что уменьшится количество слепо назначенных высоких активностей  $^{131}\text{I}$  больше с диагностической, а не с терапевтической целью» [35].

Положительные данные ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ при повышенном ТГ или негативной СВТ могут поменять тактику ведения пациентов в 20–40 % случаев [35]. Эти изменения могут отразиться в назначении или избежании хирургического лечения, в выборе метода дальнейшего динамического наблюдения, в назначении и планировании дистанционной лучевой терапии, а также в переводе пациента из группы радикального лечения в группу паллиативного в условиях прогрессирования заболевания [30].

#### *Прогностическая ценность данных ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}$ ФДГ.*

Большинство пациентов с метастатическим ДРЩЖ имеют высокое накопление ФДГ, что предполагает наличие более дедифференцированных, агрессивных и метаболически активных опухолевых клеток, и тем самым определяет худший прогноз и снижение выживаемости. Наоборот, отсутствие накопления ФДГ по данным ПЭТ/КТ предсказывает более благоприятный прогноз даже у пациентов с СВТ-позитивным сканом [36].

Общий объем ФДГ-позитивных очагов,  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , а также количество и расположение метастазов связаны с исходом и выживаемостью у пациентов с ДРЩЖ [37, 38]. D. Deandreis и соавт., проанализировав данные 80 пациентов с метастатическим РЩЖ, сделали вывод, что только накопление ФДГ является значительным прогностическим фактором для выживаемости ( $p = 0,02$ ) [38].

W. Wang и соавт. провели анализ результатов данных ПЭТ/КТ 125 пациентов с повышенным уровнем ТГ и негативной СВТ. В многофакторном анализе большой общий объем (более 125 мл) ФДГ-позитивных очагов явился более сильным прогностическим фактором, чем возраст, пол, первичный гистологический тип опухоли или степень дифференцировки, накопление радиоiodа или стадия опухоли по классификации Американской объединенной комиссии по злокачественным новообразованиям (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Трехлетняя выживаемость в группе больных с общим объемом ФДГ-позитивных очагов меньше 125 мл составила 96 % по сравнению с 18 % в группе больных с объемом ФДГ-позитивных очагов больше 125 мл [39].

Прямая связь между высоким уровнем  $\text{SUV}_{\text{max}}$  и увеличением смертности была обнаружена среди пациентов с гортанноглоточной карциномой щитовидной железы. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с  $\text{SUV}_{\text{max}} < 10$  составила 93 %, тогда как у пациентов с  $\text{SUV}_{\text{max}} > 10$  – 64 % [40].

Эти результаты были ретроспективно подтверждены в исследовании R.J. Robbins и соавт., включавшем

400 пациентов с РЩЖ с медианой наблюдения 7–9 лет. В однофакторном анализе возраст, первичная стадия, гистологический тип опухоли, уровень ТГ, способность к накоплению  $^{131}\text{I}$  и патологические находки по ПЭТ – все коррелировало с выживаемостью. Однако в многофакторном анализе только возраст и результаты ПЭТ оставались сильными предикторами. Была обнаружена обратная связь между выживаемостью с одной стороны и гликолитическим индексом самого активного очага и количеством ФДГ-чувствительных очагов с другой. Так, у пациентов с метастазами, накапливающими ФДГ, смертность была в 7 раз выше, чем у пациентов с метастазами без накопления ФДГ [37].

Эти данные подчеркивают клиническую значимость ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ в ведении пациентов с метастатическим ДРЩЖ.

**Завершение стадирования и наблюдение больных из группы высокого риска прогрессирования.** Пациенты с ДРЩЖ и распространенными стадиями опухолевого процесса или с отдаленными метастазами, а также с агрессивными гистологическими подтипами опухоли относятся к группе высокого риска прогрессирования. У таких больных опухолевые очаги часто не накапливают радиоiod и, следовательно, они не получают пользы от радиоiodтерапии. Поэтому оптимальное первичное лечение, которое необходимо для хорошего общего прогноза, может быть проведено, если все радиоiod-нечувствительные очаги будут распознаны своевременно.

ПЭТ/КТ, выполненная во время курса радиоiodабляции остаточной тиреоидной ткани, может представлять собой полезный инструмент в ведении пациентов с ДРЩЖ из группы высокого риска прогрессирования.

S.J. Rosenbaum-Krumme и соавт., в дополнение к 1-й тСВТ, выполнили ПЭТ/КТ 90 пациентам с ДРЩЖ и с распространенными стадиями опухоли. По данным авторов, ПЭТ/КТ улучшила начальное стадирование у 9 % пациентов и поменяла тактику ведения пациента в 21 % случаев (главным образом с Т3bN1 стадией и отдаленными метастазами): в отношении 12 % пациентов изменилась лечебная тактика, 9 % были назначены дополнительные методы обследования, результаты которых оказались в дальнейшем очень полезными для установления окончательного первичного диагноза [41].

F.C. Gaertner и соавт. сравнили прогностическую ценность ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ, выполненную во время курса радиоiodабляции остаточной тиреоидной ткани, с прогностической ценностью накопления радиоiodа в группе высокого риска прогрессирования больных ДРЩЖ. Биохимический ответ (разница в уровне ТГ между 1-м и 2-м курсами радиоiodтерапии) был значительно лучше у больных с радиоiod-позитивными метастазами, чем у больных с радиоiod-негативными ( $p < 0,01$ ). Однако значительного различия в отношении общей выживаемости между этими группами обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). Наоборот, у пациентов с ФДГ-

позитивными метастазами во время курса радиоiodабляции наблюдался более худший биохимический ответ по сравнению с больными с ФДГ-негативными метастазами ( $p < 0,05$ ). Также эти группы статистически значимо различались в отношении общей выживаемости (48,5 % ФДГ-позитивных против 100 % ФДГ-негативных,  $p < 0,05$ ). По мнению авторов, накопление ФДГ по данным ПЭТ во время радиоiodабляции является прогностическим фактором в большей степени для отдаленного прогноза, тогда как накопление радиоiodа предсказывает краткосрочный ответ [42].

Таким образом, ПЭТ/КТ позволяет обнаружить ФДГ-позитивные метастазы вне зависимости от накопления радиоiodа по СВТ и, следовательно, способна оптимизировать дальнейшую лечебную тактику.

#### **Факторы, влияющие на результат позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией**

**Стимуляция тиреотропного гормона (ТТГ).** Из клинических и экспериментальных работ известно, что ТТГ стимулирует рост не только нормального тиреоцита, но и высокодифференцированных опухолевых клеток щитовидной железы или их метастазов. Причиной этого является экспрессия рецепторов ТТГ клетками опухоли, что и определяет ТТГ-зависимый рост этих клеток [10]. Поэтому повышенный уровень ТТГ избирательно активирует рецепторы ТТГ на клетках ДРЩЖ, что, по-видимому, должно вести к повышению уровня их метаболизма и, как следствие, повышению накопления ФДГ.

В 1993 г. J.C. Sisson и соавт. описали пациента со множественными легочными метастазами папиллярного РЩЖ, у которого наблюдалось большее накопление  $^{18}\text{F}$ ФДГ в состоянии гипотиреоза, чем в ТТГ-супрессивном состоянии [43]. В последующие годы были опубликованы противоречивые данные относительно зависимости ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ от стимуляции ТТГ.

В 2002 г. K.M. van Tol и соавт. провели ПЭТ-исследование 8 пациентов последовательно сначала на ТТГ-супрессии и затем во время гипотиреоза со средними показателями ТТГ 0,04 мМЕ/л и 64 мМЕ/л соответственно. Патологические данные по ПЭТ были обнаружены у 4 больных во время ТТГ-супрессии и у 5 при ТТГ-стимуляции. Больше очагов было выявлено у 2 пациентов при ТТГ-стимуляции, что позволило поменять клиническую тактику [44].

F. Grunwald и соавт. не смогли выявить значительных различий в результатах ПЭТ от стимуляции или супрессии ТТГ [45].

Все исследования касательно зависимости ПЭТ/КТ от ТТГ-стимуляции немногочисленны и в основном указывают на «скромную» ее пользу. Поэтому вопрос о зависимости чувствительности ПЭТ от сти-

**Таблица 2.** Исследования, оценивающие связь между уровнем тиреоглобулина и диагностической точностью позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (адаптировано из [46])

**Table 2.** Studies evaluating correlation between thyroglobulin level and diagnostic accuracy of positron emission tomography – computed tomography in patients with differentiated thyroid cancer (adapted from [46])

| Исследование<br>Study                                      | Число<br>пациентов<br>Number<br>of patients | Уровень тиреоглобулина, нг/мл<br>Thyroglobulin level, ng/ml                                               | Чувстви-<br>тельность,<br>%<br>Sensitivity, % | Специфич-<br>ность, %<br>Specificity, % |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Vural и соавт., 2012 [47]<br>Vural et al., 2012 [47]       | 105                                         | >38,2 (ТТГ-стимуляция) или<br>>1,9 (ТТГ-супрессия)<br>> 38.2 (TSH stimulation) or > 1.9 (TSH suppression) | 74                                            | 80                                      |
| Zoller и соавт., 2007 [48]<br>Zoller et al., 2007 [48]     | 33                                          | >20<br><20                                                                                                | 88<br>22                                      | —                                       |
| Bertagna и соавт., 2009 [49]<br>Bertagna et al., 2009 [49] | 52                                          | >21                                                                                                       | 76,5                                          | 83,3                                    |
| Schluter и соавт., 2001 [50]<br>Schluter et al., 2001 [50] | 64                                          | <10<br>10–20<br>>100                                                                                      | 11<br>50<br>93                                | —                                       |
| Shammas и соавт., 2007 [51]<br>Shammas et al., 2007 [51]   | 61                                          | <5<br>5–10<br>>10                                                                                         | 14<br>45<br>62                                | —                                       |

муляции и уровня ТТГ у пациентов с ДРЩЖ пока остается нерешенным.

**Уровень ТГ.** На связь между уровнем ТГ и данными ПЭТ/КТ указывается в нескольких исследованиях, результаты которых были суммированы в обзорной работе С. Marcus и соавт. (табл. 2) [46]. В этих исследованиях показана более высокая диагностическая точность ПЭТ/КТ при повышенном уровне ТГ.

F. Bertagna и соавт., проведя обзор литературы по поводу связи ПЭТ/КТ с уровнем ТГ, пришли к выводу, что уровень среза (cutoff level) ТГ в 10 нг/мл является обоснованным, отражаясь в высокой точности метода с точки зрения хорошего сочетания чувствительности и специфичности [52].

B. Schluter и соавт., выполнив 118 ПЭТ-исследований у 64 пациентов с СВТ-негативными и ТГ-позитивными данными, обнаружили, что истинно положительный результат ПЭТ прямо пропорционально связан с увеличивающимся уровнем ТГ (11, 50, 80, 63 и 93 % при уровнях ТГ <10, 10–20; 21–50; 51–100 и >100 нг/мл соответственно) [50]. По данным L.A. Zimmer и соавт., пациенты с положительными данными ПЭТ/КТ имели средний уровень ТГ 293 нг/мл, а пациенты с негативным ПЭТ/КТ-сканом — 30 нг/мл [53].

Но, с другой стороны, дедифференцированные клетки карциномы щитовидной железы могут иметь пониженную способность синтезировать и секретировать ТГ. Поэтому его низкий уровень не обязательно свидетельствует о небольшой опухолевой нагрузке у пациентов с негативным СВТ-сканом и измеряемым уровнем ТГ [46]. Так, в исследовании L. Giovanella

и соавт. 88 % пациентов с положительными ПЭТ/КТ-данными имели уровень ТГ >5,5 нг/мл [54]. A. Shammas и соавт. также получили достаточно хорошие результаты ПЭТ/КТ при уровне ТГ 5–10 нг/мл. У 45 % пациентов были получены истинно положительные результаты ПЭТ/КТ [51].

Согласно рекомендациям основных тиреодологических обществ мира и Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), рекомендуемый уровень ТГ для проведения ПЭТ/КТ  $\geq 10$  нг/мл на ТТГ-супрессии и >2–5 нг/мл на ТТГ-стимуляции (см. табл. 2) [26].

**ПЭТ или ПЭТ/КТ.** Проведено несколько исследований, сравнивающих ПЭТ и комбинированный метод ПЭТ/КТ. Во всех этих исследованиях показано преимущество ПЭТ/КТ перед ПЭТ в монорежиме за счет выявления маленьких метастатических очагов, негативных в режиме ПЭТ.

В исследовании M. Zoller и соавт. были проанализированы данные 47 ПЭТ/КТ-исследований у 33 пациентов с ДРЩЖ и ТГ-позитивными/СВТ-негативными данными. ПЭТ- и КТ-данные были оценены независимо друг от друга специалистами ядерной медицины и радиологами, а в дальнейшем происходила коллегиальная интерпретация комбинированного метода ПЭТ/КТ. В 77 % исследований диагноз по ПЭТ был изменен благодаря данным КТ. В 23 % случаев патологического ПЭТ/КТ была изменена лечебная тактика больного [48]. С. Nanni и соавт. указывают на преимущество ПЭТ/КТ перед ПЭТ, главным образом за счет лучшей и более точной анатомической локализации



гиперметаболических метастатических очагов [55]. По данным Н. Palmedo и соавт., диагностическая точность ПЭТ, отдельно ПЭТ и КТ, совмещенного метода ПЭТ/КТ составила 78, 85 и 93 % соответственно [56].

### Заключение

Показания к применению ПЭТ/КТ в онкологии расширяются во всем мире. И, несмотря на возможности многочисленных новых трейсеров, ФДГ остается наиболее широко применяемым в клинической онкологии радиофармпрепаратом для ПЭТ. Спустя почти 30 лет после первого доклада о применении ПЭТ при ДРЩЖ в 1987 г., моноПЭТ с ФДГ и комбинированный метод ПЭТ/КТ стали рутинными и порой просто незаменимыми обследованиями в ведении

больных с ДРЩЖ. Главным показанием остаются состояния с повышенным ТГ и негативными СВТ-данными. Хотя, по последним сведениям литературы благодаря выявлению радиооднечувствительных метастатических очагов независимо от накопления радиоioda по СВТ, ПЭТ/КТ способна поменять лечебную и диагностическую тактику также и в группе больных йодчувствительными опухолями.

Хотя и выявление метастатических очагов увеличивается параллельно с повышением ТГ, до сих пор не определен минимальный его уровень, при котором клинически целесообразно выполнение ПЭТ/КТ. Из-за небольшого количества исследований и неоднозначных данных нерешенным пока остается и вопрос необходимости выполнения ПЭТ/КТ на фоне ТТГ-стимуляции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Chissov V.I., Daryalova S.L. Oncology. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.)].
3. Sherman S.I. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361(9356):501–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12488-9. PMID: 12583960
4. Sipsos J.A., Mazzaferri E.L. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):395–404. DOI: 10.1016/j.clon.2010.05.004. PMID: 20627675
5. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):313–9. DOI: 10.1210/jc.2005-1322. PMID: 16263822
6. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006;295(18):2164–7. DOI: 10.1001/jama.295.18.2164. PMID: 16684987
7. Schonberger J., Ruschoff J., Grimm D. et al. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid* 2002;12(9):747–54. DOI: 10.1089/105072502760339307. PMID: 12481939
8. Grabellus F., Nagarajah J., Bockisch A. et al. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2012;37(2):121–7. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182393599. PMID: 22228332
9. Bongiovanni M., Paone G., Ceriani L. et al. Cellular and molecular basis for thyroid cancer imaging in nuclear medicine. *Clin Transl Im* 2013;1(3):149–61. DOI: 10.1007/s40336-013-0025-z.
10. Заплатников К., Менцель К., Диль М. и др. Позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой в ракурсе современной диагностики, диспансерного наблюдения и лечения дифференцированного рака щитовидной железы. Проблемы эндокринологии 2004;(1–2):46–50. [Zaplatnikov K., Mentsel' K., Dil' M. et al. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in current diagnostics, out-patient observation, and treatment of thyroid cancer. *Problems of Endocrinology* 2004; (1–2):46–50. (In Russ.)].
11. Wadsak W., Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur J Radiol* 2010;73(3):461–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.12.022. PMID: 20181453
12. Joensuu H., Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987;28(5):910–4. PMID: 3572549.
13. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J.P. et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37(9):1468–72. PMID: 8790195
14. Seo Y.L., Yoon D.Y., Baek S. et al. Detection of neck recurrence in patients with differentiated thyroid cancer: comparison of ultrasound, contrast-enhanced CT and (18)F-FDG PET/CT using surgical pathology as a reference standard: (ultrasound vs. CT vs. (18) F-FDG PET/CT in recurrent thyroid cancer). *Eur Radiol* 2012;22(10):2246–54. DOI: 10.1007/s00330-012-2470-x. PMID: 22562091
15. Seo J.H., Lee S.W., Ahn B.C., Lee J. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using (18)F-FDG PET/CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(4):558–63. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03693.x. PMID: 19744107
16. Hall N.C., Kloos R.T. PET imaging in differentiated thyroid cancer: where does it fit and how do we use it? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):793–805. DOI: 10.1590/S0004-27302007000500017. PMID: 17891243
17. O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *Oncologist* 2010;15(2):146–56. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0190. PMID: 20142332
18. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9.

- DOI: 10.1210/jc.2005-2838.  
PMID: 16684830
19. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. СПб.: Питер, 2006. [Valdina E.A. Thyroid disorders. Guidelines. Saint-Petersburg: Piter, 2006. (In Russ.)].
20. Schlumberger M.J. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: Historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest* 1999;22(11 suppl): 3–7. PMID: 10726999
21. Casara D., Rubello D., Saladini G. et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993;34(10):1626–31. PMID: 8410272
22. Schlumberger M.J., Arcangioli O., Piekarski J.D. et al. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988;29(11):1790–4. PMID: 3183748
23. King A.D. Imaging for staging and management of thyroid cancer. *Cancer Imaging* 2008;8:57–69. DOI: 10.1102/1470-7330.2008.0007. PMID: 18390389
24. Kucuk O.N., Gultekin S.S., Aras G., Ibis E. Radioiodine whole-body scans, thyroglobulin levels, 99mTc-MIBI scans and computed tomography: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2006;27(3):261–6. PMID: 16479246
25. Dietlein M., Scheidhauer K., Voth E. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24(11):1342–8. PMID: 9371865
26. Salvatori M., Biondi B., Rufini V. Imaging in endocrinology: 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *Eur J Endocrinol* 2015;173(3):R115–30. DOI: 10.1530/EJE-15-0066. PMID: 25947140
27. Leboulleux S., Schroeder P.R., Busaidy N.L. et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1310–6. DOI: 10.1210/jc.2008-1747. PMID: 19158200
28. Padovani R.P., Robenshtok E., Brokhin M., Tuttle R.M. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(8):778–83. DOI: 10.1089/thy.2011.0522. PMID: 22780333
29. Tuttle R.M., Tala H., Shah J. et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20(12):1341–9. DOI: 10.1089/thy.2010.0178.
30. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167–214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110. PMID: 19860577
31. Treglia G., Bertagna F., Piccardo A., Giovannella L. 131-I- whole-body scan or 18-FDG-PET/CT for patients with elevated thyroglobulin and negative ultrasound? *Clin Translat Im* 2013;1(3):175–83. DOI: 10.1007/s40336-013-0024-0.
32. Leboulleux S., El Bez I., Borger I. et al. Postradioiodine treatment whole body scan in the era of fluorodesoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012;22(8):832–8. DOI: 10.1089/thy.2012.0081.
33. Dong M.J., Liu Z.F., Zhao K. et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan. Meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2009;30(8):639–50. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32832dcfa7. PMID: 19512954
34. Kim W.G., Ryu J.S., Kim E.Y. et al. Empiric high-dose 131-Iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and 18-F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1169–73. DOI: 10.1210/jc.2009-1567.
35. Giovannella L. Positron emission tomography/computed tomography in patients treated for differentiated thyroid carcinomas. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2012;7(1):35–43. DOI: 10.1586/eem.11.83.
36. Pacak K., Eisenhofer G., Goldstein D.S. Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. *Endocr Rev* 2004;25(4):568–80. DOI: 10.1210/er.2003-0032. PMID: 15294882
37. Robbins R.J., Wan Q., Grewal R.K. et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):498–505. DOI: 10.1210/jc.2005-1534. PMID: 16303836
38. Deandreis D., Al Ghuzlan A., Leboulleux S. et al. Do histological, immunohistochemical and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):159–69. DOI: 10.1677/ERC-10-0233.
39. Wang W., Larson S.M., Fazzari M. et al. Prognostic value of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocr Metab* 2000;85(3):1107–13. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6458. PMID: 10720047
40. Pryma D.A., Schoder H., Gonen M. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47(8):1260–6. PMID: 16883003
41. Rosenbaum-Krumme S.J., Gorges R., Bockisch A., Binse I. 18F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(9):1373–80. DOI: 10.1007/s00259-012-2065-4. PMID: 22718304
42. Gaertner F.C., Okamoto S., Shiga T. et al. FDG PET performed at thyroid remnant ablation has a higher predictive value for long-term survival of high-risk patients with well-differentiated thyroid cancer than radioiodine uptake. *Clin Nucl Med* 2015;40(5):378–83. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000699. PMID: 25608175
43. Sisson J.C., Ackermann R.J., Meyer M.A., Wahl R.L. Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(4):1090–4. DOI: 10.1210/jcem.77.4.8408458. PMID: 8408458
44. van Tol K.M., Jager P.L., Piers D.A. et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid* 2002;12(5):381–7.

- DOI: 10.1089/105072502760043459.  
PMID: 12097198
45. Grunwald F., Biersack H.J. FDG PET in thyroid cancer: thyroxine or not? *J Nucl Med* 2000;41(12):1996–8. PMID: 11138684
46. Marcus C., Whitworth P.W., Surasi D.S. et al. PET/CT in the management of thyroid cancers. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(6):1316–29. DOI: 10.2214/AJR.13.11673.
47. Vural G.U., Akkas B.E., Ercakmak N. et al. Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clin Nucl Med* 2012;37:953–9. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31825b2057. PMID: 22899202
48. Zoller M., Kohlfuerst S., Igerc I. et al. Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: what is the impact of each modality? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(4):487–95. DOI: 10.1007/s00259-006-0276-2. PMID: 17103166
49. Bertagna F., Bosio G., Biasiotto G. et al. F-18 FDGPET/CT evaluation of patients with differentiated thyroid cancer with negative I-131 total body scan and high thyroglobulin level. *Clin Nucl Med* 2009;34:756–61. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181b7d95c. PMID: 19851169
50. Schluter B., Bohuslavizki K.H., Beyer W. et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med* 2001;42(1):71–6. PMID: 11197983
51. Shamma A., Degirmenci B., Mountz J.M. et al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007;48(2):221–6. PMID: 17268018
52. Bertagna F., Biasiotto G., Orlando E. et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients affected by differentiated thyroid carcinoma, high thyroglobulin level, and negative 131I scan: review of the literature. *Jpn J Radiol* 2010;28(9):629–36. DOI: 10.1007/s11604-010-0488-z.
53. Zimmer L.A., McCook B., Meltzer C. et al. Combined positron emission tomography/computed tomography imaging of recurrent thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128(2):178–84. DOI: 10.1067/mhn.2003.74. PMID: 12601311
54. Giovanella L., Trimboli P., Verburg F.A. et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(6):874–80. DOI: 10.1007/s00259-013-2370-6. PMID: 2346330
55. Nanni C., Rubello D., Fanti S. et al. Role of 18F-FDG-PET and PET/CT imaging in thyroid cancer. *Biomed Pharmacother* 2006;60(8):409–13. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.07.008. PMID: 16891093
56. Palmedo H., Bucerius J., Joe A. et al. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 2006;47(4):616–24. PMID: 16595495

## Опыт локальной химиотерапии базально-клеточного рака кожи проблемных зон лица препаратом Глицифон

С.О. Подвязников

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

Контакты: Сергей Олегович Подвязников podvs@inbox.ru

Базально-клеточный рак кожи (БКРК) — наиболее часто встречающаяся злокачественная неоплазия, характеризующаяся избирательной локализацией на коже головы и шеи. Сегодня для лечения данной патологии имеется большой ряд лечебных методов, некоторые из которых не всегда целесообразно применять у больных из-за их возраста или локализации, морфологической формы, размера и количества опухолевых узлов. В этой связи локальная химиотерапия БКРК, особенно проблемных зон лица, может являться хорошей альтернативой. В результате проведенных клинико-экспериментальных исследований был доказан высокий лечебный эффект при применении 30 % глицифоновой мази у больных БКРК.

В настоящей работе показаны примеры успешного лечения препаратом Глицифон больных БКРК проблемных зон лица.

**Ключевые слова:** рак кожи головы и шеи, базально-клеточный рак кожи, методы лечения рака кожи, проблемные зоны лица, препарат Глицифон, локальная химиотерапия рака кожи

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-22-25

### Experience in local Glyciphon chemotherapy of basal cell carcinoma of the problem face areas

S.O. Podvyaznikov

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

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common type of malignant skin tumors, characterized by selective localization on the head and neck. Currently there is a variety of treatment methods for this disease, but some of them are not feasible due to patients' age, cancer localization, morphological type, size, or number of tumor lesions. In that respect, local chemotherapy of BCC, especially for the problem face areas, can serve as a good alternative. Clinical and experimental trials have shown a high treatment effect for 30 % Glyciphon ointment in patients with BCC.

In this article we present successful examples of treatment of patients with BCC on the problem face areas using Glyciphon.

**Key words:** head and neck skin cancer, basal cell carcinoma, skin cancer treatment methods, problem face areas, Glyciphon, skin cancer local chemotherapy

### Введение

В 2015 г. в Российской Федерации был выявлен 589 341 больной с впервые установленным диагнозом злокачественной опухоли. Рак кожи был отмечен как один из наиболее часто встречающихся видов патологии — 12,5 % на оба пола. По частоте выявляемости он занимает 2-е и 3-е места среди женского и мужского населения страны соответственно [1]. Среди этой неоплазии наиболее распространен базально-клеточный рак кожи (БКРК), характеризующийся преимущественной локализацией на коже головы и шеи (97 %) и разнообразием морфологических форм. В то же время большой арсенал современных методов лечения с их относительно удовлетворительными результатами нивелируют опасность, с которой может

столкнуться онкологический больной. И в первую очередь это касается лечения БКРК проблемных зон лица, а именно кожи внутреннего угла глаза, ушной раковины, крыльев носа.

В настоящее время для лечения рака кожи предложены такие методы, как хирургическое вмешательство (включая микрографическую хирургию по Моосу (Mohs), близкофокусная рентгенотерапия, фотодинамическая терапия, местная химиотерапия, крио-, иммуно- и лазеротерапия. Несмотря на разнообразие методов, ни один из них не дает 100 % излечения, кроме того, их применение чревато образованием косметических дефектов, келоидных рубцов, развитием таких серьезных осложнений, как инфицирование раны, воспаление надхрящницы, формированием кос-



метических недостатков в виде гипер- и депигментированных рубцов, появлением телеангиоэктазий и атрофии дермы, что ухудшает качество жизни больных. На фоне перечисленного наиболее щадящим и поэтому актуальным методом лечения БКРК проблемных зон лица следует признать локальную химиотерапию.

В терапии БКРК отмечена высокая эффективность отечественного препарата Глицифон. Он был зарегистрирован как средство лечения плоскоклеточного рака кожи (I стадии), БКРК (в том числе рецидивов после хирургического лечения), болезни Боуэна (Bowen's disease), сенильного кератоза [2]. В экспериментах было выявлено, что Глицифон подавляет рост первичных асцитных опухолей в 80–100 % случаев, а солидных новообразований в 50–70 %. Механизм его антибластомного действия связан с нарушением процесса митоза опухолевых клеток. Препарат влияет на все периоды митотического цикла, вызывая блоки различной глубины и длительности и в наибольшей степени задерживая клетки в фазах G1, G2 и M [3, 4].

В последние годы в России накоплен большой клинический опыт применения Глицифона для лечения БКРК. Результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности локальной химиотерапии препаратом Глицифон – 89,0–98,3 % [2, 5–7].

Целью настоящей публикации является анализ собственного клинического опыта применения препарата Глицифона у пациентов с БКРК, полученного в рамках данного пилотного исследования

### Материалы и методы

В ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2012 по 2016 г. был пролечен 31 больной опу-

холево-язвенной формой БКРК проблемных зон лица с размерами опухоли от 1,0 до 3,0 см (см. таблицу).

Больным проводилось лечение препаратом Глицифон, которым ежедневно покрывали поверхность опухоли слоем в 2–3 мм. В соответствии с инструкцией мазь наносилась на поверхность опухоли с последующей ее экспозицией на 24 ч. Как правило, начиная с 3–5-го сеанса, в результате лечебного воздействия, ткани некротизировались и их осторожно удаляли. Критерием излечения служило отсутствие бластоматозных клеток, что подтверждалось результатами цитологического исследования материала, взятого из ложа опухоли.

### Результаты

У всех обследованных больных при применении Глицифона отмечался болевой синдром различной интенсивности, который снимался либо перерывом в лечении на 2–3 дня (в 6 случаях), либо приемом анальгетиков *per os* (в 10 случаях), либо обработкой раневой поверхности лидокаин аэрозолем (10 %) для местного применения (в 15 случаях).

По завершении лечения на образовавшийся дефект кожи в виде язвы или эрозии наносилась 10 % метилурациловая мазь либо мазь «Солкосерил».

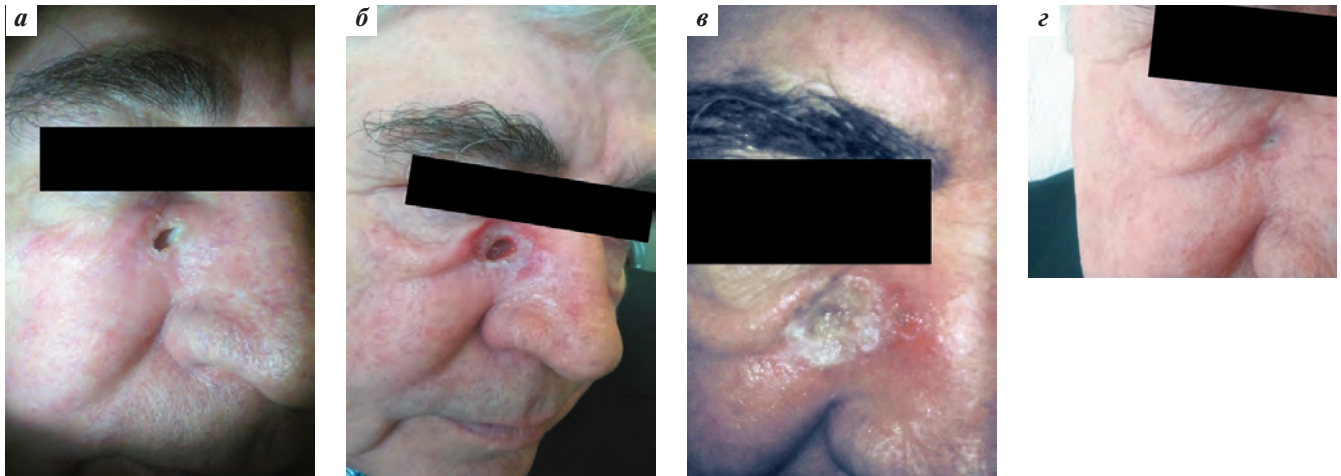
Эффективность применения Глицифона зависела от локализации поражения (рис. 1–3).

Из 31 больного у одного (3,2 %) был отмечен продолженный рост БКРК левого крыла носа (рис. 3). Опухоль реализовалась через 1 мес после эпителизации раневой поверхности. В дальнейшем пациент О. (рис. 3) локально применял 10 % метилурациловую мазь. Язва эпителизировалась через 2 нед. Однако через месяц был выявлен продолженный рост БКРК левого крыла носа, который подтвердился при цитологическом исследова-

Локализация и характеристика базально-клеточного рака кожи

Localization and characteristics of basal cell carcinoma

| Локализация опухоли<br>Tumor localization        | Тип опухоли<br>Tumor type |                                         |                       | Число случаев<br>Number of cases |       |
|--------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-------|
|                                                  | первичная<br>primary      | мультицентриче-<br>ская<br>multicentric | рецидив<br>recurrence | абсолютное<br>absolute           | %     |
| Внутренний угол глаза<br>Inner corner of the eye | 4                         | 2                                       | 2                     | 8                                | 25,8  |
| Ушная раковина<br>Ear                            | 9                         | 3                                       | 2                     | 14                               | 45,2  |
| Крылья носа<br>Ala of the nose                   | 9                         | —                                       | —                     | 9                                | 29,0  |
| Всего случаев<br>Total number of cases           | 22                        | 5                                       | 4                     | 31                               | 100,0 |



**Рис. 1.** Пациент З., 68 лет: рецидив базально-клеточного рака кожи (БКРК) внутреннего угла глаза, а — до начала лечения, б — 2-я нед лечения БКРК препаратом Глицифон, в — 4-я нед лечения БКРК (контрольное цитологическое исследование №1593, в полученном материале: детрит, элементы воспаления, чешуйки плоского эпителия), з — 6-я нед от начала лечения. После указанного цитологического заключения локально применялась мазь «Солкосерил»

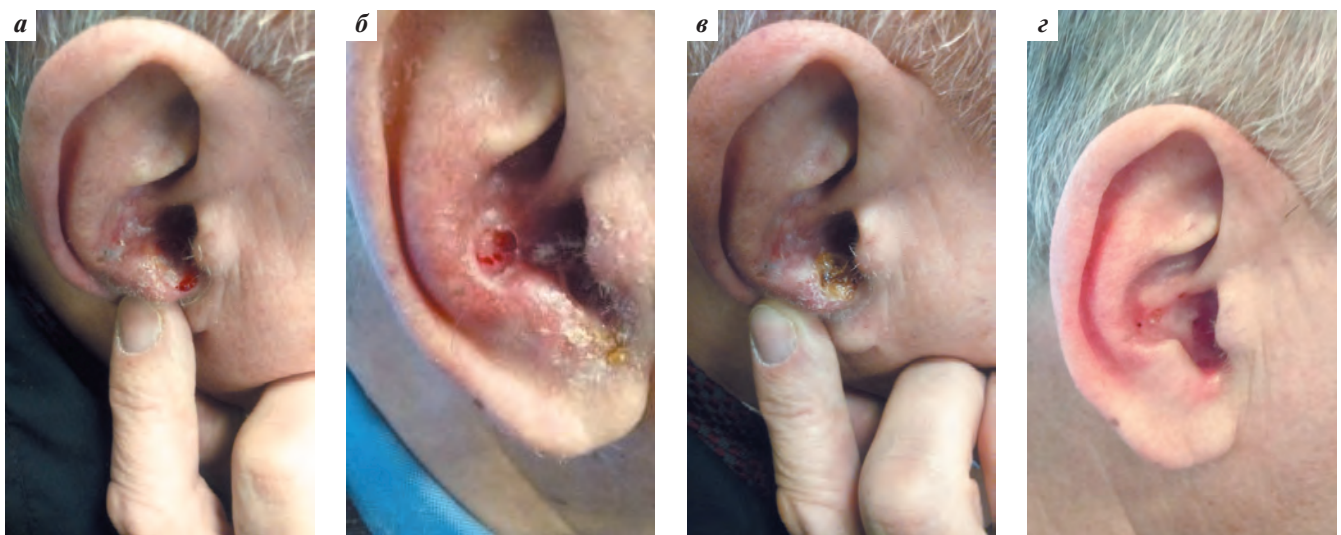
**Fig. 1.** Patient Z., 68 years old: recurrent basal cell carcinoma (BCC) of the inner corner of the eye, a — before treatment, б — 2nd week of BCC treatment with Glyciphon, в — 4th week of BCC treatment (control cytological examination №1593, obtained material contained detritus, inflammation elements, squamous epithelium scales), з — 6th week of treatment. After the cytological examination, Solkoseril ointment was applied locally

нии (цитологическое исследование №10439: на фоне детрита и воспаления обнаруживаются единичные клетки, соответствующие коду: 8090/3 БКРК (базалиома), БДУ (С44) на фоне воспаления).

После верификации диагноза пациент О. получил 20 аппликаций препаратом Глицифон (контрольное цитологическое исследование №11013: в полученном материале элементы воспаления, чешуйки плоского эпителия), в дальнейшем локально применялась мазь «Солкосерил».

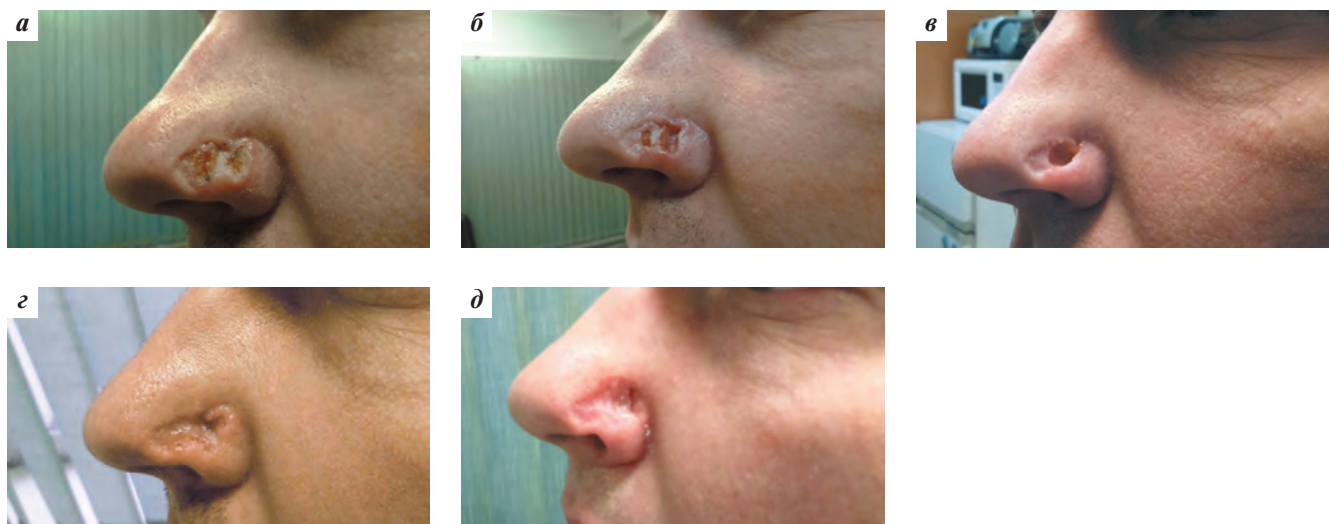
После завершения лечения на образовавшийся дефект кожи в виде язвы или эрозии пациент О. накладывал 10 % метилурациловую мазь либо мазь «Солкосерил».

Лечение пациентов продолжалось в течение 4–5 нед в зависимости от размеров опухоли, ее локализации и наличия выраженности болевого синдрома. В дальнейшем, в период наблюдения (от 1 до 5 лет), у больных БКРК проблемных зон лица рецидива заболевания выявлено не было.



**Рис. 2.** Пациент Б., 60 лет, мультицентрический базально-клеточный рак кожи (БКРК) наружного уха: а — до начала лечения, б — 2-я нед лечения БКРК препаратом Глицифон; в — 4-я нед лечения БКРК (контрольное цитологическое исследование №3968, в полученном материале: плоский эпителий с гиперкератозом, воспалительной инфильтрацией с элементами грануляционной ткани); з — 6-я нед лечения БКРК (больной локально применял мазь «Солкосерил»)

**Fig. 2.** Patient B., 60 years old: multicentric basal cell carcinoma (BCC) of the external ear: а — before treatment, б — 2nd week of BCC treatment with Glyciphon, в — 4th week of BCC treatment (control cytological examination №3968, obtained material contained squamous epithelium with hyperkeratosis, inflammatory infiltration with granulation tissue elements); з — 6th week of BCC treatment (the patient used the Solkoseril ointment locally)



**Рис. 3.** Пациент О., 46 лет: базально-клеточный рак кожи (БКРК) левого крыла носа; а — до начала лечения, б — 2-я нед лечения БКРК носа препаратом Глицифон, в — 4-я нед лечения БКРК носа (контрольное цитологическое исследование №/4983: в полученном материале участки гиперкератоза, немного лейкоцитов); г — продолженный рост БКРК носа через месяц после лечения; д — через 5 нед после лечения продолженного роста БКРК носа  
Fig. 3. Patient O., 46 years old: basal cell carcinoma (BCC) of the left ala of the nose; а — before treatment, б — 2nd week of BCC treatment with Glyciphon, в — 4th week of BCC treatment (control cytological examination №/4983, obtained material contained areas of hyperkeratosis, some leukocytes); г — continued growth of BCC on the ala of the nose a month after treatment; д — 5 weeks after treatment of continued growth of nose BCC

### Заключение

В представленных клинических наблюдениях препарат Глицифон показал свою эффективность при локальном лечении БКРК проблемных зон лица в 96,8 % случаев. Количество аппликаций для достижения терапевтического эффекта зависело от разме-

ров и локализации опухоли и составило 28–32. Нежелательные явления (отек окружающих тканей, перифокальное воспаление, болевой синдром) хорошо контролируемы, поддаются симптоматическому лечению и не требуют длительной отмены аппликаций лечебной мази.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. / Под. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. [State of oncological care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertcena — filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2016. (In Russ.)].
2. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств: ежегодный сборник. Вып. 9. 2002 / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. М.: изд-е «РЛС-2002», 2002. [Registry of medicinal product of Russia. Drug encyclopedia: Annual collection. Number 9. 2002 / Ed.: G.L. Vyshkovskiy. Moscow: PLS-2002, 2002. (In Russ.)].
3. Студенцова И.А., Романов В.И., Гараев Р.С. Опыт применения глицифоновой мази при раке и предраковых заболеваниях кожи. Вопросы онкологии 1999;4:448–50. [Studentsova I.A., Romanov V.I., Garaev R.S. Experience of application of the glycifon ointment in cancer and pre-cancer skin diseases. Voprosy Onkologii = Oncology Issues 1999;4(4):448–50. (In Russ.)].
4. Залыалютдинова Л.Н., Гараев Р.С. Клинико-экспериментальные исследования отечественного лекарственного средства глицифон — представителя фосфорорганических эпоксидов для лечения базально-клеточного рака кожи. Опухоли головы и шеи 2015;3(5):31–8. [Zalyalyutdinova L.N., Garaev R.S. The Russian drug glycifon, a representative of organophosphorus epoxides, for the treatment of basal cell carcinoma — clinical and experimental studies. Opuholi golovy i shei = Head and neck tumors 2015;3(5):31–8.]
5. Гараев Р.С., Залыалютдинова Л.Н., Гильмутдинова В.Р., Студенцова И.А. Глицифон — лекарственное средство для лечения рака и предраковых заболеваний кожи. Казанский мед. журнал 2004;6(85):401–5. [Glyciphon. A drug for treatment of skin cancers and precancerous disorders. Kazanskiy med. zhurnal = Kazan Medical Journal 2004;6(85):401–5. (In Russ.)].
6. Гильмутдинова В.Р. Оптимизация методов применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи: Автореф. дис. канд. мед. наук. Казань, 2002. [Gil'mutdinova V.R. Optimization of methods of the glycifon ointment application for the treatment of the basal cell skin cancer. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Kazan', 2002. (In Russ.)].
7. Хасанов Р.Ш., Гильмутдинова В.Р., Гараев Р.С. и др. Опыт применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи. Российский биотерапевтический журнал 2003;1(2):62. [Khasanov R.Sh., Gil'mutdinova V.R., Garaev R.S. et al. Glycifon ointment for basal cell carcinoma: treatment experience. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2003;1(2):62. (In Russ.)].



## Рецидивирование и локальное лимфогенное метастазирование меланомы конъюнктивы

А.М. Андрейченко<sup>1</sup>, Т.А. Можеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Филиал № 1 «Офтальмологический стационар» ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123001 Москва, Мамоновский пер., 7;

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

**Контакты:** Антон Михайлович Андрейченко visus.ou@gmail.com

**Цель исследования** — изучение особенностей локального лимфогенного метастазирования (в пределах конъюнктивы) конъюнктивальной меланомы.

**Введение.** Конъюнктива — прозрачная слизистая оболочка с большим количеством кровеносных сосудов, в норме содержит меланоциты, что объясняет возможность развития в конъюнктиве пигментных опухолей. Меланома конъюнктивы — достаточно редкая опухоль (около 1–3 % всех злокачественных новообразований придаточного аппарата глаза), и ее расчетная встречаемость, по данным разных авторов, составляет 0,02–0,08 на 100 тыс. населения. Меланома часто рецидивирует и метастазирует как гематогенным, так и лимфогенным путем.

**Материалы и методы.** В исследование включены 15 больных меланомой конъюнктивы. Основанием для включения в данное исследование служило развитие рецидива и (или) отсева опухоли. Для графического отображения локализации опухоли на конъюнктиве нами разработана схема конъюнктивальной поверхности, которая затем была доработана на основе схемы лимфатических сосудов бульбарной конъюнктивы. Полученная таким образом картограмма конъюнктивальной поверхности была создана с учетом строения лимфатических сосудов бульбарной конъюнктивы.

**Результаты и обсуждение.** Развитие рецидивов было зафиксировано только у 4 из 15 обследованных пациентов. Отсевы чаще локализовались на смежных либо отдаленных от локализации первичного очага участках, что, возможно, связано с особенностями строения лимфатической системы конъюнктивы.

**Заключение.** В трети наблюдаемых случаев (у 5 из 15 больных) первичные опухоли локализовались в зоне крупных лимфатических сосудов, причем во всех случаях отсева появлялись в зоне тех же лимфатических коллекторов, но на удалении от локализации первичного очага, что подтверждает возможность локального метастазирования по лимфатическим путям конъюнктивы.

**Ключевые слова:** глаз, конъюнктива, меланома, метастазирование, лимфоотток, отсев, локализация, картограмма

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-26-30

### Recurrence and local lymphogenic metastasis of conjunctival melanoma

A.M. Andreychenko<sup>1</sup>, T.A. Mozhaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital Branch # 1 "Ophthalmology In-Patient Clinic", Department of Healthcare of Moscow; 7 Mamonovskiy Lane, Moscow 123001, Russia;

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

**Objective.** Study of local lymphogenic metastasis (inside the conjunctiva) of conjunctival melanoma.

**Introduction.** Conjunctiva is a transparent mucous membrane with a large number of blood vessels. Normally, it contains melanocytes which explains possibility of development of pigmented tumors in the conjunctiva. Conjunctival melanoma is a rare tumor: it constitutes about 1–3 % of all malignant tumors of the ocular adnexa, and according to different authors its incidence rate is 0.02–0.08 for 100 thousand people. Melanoma is characterized by frequent recurrences and hematogenic and lymphogenic metastases.

**Materials and methods.** Fifteen (15) patients with conjunctival melanoma were included in the study. Tumor recurrence and/or tumor seeding were reasons for inclusion in the study. For graphic representation of tumor localization, we developed a diagram of the conjunctival surface which subsequently was improved using a diagram of lymphatic vessels of the bulbar conjunctiva. An interpretive map of the conjunctival surface produced this way was taking into account lymph node structure of the bulbar conjunctiva.

**Results and discussion.** Recurrence was observed only in 4 of 15 patients. Seedings were usually localized in neighboring or distant areas in respect to the primary lesion localization, which, supposedly, can be explained by the structure of conjunctival lymphatic system.



**Conclusion.** *In one third of the cases (in 5 of 15 patients) primary tumors were localized near large lymphatic vessels. Moreover, in all cases seeding was observed near the same lymphatic collectors, but at a distance from the primary lesion localization. This confirms possibility of local metastasis through conjunctival lymphatic paths.*

**Key words:** *eye, conjunctive, melanoma, metastasis, lymph efflux, seeding, localization, interpretive map*

Конъюнктивa — прозрачная слизистая оболочка, содержащая большое количество кровеносных сосудов. Конъюнктивальный эпителий непрерывен с эпидермисом кожи век. Конъюнктивa покрывает заднюю поверхность верхнего и нижнего век, затем по дистальному краю хряща «перекидывается» на глазное яблоко, формируя конъюнктивальные своды, покрывает переднюю поверхность глаза, и завершается вблизи роговицы, постепенно переходя в роговичный эпителий. Во внутреннем углу глаза формируется полулунная складка — узкая складка конъюнктивы, расположенная частично позади слезного мясца [1].

Конъюнктивa в норме содержит меланоциты [1]. Это объясняет возможность развития в ней пигментных опухолей, доля которых достигает 53 % от общего числа конъюнктивальных новообразований [2].

Меланома конъюнктивы — достаточно редкая опухоль [3, 4], по данным разных авторов, ее расчетная встречаемость составляет 0,02–0,08 на 100 тыс. населения [5–8] и около 1–3 % всех злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза [9–11].

Первичная меланома конъюнктивы может поражать любые отделы конъюнктивы, но чаще опухоль локализуется на конъюнктиве области открытой глазной щели, т. е. на тех ее участках, которые подвержены ультрафиолетовому облучению [12]. Как и невусы конъюнктивы, меланома конъюнктивы наиболее часто локализуется в области лимба с носовой и височной сторон и очень редко в области сводов, конъюнктивы век и на роговице [13].

Меланома конъюнктивы обычно рецидивирует и метастазирует как гематогенным, так и лимфогенным путем [14–17]. Наиболее часто конъюнктивальная меланома метастазирует в региональные лимфоузлы, легкие, печень и мозг [18]. Появление локальных конъюнктивальных отсевов является одним из наиболее достоверных объективных индикаторов усугубления прогноза заболевания [14, 19].

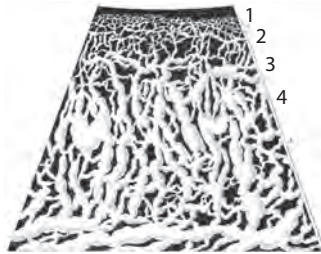
В последние годы наметился повышенный интерес к исследованиям лимфангиогенеза, опосредованного развитием опухолей конъюнктивы [20], и влияния пролиферации лимфатических сосудов на прогноз рецидивирования и метастазирования. По мнению М. Heindl и соавт. [21], развитие меланомы конъюнктивы из предсуществующих доброкачественных новообразований происходит совместно с пролиферацией лимфатических сосудов. Кроме того, активный лимфангиогенез может увеличивать риск рецидивирова-

ния, лимфо- и гематогенного метастазирования и смертности. Высокая степень интратуморальной пролиферации лимфатических сосудов статистически значимо коррелирует с локализацией опухоли в конъюнктиве век, узловым характером роста, ее толщиной и диаметром, возникновением *de novo*. Больные меланомой конъюнктивы с высокой степенью интратуморального лимфангиогенеза имеют статистически значимо худший прогноз, что проявляется увеличением частоты рецидивирования, метастазирования и смертности [22]. Развитие опухоли сопровождается образованием новых лимфатических сосудов как в самой опухоли, так и вокруг нее. Эти новообразованные лимфатические сосуды играют роль «трубопровода» при метастазировании опухоли.

Из конъюнктивы век лимфа оттекает в две системы лимфатических сосудов век по краю хряща — медиальную и латеральную. Из медиальной системы лимфа отводится в подчелюстные лимфатические узлы, а из латеральной — в околоушные [1].

С 1851 г. топографию конъюнктивальных лимфатиков стали изучать с помощью посмертных инъекций ряда веществ (Arnold, 1851; Teichmann, 1861; Grunert, 1902; Most, 1905; Bartels, 1909; Stubel, 1922). Первую прижизненную окраску произвел Knusel (1924) с помощью субконъюнктивальной инъекции метиленового синего. До настоящего времени, а в ряде случаев и в наши дни применяют темно-синий краситель *patent-blau* [23, 24]. В 1974 г. Benedikt осуществил конъюнктивальную лимфографию с помощью раствора флюоресцеина натрия. В СССР эта методика была усовершенствована и впервые использована для функциональных исследований лимфатической системы глаза В.Ф. Шмыревой [25], которая применяла флюоресцеин в лимфоангиографических исследованиях лимфокинетики бульбарной конъюнктивы с 1982 г., ее работы в этой области признаны наиболее фундаментальными [26, 27]. В настоящее время в лимфатическом сплетении конъюнктивы выделяют ряд отделов, в каждом из которых присутствуют поверхностный и глубокий слои (рис. 1).

С височной стороны лимфатическая сеть конъюнктивы объединяется в крупный глубокий лимфатический выпускник, идущий в сторону наружной спайки век, с носовой стороны она чаще сливается в несколько сосудов. В 1930 г. Storca описал верхний и нижний собирающие каналы. Для лимфатиков бульбарной конъюнктивы первыми лимфоузлами являются око-



**Рис. 1.** Современная классификация отделов лимфатического сплетения бульбарной конъюнктивы глаза человека (адаптировано из [28]): 1 – лимфатический круг Тейхмана, 2 – радиальные лимфатические сосуды, 3 – перикорнеальное лимфатическое кольцо, 4 – зона крупных сосудов  
**Fig. 1.** Modern classification of the lymphatic plexus sections of the human bulbar conjunctive (adapted from [28]): 1 – lymphatic circle of Teichman, 2 – radial lymphatic vessels, 3 – pericorneal lymphatic ring, 4 – area of large vessels

лоушные, также установлены дренажные связи с подчелюстными и шейными лимфоузлами.

**Цель исследования** – изучение особенностей локального лимфогенного метастазирования (в пределах конъюнктивы) конъюнктивальной меланомы.

#### Материалы и методы

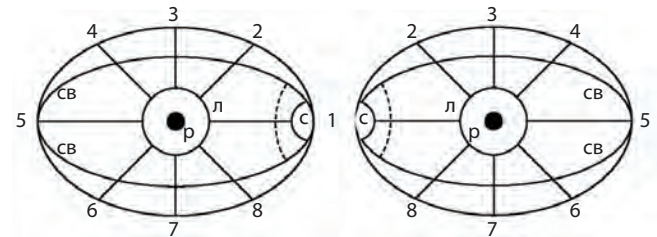
В исследование включены 15 больных меланомой конъюнктивы. Основанием для включения в данное исследование служило развитие рецидива и (или) отсеса опухоли.

С целью графического отображения локализации опухоли на конъюнктиве нами разработана схема конъюнктивальной поверхности, на которой условно обозначены основные анатомические ориентиры: роговица, лимб, бульбарная конъюнктива, конъюнктива полулунной складки, слезное мяско, конъюнктива сводов и конъюнктива век (рис. 2). Кроме основных анатомических ориентиров, на схеме лучи, отходящие от центра зрачка, разделяют и условную поверхность конъюнктивы на сегменты (квадранты): верхний, нижний, внутренний и наружный. Чтобы избежать повторного подсчета новообразований, располагающихся на границе двух сегментов, были введены еще 4 сегмента: верхне- и нижне-внутренние и нижне- и верхне-наружные.

У обследованных больных опухоли локализовались следующим образом:

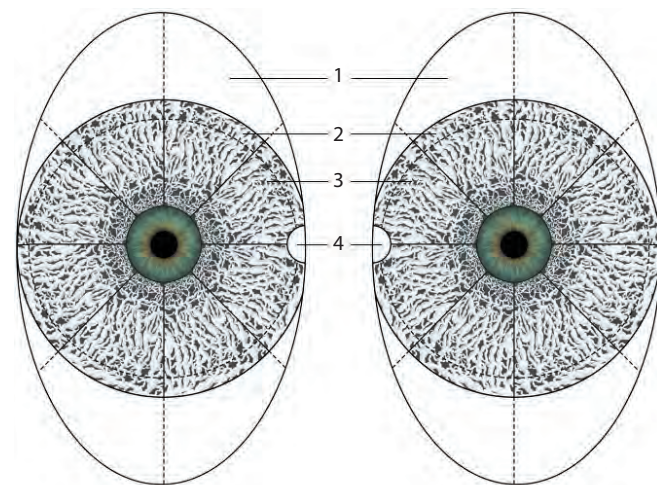
- во внутреннем (4 глаза), в наружном (4 глаза), нижнем (2 глаза) и верхнем (5 глаз) квадрантах;
- в области лимба (3 глаза);
- на конъюнктиве: бульбарной (5 глаз); сводов (5 глаз), века (1 глаз);
- в области слезного мясца (1 глаз).

На основании схемы лимфатических сосудов бульбарной конъюнктивы (см. рис. 1) была доработана схема конъюнктивальной поверхности (см. рис. 2) и создана картограмма конъюнктивальной поверхности с учетом строения лимфатических сосудов бульбар-

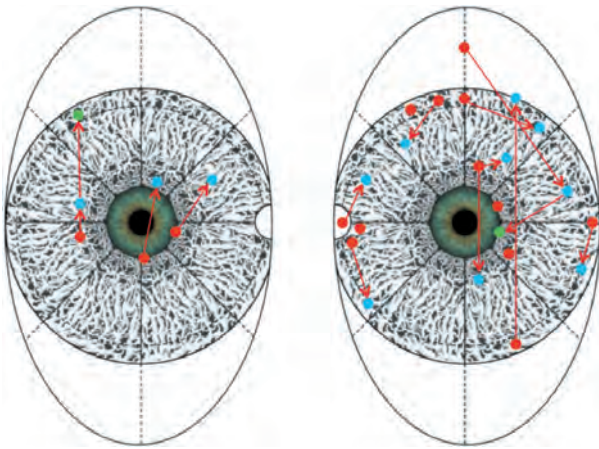


**Рис. 2.** Условное деление конъюнктивальной поверхности глаза человека на сегменты: верхне-внутренний (пространство между лучами 1 и 3), верхне-наружный (между 3 и 5), нижне-наружный (между 5 и 7), нижне-внутренний (между 7 и 1), верхний (между 2 и 4), наружный (между 4 и 6), нижний (между 6 и 8), внутренний (между 8 и 2); с – область слезного мясца, р – роговица, л – лимб, св – линия, обозначающая область конъюнктивальных сводов; - - - условное обозначение области полулунной складки. Пространство, ограниченное сводами, – бульбарная конъюнктива, сверху и снизу от линий, обозначающих своды, – конъюнктива век (верхнего и нижнего соответственно)  
**Fig. 2.** Conventional division of the human conjunctival surface by segments: upper inner (space between radii 1 and 3), upper outer (between 3 and 5), lower outer (between 5 and 7), lower inner (between 7 and 1), upper (between 2 and 4), outer (between 4 and 6), lower (between 6 and 8), inner (between 8 and 2); c – area of the lacrimal caruncle, p – cornea, l – limb, sv – line denoting the conjunctival fornix area; - - - designation of the plica semilunaris. Space bound by fornices, – bulbar conjunctiva, atop and below the lines denoting fornices, – eyelid conjunctiva (of the upper and lower eyelids, respectively)

ной конъюнктивы, представленная на рис. 3. На этой картограмме выделены зоны конъюнктивы сводов, тарзальной и бульбарной конъюнктивы, слезного мясца, причем на область, обозначенную как бульбарная конъюнктива и конъюнктива сводов, наложена схема лимфатических сосудов конъюнктивы, представленная на рис. 1. Опухоли (как первичные, так и рецидивные) глаз каждого исследуемого больного были графически обозначены на вышеописанной картограмме.



**Рис. 3.** Картограмма конъюнктивальной поверхности: 1 – тарзальная конъюнктива, 2 – конъюнктива свода, 3 – бульбарная конъюнктива, 4 – слезное мяско  
**Fig. 3.** Interpretive map of the conjunctival surface: 1 – tarsal conjunctiva, 2 – fornix conjunctiva, 3 – bulbar conjunctiva, 4 – lacrimal caruncle



**Рис. 4.** Схема локализации первичных опухолей, их рецидивов и отсевов: красным цветом обозначена локализация первичных и рецидивных опухолей, синим и зеленым цветами — локализация отсевов. Красными стрелками даны направления развития отсевов

**Fig. 4.** Diagram of primary tumors' localization, their recurrences and seeding: localization of primary and recurrent tumors is shown in red, seeding localization is shown in blue and green. Red arrows show the direction of seeding

### Результаты и обсуждение

На схеме, представленной на рис. 4, локализация первичных и рецидивных опухолей обозначена красным цветом, а локализация отсевов — синим и зеленым цветами.

В итоге, развитие рецидивов было зафиксировано только у 4 из 15 пациентов. Отсевы чаще локализовались на смежных либо отдаленных от локализации

первичного очага участках. Это может быть связано с особенностями строения лимфатической системы конъюнктивы. Так, были выявлены следующие случаи локализации первичных опухолей:

- в области лимфатического круга Тейхмана: 1 рецидив опухоли и 1 отсев опухоли;
- в области радиальных лимфатических сосудов: 1 отсев в области крупных сосудов;
- в области перикорнеального лимфатического кольца отсевы развивались в зоне тех же лимфатических коллекторов, а затем в зоне крупных сосудов: 2 случая отсева и 1 случай рецидива опухоли;
- в зоне крупных лимфатических сосудов: 7 случаев; отсевы наблюдались в области тех же лимфатических коллекторов (5 случаев), рецидив опухоли зарегистрирован у 2 больных;
- на тарзальной конъюнктиве (1 случай) отсевы наблюдали сначала в области крупных лимфатических сосудов, затем в зоне лимфатического круга Тейхмана;
- области слезного мяса: 1 случай отсева в зоне крупных лимфатических коллекторов.

### Заключение

В трети наблюдаемых случаев первичные опухоли локализовались в зоне крупных лимфатических сосудов (у 5 больных из 15 обследованных), причем во всех случаях отсевы появлялись в зоне тех же лимфатических коллекторов, но на расстоянии от места первичного очага. Это подтверждает возможность локального метастазирования по лимфатическим путям конъюнктивы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Вит В.В. Строение зрительной системы человека: учебное пособие. Одесса: Астропринт, 2010. С. 94—109. [Vit V.V. Anatomy of human visual system. Odessa: Astroprint, 2010. P. 94—109. (In Russ.)].
- Shields C.L., Fasiuddin A.F., Mashayekhi A., Shields J.A. Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. Arch Ophthalmol 2004;122(2):167—75. DOI: 10.1001/archophth.122.2.167 PMID: 14769591
- Choi J., Kim M., Park H.S., Lee S.Y. Clinical follow-up of conjunctival malignant melanoma. Korean J Ophthalmol 2005;19(2):91—5. DOI: 10.3341/kjo.2005.19.2.91 PMID: 15988922
- Kovacević D., Lukanović-Primc K., Markusić V., Ledić D. Conjunctival amelanotic melanoma — a case report. Coll Antropol 2011;35(2):295—7. PMID: 22220456
- Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. Cancer Control 2004;11(5):310—6. PMID: 15377990
- Zembowicz A., Mandal R.V., Choopong P. Melanocytic lesions of the conjunctiva. Arch Pathol Lab Med 2010 Dec;134(12):1785—92. DOI: 10.1043/2009-0522-RAR.1 PMID: 21128776
- Lommatzsch P.K., Werschnik C. [Malignant conjunctival melanoma. Clinical review with recommendations for diagnosis, therapy and follow-up]. [Article in German] Klin Monbl Augenheilkd 2002;219(10):710—21. DOI: 10.1055/s-2002-35693 PMID: 12447715
- Saornil M.A., Becerra E., Méndez M.C., Blanco G. [Conjunctival tumors]. [Article in Spanish] Arch Soc Esp Oftalmol 2009; 84(1):7—22. PMID: 19173134
- Энциклопедия клинической онкологии: Рук-во для практикующих врачей / М.И. Давыдов, Г.Л. Вышковский и др.; под общей ред. М.И. Давыдова, 2004;11(5):310—6. PMID: 15377990
- Г.Л. Вышковского. М.: РЛС-2005, 2004. (Сер. Регистр лекарственных средств России). [Encyclopedia of clinical oncology: Guidelines for doctors. Eds. M.I. Davydov, G.L. Vyshkovsky. Moscow: RLS-2005, 2004. (Registry of medicinal products of Russia series.) (In Russ.)].
- Harooni H., Schoenfield L.R., Singh A.D. Current appraisal of conjunctival melanocytic tumors: classification and treatment. Future Oncol 2011;7(3):435—46. DOI: 10.2217/fon.11.12 PMID: 21417906
- Triay E., Bergman L., Nilsson B. et al. Time trends in the incidence of conjunctival melanoma in Sweden. Br J Ophthalmol 2009;93(11):1524—8. DOI: 10.1136/bjo.2009.157933 PMID: 19628487
- Kim H.J., McCormick S.A., Nath S. et al. Melanocytic nevi of the tarsal conjunctiva: clinicopathologic case series with review of literature. Ophthalmol Plast Reconstr Surg 2010;26(6):438—42.



- DOI: 10.1097/IOP.0b013e3181d18a64  
PMID: 20683369
13. Shields C.L., Demirci H., Karatza E., Shields J.A. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology* 2004;111(9):1747–54.  
DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.02.013  
PMID: 15350332
14. Anastassiou G., Heiligenhaus A., Bechrakis N. et al. Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):163–7.  
PMID: 11815341
15. Yousef Y.A., Finger P.T. Predictive value of the seventh edition American Joint Committee on Cancer staging system for conjunctival melanoma. *Arch Ophthalmol* 2012;130(5):599–606.  
DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.2566  
PMID: 22652846
16. Zimmermann P., Dietrich T., Bock F. et al. Tumour-associated lymphangiogenesis in conjunctival malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(11):1529–34.  
DOI: 10.1136/bjo.2008.147355  
PMID: 19628489
17. Shields C.L. Conjunctival melanoma. *Br J Ophthalmol* 2002;2(86):127.  
PMID: 11815331
18. Tuomaala S., Kivelä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology* 2004;111(4):816–21.  
DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.11.001  
PMID: 15051218
19. Tuomaala S., Eskelin S., Tarkkanen A., Kivelä T. Population-based assessment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in whites. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(11):3399–408. PMID: 12407149
20. Bock F., Regenfuss B., Cursiefen C. [Anti-angiogenic therapy at the ocular surface: when, what and why?]. [Article in German] *Ophthalmologe* 2011;108(3):230–6.  
DOI: 10.1007/s00347-010-2262-0  
PMID: 21271256
21. Heindl L.M., Hofmann-Rummelt C., Adler W. Tumor-associated lymphangiogenesis in the development of conjunctival melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(10):7074–83.  
DOI: 10.1167/iovs.11-7902  
PMID: 21849428
22. Heindl L.M., Hofmann-Rummelt C., Adler W. Prognostic significance of tumor-associated lymphangiogenesis in malignant melanomas of the conjunctiva. *Ophthalmology* 2011;118(12):2351–60.  
DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.05.025  
PMID: 21835473
23. Singh D. Conjunctival lymphatic system. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(4):632–3.  
PMID: 12686215
24. Singh D., Shankar R., Singh K. et al. The conjunctival lymphatic system. *Ann Ophthalmol* 2003;35(2):99–104.
25. Петров С.Ю. Лимфатическая система глаза. Глаукома 2011;3:58–62. [Petrov S.Yu. Lymphatic system of the eye. *Glaukoma = Glaucoma* 2011;3:58–62. (In Russ.)].
26. Шмырева В.Ф. Лимфатическая система переднего глазного яблока, методы исследования и клиническое значение. Методические рекомендации. М.: РАМН, 1986. [Shmyreva V.F. Lymphatic system of the anterior eye globe: Methods of study and clinical significance. Guidelines. Moscow: RAMN, 1986. (In Russ.)].
27. Шмырева В.Ф. Лимфообращение переднего сегмента глаза при первичной глаукоме. Вестн. офтальмологии 1986;4:8–12. [Shmyreva V.F. Lymph circulation in the anterior eye segment with underlying primary glaucoma. *Vestnik oftalmologii = Annals of Ophthalmology* 1986;4:8–12. (In Russ.)].
28. Teichmann L. Das Saugadersystem. Leipzig, 1861.



# Оценка возможностей ультразвукового исследования в режимах эластометрии и эластографии в диагностике субклинических регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта

Ю.В. Алымов

Кафедра онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России; Россия, 125993 Москва, Баррикадная, 2/1

Контакты: Юрий Владимирович Алымов allmedperevod@gmail.com

**Цель исследования** — оценка возможностей ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике субклинических регионарных метастазов плоскоклеточного рака полости рта.

**Введение.** Стандартизованные показатели заболеваемости раком полости рта в 2015 г. в Российской Федерации составили 3,86 случая на 100 тыс. населения, при этом отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости со среднегодовым темпом прироста, равным 1,88 %. Злокачественные опухоли области головы и шеи характеризуются высокой (40–80 %) частотой метастазирования в регионарные лимфатические узлы. При этом состояние лимфатических узлов шеи не только влияет на тактику лечения больных с опухолями головы и шеи, но и является наиболее значимым прогностическим фактором. Оценка путей регионарного лимфатического оттока при раке слизистой оболочки полости рта играет важную роль не только в определении прогноза заболевания, но и выборе тактики лечения.

Одним из основных инструментальных методов оценки состояния регионарных лимфатических узлов при раке полости рта является ультразвуковой метод исследования (УЗИ). Однако эффективность УЗИ в В-режиме и режимах эластографии и эластометрии в диагностике скрытых регионарных метастазов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта не изучена. Отсутствуют данные о пороговых величинах эластометрии, а также не уточнены эластографические параметры диагностики скрытых метастазов.

**Материалы и методы.** В исследование включались первичные больные раком слизистой оболочки полости рта в стадии cT1–3N0M0. Диагноз плоскоклеточного рака был морфологически верифицирован. На первом этапе (амбулаторном) до включения в исследование выполнялась пальпация зон регионарного метастазирования, которая дополнялась УЗИ в В-режиме. При выявлении подозрения (на основании данных УЗИ) на метастаз в лимфатическом узле проводилась пункция последнего. При положительном результате пункции пациент не включался в исследование. Затем в рамках клинического испытания было выполнено исследование 102 (82,3 %) пациентам в В-режиме и 22 (17,7 %) пациентам с использованием новых методик — эластометрии и эластографии. Результаты УЗИ сопоставлялись с данными гистологического исследования удаленной клетчатки шеи. Производился расчет информативности УЗИ в В-режиме и в режимах эластометрии и эластографии.

**Результаты.** УЗИ в В-режиме в диагностике скрытых метастазов характеризовалось чувствительностью (0 %), специфичностью (88,2 %), точностью (80,4 %), эффективностью (44,1 %), прогностической ценностью положительного (0 %) и отрицательного (90,1 %) результата. Чувствительность метода УЗИ с использованием эластографии по выявлению субклинических метастазов составила 83,3 %, специфичность — 100 %, точность — 95,5 %, эффективность — 91,7 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов — 100 и 94,1 % соответственно. Критической точкой для выявления субклинического метастазирования при проведении эластографии явилась величина показателя в 2,42 м/с, чувствительность в которой составила 83,3 % при специфичности 87,5 %. Точность методики равнялась 86,4 %, а эффективность — 85,4 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 71,4 и 93,3 % соответственно.

**Выводы.** УЗИ в В-режиме недостаточно эффективно для диагностики скрытых регионарных метастазов плоскоклеточного рака полости рта. Применение методик эластографии и эластометрии позволяет увеличить точность УЗИ в диагностике субклинических метастазов плоскоклеточного рака полости рта в лимфатических узлах шеи с 80 до 86–95,5 %, а эффективность — в 2 раза (с 44 до 85–92 %).

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак, слизистая оболочка, полость рта, субклинические регионарные метастазы, ультразвуковое исследование, В-режим, эластометрия, эластография

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-31-41

Evaluation of capability of ultrasound with elastometry and elastography for diagnosis of subclinical regional metastases of cancer of the oral mucosa

Yu. V. Alymov

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

**Objective.** Evaluation of ultrasound capabilities for diagnosis of subclinical regional metastases of squamous cell carcinoma of the oral mucosa.

**Introduction.** Incidence of oral cancer in Russia is 3.86 per 100,000 population, and it's increasing with the mean annual rate of 1.88 %. Head and neck cancer is characterized by high risk of metastases in regional lymph nodes which varies from 40 to 80 %. Lymph nodes status affects the treatment plan and appears to be the main predictive factor. Therefore, evaluation of the pathways of regional lymphatic outflow in oral mucosa cancer is of prime importance for disease prognosis and treatment selection.

Ultrasound investigation (USI) is one of the main instrumental methods of regional lymph node investigation in oral mucosa cancer patients. Nevertheless, effectiveness of B-mode USI, elastometry and elastography for diagnosis of occult metastases of squamous cell carcinoma of the oral mucosa has not been investigated. There is no consensus on the threshold values of S-wave velocity and elastographic parameters in diagnosis of occult metastases.

**Materials and methods.** Patients with oral mucosa squamous cell carcinoma (stage cT1–3N0M0) were included in the study. All patients had morphologically verified diagnosis. At the first stage (outpatient) before inclusion into the study, all patients were evaluated by palpation and B-mode USI. If during USI metastases were suspected, FNAB was performed. Patients with cytologically confirmed metastases were not eligible for the study.

During the clinical trial, 102 (82.3 %) patients underwent B-mode USI, and 22 (17.7 %) patients underwent USI with elastometry and elastography. USI results were compared with results of histological examination of cervical lymph nodes. Statistical evaluation of USI in different modes was performed.

**Results.** B-mode USI was characterized by 88.2 % specificity, 0 % sensitivity, 80.4 % accuracy, and 44.1 % efficacy. Positive predictive value (PPV) was estimated as 0 %, and negative predictive value (NPV) as 90.1 %. USI with elastography was characterized by 100 % specificity, 83.3 % sensitivity, 95.5 % accuracy, and 91.7 % efficacy. PPV was estimated as 100 %, and NPV as 94.1 %. Threshold value of elastometry for diagnosis of occult metastases was 2.42 m/s with 83.3 sensitivity, and 87.5 % specificity. Method was characterized by 86.4 % accuracy, 85.4 efficacy, 71.4 % PPV and 93.3 % NPV.

**Conclusion.** B-mode USI is characterized by low capability for diagnosis of subclinical regional metastases of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Elastometry and elastography offer a possibility to increase USI accuracy for diagnosis of subclinical regional metastases from 80 % to 86–95.5 % and efficacy from 44 % to 85–92 %.

**Key words:** squamous cell carcinoma, mucosal lining, oral cavity, subclinical regional metastases, ultrasound investigation, B-mode, elastometry, elastography

## Введение

Стандартизованные показатели заболеваемости раком полости рта в 2015 г. в Российской Федерации составила 3,86 случая на 100 тыс. населения, при этом отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости со среднегодовым темпом прироста равным 1,88 % [1]. В 97 % случаев злокачественные опухоли слизистой оболочки полости рта представлены плоскоклеточным раком, реже аденокарциномами и саркомами [2].

Злокачественные опухоли области головы и шеи характеризуются высокой частотой метастазирования в регионарные лимфатические узлы, которая варьирует от 40 до 80 % [2]. При этом состояние лимфатических узлов шеи не только влияет на тактику лечения больных с опухолями головы и шеи, но и является наиболее значимым прогностическим фактором [3]. При реализованных регионарных метастазах рака слизистой оболочки полости рта отмечается двукратное снижение пятилетней выживаемости [4, 5].

Таким образом, оценка путей регионарного лимфатического оттока при раке слизистой оболочки полости рта играет важную роль не только в определении прогноза заболевания, но и в выборе тактики лечения.

Одним из основных инструментальных методов оценки состояния регионарных лимфатических узлов при раке полости рта является ультразвуковой метод исследования (УЗИ) ввиду его общедоступности, без-

опасности, отсутствия больших экономических и временных затрат, а также высокой точности. При этом чувствительность УЗИ в В-режиме в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов шеи при злокачественных опухолях головы и шеи колеблется от 71 до 98 %, а специфичность — от 46,6 до 97,5 % [6–14]. Точность ультразвуковой методики в диагностике метастазов в лимфатических узлах возросла после внедрения в практику таких методик, как эластометрия и эластография.

Эластография представляет собой метод дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформаций, получаемых с помощью ультразвуковых диагностических сканеров или магниторезонансных томографов, а эластометрия — это метод измерения численного значения скорости распространения поперечной волны в ткани (количественный анализ жесткостных свойств тканей). Информативность указанных методик обусловлена тем, что большинство злокачественных образований, как правило, имеет более жесткую структуру, чем окружающие ткани и доброкачественные опухоли.

Эластометрия с оценкой скорости распространения поперечной волны нашла широкое применение в диагностике заболеваний печени, включая цирроз, доброкачественные и злокачественные опухоли [15–17], новообразования молочной [18] и предстательной [19] желез. И тем не менее на сегодняшний день эф-

фективность данной методики в оценке состояния лимфатических узлов шеи практически не изучена. Так, к концу 2011 г. в научной медицинской литературе было опубликовано лишь 4 исследования ценности эластометрии и эластографии в диагностике регионарных метастазов при злокачественных опухолях головы и шеи, при этом точность исследования варьировала от 83 до 98,2 %, а специфичность — от 53,4 до 100 % [10–12, 20]. Кроме того, нет данных об эффективности УЗИ в режимах эластометрии и эластографии в диагностике субклинических метастазов в лимфатических узлах шеи и не вызывает сомнений то, что необходимы дополнительные исследования для установления пороговых величин скорости распространения ультразвуковой волны в ткани лимфатического узла, а также уточнение эластографических параметров для диагностики субклинических метастазов, что и послужило причиной к проведению представленного исследования.

### Материалы и методы

**Критерии включения и исключения пациентов в исследование.** В исследование включались первичные больные раком слизистой оболочки полости рта в стадии cT1–3N0M0, которые на момент включения в исследование не получали лечения за пределами ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. Диагноз был подтвержден на основании результатов цитологического или гистологического исследования пунктата или биоптата первичной опухоли. По данным обследования (пальпация, УЗИ шеи, пункция при подозрении на наличие опухолевого поражения лимфатических узлов), у пациентов не обнаружено поражения регионарных лимфатических узлов до момента проведения хирургического этапа лечения, включавшего удаление первичной опухоли и шейную лимфодиссекцию.

Критериями не включения являлись: cT4 индекс заболевания; наличие поражения лимфатических узлов шеи (N+), подтвержденное результатами цитологического исследования; наличие отдаленных метастазов (M+), первично-множественных злокачественных опухолей головы и шеи; проведенное лечение по поводу рака слизистой оболочки полости рта за пределами ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

**Общая характеристика пациентов.** В исследование с 2009 г. по сентябрь 2016 г. было включено 124 пациента с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в стадии cT1–3N0M0. Когорта больных состояла из 2 групп: архивной, которая включала в себя 68 пациентов, наблю-

давшихся и получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, и проспективной из 56 больных, из которых наблюдался и находился на лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 41 пациент, а в МНИОИ им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России — 15 пациентов. В исследование включены 67 (54 %) мужчин и 57 (46 %) женщин. Возраст пациентов варьировал от 23 до 80 лет (средний возраст —  $56,0 \pm 12,2$  года, медиана — 57 лет).

У пациентов относительно локализации и распространенности первичной опухоли (табл. 1) чаще всего отмечалось поражение слизистой оболочки языка ( $n = 72$ , или 58,0 %) и дна полости рта ( $n = 29$ , или 23,4 %). Распространенность первичной опухоли в большинстве случаев соответствовала индексу cT1 ( $n = 42$ , или 33,0 %) и cT2 ( $n = 63$ , или 50,0 %).

**Методика ультразвукового исследования.** Использовались датчики с частотами сканирования 4,0–7,5 и 9–13,0 МГц. Исследование состояния лимфатических узлов проводилось в В-режиме и режиме эластометрии и эластографии.

В В-режиме оценивали состояние акцессорной, надключичной, подчелюстной, подбородочной зоны; верхней, средней и нижней трети шеи вдоль магистральных сосудов; паратрахеальной зоны, а также области бокового треугольника шеи. Неизменными, как правило, считались лимфатические узлы продолговатой формы («плоские») с гипоехогенным ободком, однородной эхоструктурой и отсутствием сосудов или наличием единичных сосудов в области ворот. В качестве признаков возможного метастатического поражения лимфатических узлов рассматривались округлая форма узла, неоднородная эхоструктура, выраженная васкуляризация с распределением кровотока в основном по периферии лимфатического узла.

В группе проспективного набора пациентов проводилось УЗИ с использованием эластометрии и эластографии наиболее крупных лимфатических узлов в случаях отсутствия признаков метастатического поражения и наиболее подозрительного узла при предположении о наличии регионарных метастазов.

Затем с помощью программы обработки изображений ImageJ выполнялась цифровая обработка изображения в целях оценки степени жесткости лимфатических узлов (табл. 2).

Мягкий и относительно мягкий лимфатические узлы рассматривались как потенциально неизмененные, а относительно жесткий — как потенциально пораженный опухолью.

В режиме эластографии (рис. 1 а, в, д) более плотные зоны лимфатического узла окрашены в желтый и красный цвета, в то время как более мягкие зоны зе-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации и распространенности первичной опухоли стадии T1–T3

Table 1. Patient distribution by stage T1–T3 primary tumor localization and advancement

| Локализация опухоли<br>Tumor localization  |                          | Число больных, абс. (%)<br>Number of patients, total (%) |                            |                            |                                  |
|--------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
|                                            |                          | cT1, n = 41<br>cT1, n = 41                               | cT2, n = 62<br>cT2, n = 62 | cT3, n = 21<br>cT3, n = 21 | Всего, n = 124<br>Total, n = 124 |
| Язык<br>Tongue                             |                          | 23 (56,1)                                                | 40 (64,6)                  | 9 (43)                     | 72 (58,0)                        |
| Дно полости рта<br>Mouth floor             |                          | 9 (22,0)                                                 | 16 (25,8)                  | 4 (19)                     | 29 (23,4)                        |
| Альвеолярный отросток:<br>Alveolar process |                          |                                                          |                            |                            |                                  |
| нижней челюсти<br>mandibula                |                          | 5 (12,2)                                                 | 3 (4,8)                    | 4 (19)                     | 12 (9,7)                         |
| верхней челюсти<br>maxilla                 |                          | 1 (2,4)                                                  | —                          | —                          | 1 (0,8)                          |
| Щека<br>Cheek                              |                          | 3 (7,3)                                                  | 3 (4,8)                    | 4 (19)                     | 10 (8,1)                         |
| Сторона поражения<br>Affected side         | левая<br>left            | 26 (63,4)                                                | 30 (48,4)                  | 5 (23,8)                   | 61 (49,2)                        |
|                                            | правая<br>right          | 13 (31,7)                                                | 28 (45,2)                  | 13 (61,9)                  | 54 (43,5)                        |
|                                            | с 2 сторон<br>both sides | 2 (4,9)                                                  | 4 (6,4)                    | 3 (14,3)                   | 9 (7,3)                          |

Таблица 2. Система оценки результатов эластографии лимфатических узлов шеи (адаптировано из [12])

Table 2. System of evaluation of results of neck lymph nodes elastography (adapted from [12])

| Эластогра-<br>фический<br>показатель<br>Elastography<br>measurement | Лимфатический узел при эластографии<br>Lymph node in elastography     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | Интерпретация<br>показателя ES<br>Interpretation of ES<br>measurement | Внешний вид<br>Appearance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ES1                                                                 | Мягкий<br>Soft                                                        | Преобладание фиолетового, зеленого или желтого цвета, при этом красный цвет занимает не более 10 % площади лимфатического узла. По жесткости лимфатический узел не отличается от мягких тканей<br>Prevalence of violet, green or yellow colors; red color occupies 10 % of the lymph node area or less. Lymph node's stiffness doesn't differ from soft tissue                                                         |
| ES2                                                                 | Умеренно мягкий<br>Moderately soft                                    | Преобладание желтого или зеленого цвета, площадь красных зон — от 10 до 50 %. По жесткости лимфатический узел несколько отличается от прилежащих тканей, в связи с чем отмечается нечеткая граница между ними<br>Prevalence of yellow or green colors, red areas occupy 10–50 % of the lymph node area. Lymph node's stiffness differs somewhat from neighboring tissue, which gives an indistinct border between them |
| ES3                                                                 | Умеренно жесткий<br>Moderately stiff                                  | Преобладание красного цвета, площадь желтых и зеленых зон — от 10 до 50 %. По жесткости лимфатический узел несколько отличается от прилежащих тканей, в связи с чем отмечается нечеткая граница между ними<br>Prevalence of red color, area of yellow and green colors is 10–50%. Lymph node's stiffness differs somewhat from neighboring tissue, which gives an indistinct border between them                       |
| ES4                                                                 | Жесткий<br>Stiff                                                      | Преобладание красного цвета, площадь желтых и зеленых зон не более 10 %. Лимфатический узел имеет четкую границу<br>Prevalence of red color, yellow and green occupy 10 % of the lymph node area or less. Lymph node has a distinct border                                                                                                                                                                             |



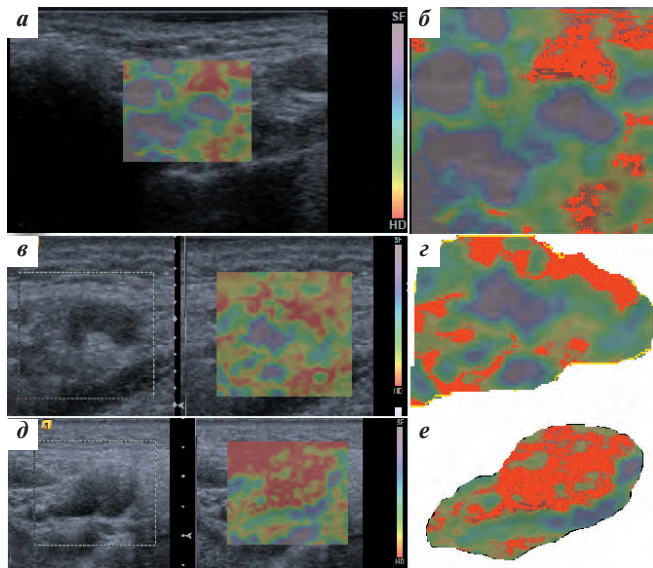


Рис. 1. Оценка лимфатического узла с помощью ультразвукового исследования в режиме эластографии в программе ImageJ (пояснения в тексте)

Fig. 1. Evaluation of a lymph node with ultrasound investigation with elastography in ImageJ software (see text)

ленного и фиолетового цветов. Цифровая обработка в программе ImageJ (рис. 1 б, г, е) позволяет установить площади лимфатического узла и красных зон, измеренные в пикселях, и вычислить процентное отношение красных зон к площади лимфатического узла. Так, в 1-м случае (рис. 1 а и б) общая площадь ткани лимфатического узла составила 13965 пикс, а площадь красных зон — 1393 пикс, отношение красных зон к общей площади лимфатического узла — 9,97 %, что по критериям соответствует эластографическому показателю ES1. В 2-м случае (рис. 1 в и г) общая площадь лимфатического узла равнялась 11 771 пикс, в то время как площадь красных зон — 2359 пикс. Отношение площади красных зон к площади лимфатического узла составило 20,04 %, что соответствует ES2. В 3-м случае (рис. 1 д и е) эти показатели были 19151 и 11082 пикс соответственно, а отношение красных зон к площади лимфатического узла — 57,86 %, что соответствует ES3.

**Морфологическая верификация.** При выявлении (по данным УЗИ) регионарных лимфатических узлов, подозрительных на наличие метастазов, производилась пункция последних с цитологическим исследованием по общепринятой методике. Ни в одном случае цитологического подтверждения метастатического поражения лимфатических узлов шеи получено не было. После обследования всем пациентам было проведено хирургическое лечение, включавшее в себя удаление первичной опухоли ( $n = 124$ ) и операцию на лимфатических узлах шеи — фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи в архивной группе ( $n = 68$ ) или расширенная супраомохиоидальная шейная лимфодиссекция в группе проспективного набора ( $n = 56$ ). Удаленный препарат

подвергался патоморфологическому исследованию по общепринятой методике, в том числе оценивалось наличие или отсутствие скрытого метастатического поражения лимфатических узлов шеи. Данные УЗИ сопоставляли с результатами патоморфологического исследования удаленных тканей.

**Статистическая обработка результатов.** Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерных программ Microsoft Excel (электронные таблицы), Statistica for Windows v. 10 Ru и SPSS v. 13.0 for Windows.

Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Использовали результаты корреляционного, одно- и многофакторного регрессионного анализа.

Информативность УЗИ оценивали по формулам:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100 \%,$$

где чувствительность — это вероятность положительного результата у больного, характеризующая способность метода выявлять болезнь в тех случаях, когда она действительно имеется, а ИП и ЛО — истинно положительные и ложноотрицательные данные;

$$\text{специфичность} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100 \%,$$

где специфичность — это вероятность отрицательного результата у здорового человека, характеризующая способность метода выявлять отсутствие болезни в тех случаях, когда ее действительно нет, а ИО и ЛП — истинно отрицательные и ложноположительные данные;

$$\text{точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100 \%,$$

где точность — доля правильных результатов теста;

$$\text{эффективность} = (\text{чувствительность} + \text{специфичность}) / 2;$$

где эффективность — параметр, характеризующий возможность методики одновременно правильно определять позитивные пробы как позитивные, а негативные пробы — как негативные;

$$\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100 \%,$$

где прогностическая ценность положительного результата — это доля пациентов с положительным результатом диагностического теста, которые имеют заболевание;

$$\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100 \%,$$

где прогностическая ценность отрицательного результата — доля пациентов с отрицательным результатом теста, которые не имеют заболевания.

## Результаты

### Патоморфологическое исследование

Во всех случаях ( $n = 124$ ) результаты патоморфологического исследования подтвердили гистологическую принадлежность опухоли слизистой оболочки полости рта к плоскоклеточному раку. Среднее количество исследованных лимфатических узлов составило  $14,4 \pm 7,1$  (от 4 до 45, медиана — 12). Субклинические метастазы в лимфатических узлах шеи были выявлены у 15 пациентов (11,8 %).

Следует отметить, что у 2/3 (66,7 %) пациентов ( $n = 10$  из 15) было выявлено поражение 1 лимфатического узла (pN1), значительно реже было отмечено поражение 2 лимфатических узлов — 33,3 % случаев ( $n = 5$ ). Распределение субклинических регионарных метастазов по уровням лимфатических узлов шеи представлено в табл. 3. В подавляющем большинстве случаев (93,3 %,  $n = 14$ ) скрытые метастазы локализовались в лимфатических узлах I-го порядка (I—II уровень), а в IV и V уровне лимфатических узлов шеи они не были отмечены.

### Результаты ультразвукового исследования

В целях определения эффективности УЗИ в диагностике регионарных субклинических метастазов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости

рта стадии cT1—3N0M0 было выполнено УЗИ лимфатических узлов и мягких тканей шеи 124 больным, из них 102 (82,3 %) пациентам — в В-режиме и 22 (17,7 %) с использованием новых методик — эластометрии и эластографии. По данным УЗИ подозрение на регионарные скрытые метастазы было диагностировано у 13,4 % ( $n = 17$ ).

### Эффективность ультразвукового исследования в В-режиме

В группе больных, которым УЗИ было выполнено в В-режиме ( $n = 102$ ), подозрение на наличие субклинических метастазов наблюдалось в 11 (10,8 %) случаях. По результатам сопоставления данных УЗИ в В-режиме и гистологического исследования клетчатки шеи (табл. 4) гипердиагностика (ложноположительный результат) отмечена всего в 11 (10,8 %) случаях, когда был поставлен диагноз «подозрение на метастаз», не подтвердившийся при гистологическом исследовании, а ложноотрицательный результат (пропустили метастаз) — в 9 (8,8 %) случаях, когда вместо метастаза была диагностирована гиперплазия или обычные лимфатические узлы. Таким образом, из 9 метастазов, обнаруженных при гистологическом исследовании, ни один случай не был заподозрен при УЗИ в В-режиме (ИП результаты), 7 — расценены как гиперплазия, 2 — не были выявлены при УЗИ. Ошибочный диагноз поставлен 20 (19,6 %) пациентам.

На основании полученных результатов был произведен расчет параметров, отражающих информатив-

**Таблица 3.** Частота скрытого метастазирования рака слизистой оболочки полости рта в группе селективной и стандартной шейной лимфо-диссекции во всей выборке пациентов с учетом уровней лимфатических узлов шеи

**Table 3.** Rate of occult metastases of oral mucosa cancer in the group of selective and standard neck dissection for the whole patient sample taking into account level of the neck lymph nodes

| Характеристика лимфатических узлов<br>Lymph node characteristics                                                                                                    |        | Всего пациентов, абс. (%),<br>$n = 124$<br>Number of patients, total (%),<br>$n = 124$ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Среднее количество исследованных лимфатических узлов, $M \pm StDev$<br>Mean number of investigated lymph nodes, $M \pm StDev$                                       |        | $14,4 \pm 7,1$                                                                         |
| Пациенты с субклиническими регионарными метастазами (по данным гистологии) (pN+)<br>Patients with subclinical regional metastases (histological confirmation) (pN+) |        | 15 (12,1)                                                                              |
| Уровень лимфатических узлов, пораженных метастазами<br>Level of metastatic lymph nodes                                                                              | Ia     | 1 (6,7)                                                                                |
|                                                                                                                                                                     | Ib     | 6 (40,0)                                                                               |
|                                                                                                                                                                     | II     | 3 (20,0)                                                                               |
|                                                                                                                                                                     | Ia—Ib  | 3 (20,0)                                                                               |
|                                                                                                                                                                     | Ib—II  | 1 (6,7)                                                                                |
|                                                                                                                                                                     | II—III | 1 (6,7)                                                                                |

**Сокращения:** pN+ — наличие метастаза по данным гистологического исследования;  $M \pm StDev$  — средний показатель  $\pm$  средне-квадратичное отклонение.

**Abbreviations:** pN+ — presence of histologically confirmed metastasis;  $M \pm StDev$  — mean value  $\pm$  standard deviation.

Таблица 4. Сравнительные данные заключения ультразвукового исследования в В-режиме и гистологии, абс. (%)

Table 4. Comparison of data from B-mode ultrasound investigation and histological investigation, total (%)

| Заключение УЗИ<br>USI conclusion                  | Число пациентов<br>Number of patients | ИП<br>TP | ИО<br>TN  | ЛП<br>FP  | ЛО<br>FN |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|----------|-----------|-----------|----------|
| Обычные лимфатические узлы<br>Normal lymph nodes  | 45                                    | —        | 43 (95,6) | —         | 2 (4,4)  |
| Гиперплазия<br>Hyperplasia                        | 46                                    | —        | 39 (84,8) | —         | 7 (15,2) |
| Подозрение на метастаз<br>Suspicion of metastasis | 11                                    | 0 (0,0)  | —         | 11 (100)  | —        |
| Всего<br>Total                                    | 102                                   | 0 (0,0)  | 82 (80,4) | 11 (10,8) | 9 (8,8)  |

**Сокращения:** ИП и ИО — истинно положительный и истинно отрицательный результаты, ЛП и ЛО — ложноположительный и ложноотрицательный результаты, УЗИ — ультразвуковое исследование.

**Abbreviations:** TP and TN stand for true positive and true negative results, FP and FN stand for false positive and false negative results, USI is ultrasound investigation.

ность методики УЗИ в В-режиме в диагностике скрытых метастазов. Чувствительность по выявлению скрытых метастазов составила 0 %, специфичность — 88,2 %, точность — 80,4 %, эффективность — 44,1 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов — 0 и 90,1 % соответственно.

#### Эффективность УЗИ с использованием эластографии и эластографии

В группе больных, которым УЗИ выполнено с использованием эластографии и эластографии ( $n = 22$ ) подозрение на наличие скрытых метастазов встречалось в 5 (22,7 %) случаях (табл. 5). Истинно положительные и истинно отрицательные результаты были зафиксированы в 100 ( $n = 5$ ) и 94,1 % случаев (16 из 17 больных). На основании данных эластографии наблюдался 1 ложноотрицательный результат (5,9 %), когда вместо субклинического метастаза была диагно-

стирована гиперплазия или обычные лимфатические узлы. Случаев гипердиагностики (ложноположительный результат) отмечено не было (0 %). В результате, из 6 субклинических метастазов, обнаруженных при гистологическом исследовании, 5 (83,3 %) случаев были заподозрены при УЗИ в режиме эластографии. Ошибочный диагноз поставлен в 1 (4,5 %) случае.

На основании расчетных данных чувствительность метода УЗИ с использованием эластографии по выявлению субклинических метастазов составила 83,3 %, специфичность — 100 %, точность — 95,5 %, эффективность — 91,7 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов — 100 и 94,1 % соответственно.

Для оценки возможности использования эластографии в целях диагностики субклинических метастазов был проведен статистический анализ полученных

Таблица 5. Сравнительные данные УЗИ в режиме эластографии и гистологии, абс. (%)

Table 5. Comparison of data from ultrasound investigation with elastography and histological investigation, total (%)

| Эластографический показатель<br>и расшифровка<br>Elastography measurement and its interpretation |                                                    | Число пациентов<br>Number of patients | Статус лимфатических узлов по данным гистологи-<br>ческого исследования (pN)<br>Lymph node status according to histological investigation (pN) |          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|                                                                                                  |                                                    |                                       | pN0                                                                                                                                            | pN+      |
| ES1                                                                                              | нормальный лимфатический узел<br>normal lymph node | 10                                    | 9 (90)                                                                                                                                         | 1 (10)   |
| ES2                                                                                              | гиперплазия<br>hyperplasia                         | 7                                     | 7 (100)                                                                                                                                        | —        |
| ES3                                                                                              | метастаз<br>metastasis                             | 5                                     | —                                                                                                                                              | 5 (100)  |
| Всего<br>Total                                                                                   |                                                    | 22                                    | 16 (72,7)                                                                                                                                      | 6 (27,3) |

**Сокращения:** pN0 и pN+ — соответственно отсутствие и наличие метастаза по данным гистологического исследования.

**Abbreviations:** pN0 and pN+ — absence and presence of metastases according to histological investigation, respectively.

**Таблица 6.** Данные эластометрии в лимфатических узлах и прилежащих тканях в зависимости от заключения ультразвукового исследования  
**Table 6.** Elastometry data for lymph nodes and neighboring tissues depending on ultrasound investigation conclusion

| Эластография и ее расшифровка<br>Elastography measurement and its interpretation |                                                    | Число пациентов<br>Number of patients | Эластометрия, м/с, $M \pm StDev$<br>Elastometry, m/s, $M \pm StDev$ |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                  |                                                    |                                       | в лимфатическом узле<br>in lymph node                               | в прилежащих тканях<br>in neighboring tissues |
| Число пациентов<br>Number of patients                                            |                                                    | 22/21                                 | 22                                                                  | 21                                            |
| ES1                                                                              | нормальный лимфатический узел<br>normal lymph node | 10/10                                 | $1,76 \pm 0,42^+$                                                   | $1,65 \pm 0,47$                               |
| ES2                                                                              | гиперплазия<br>hyperplasia                         | 7/6                                   | $2,08 \pm 0,37^+$                                                   | $1,57 \pm 0,52$                               |
| ES3                                                                              | подозрение на метастаз<br>suspicion of metastasis  | 5/5                                   | $2,54 \pm 0,07$                                                     | $1,56 \pm 0,14^*$                             |
| Всего (диапазон значений)<br>Total (range of values)                             |                                                    |                                       | $2,04 \pm 0,46$<br>(1,19–2,61)                                      | $1,60 \pm 0,41^*$<br>(0,94–2,76)              |

\* Достоверные различия по сравнению с показателем в лимфатическом узле,  $p < 0,05$ ;

+ достоверные различия по сравнению с подозрением на метастазы в лимфатические узлы,  $p < 0,05$ ;

**Сокращение:**  $M \pm StDev$  — средний показатель  $\pm$  среднеквадратичное отклонение, м/с.

\* Significant difference compared to the lymph node value,  $p < 0.05$ ;

+ significant difference compared to the suspicion of lymph node metastases,  $p < 0.05$ ;

**Abbreviation:**  $M \pm StDev$  — mean value  $\pm$  standard deviation, m/s.

показателей скорости распространения волны в лимфатическом узле и прилежащих тканях (табл. 6).

Средняя скорость распространения ультразвуковой волны при подозрении на метастаз (2,54 м/с) была достоверно выше, чем в неизмененных (1,76 м/с) лимфатических узлах и с признаками гиперплазии (2,08 м/с) ( $p < 0,05$ ). Аналогичные различия были получены при сравнении скорости распространения ультразвуковой волны в лимфатических узлах, подозрительных в отношении наличия метастаза, и в прилежащих неизмененных тканях (2,04 против 1,60 м/с;  $p < 0,05$ ). Таким образом, метастатически измененные лимфатические узлы характеризовались большей плотностью, чем прилежащие ткани и неизмененные лимфатические узлы.

Результаты эластометрии были сопоставлены с результатами гистологического исследования удаленной клетчатки шеи (табл. 7). При этом эластометрические показатели в метастатически измененных лимфатических узлах оказались существенно выше по сравнению с показателями в неизмененных лимфатических узлах.

Для определения критического значения скорости распространения ультразвуковой волны для выявления скрытого метастазирования нами построена ROC-кривая (рис. 2). Площадь под кривой равнялась 0,802 при  $p = 0,033$ . Критической точкой явилась величина показателя 2,42 м/с, чувствительность в которой составила 83,3 % при специфичности 87,5 %. Точность методики была равна 86,4 %, а эффективность — 85,4 %. Прогностическая ценность положительного

**Таблица 7.** Сопоставительные данные ультразвукового исследования лимфатических узлов в режиме эластометрии и гистологического заключения

**Table 7.** Comparison between ultrasound investigation with elastometry and histological conclusion

| Гистологический статус лимфатических узлов (pN)<br>Lymph node histological status (pN) | Число пациентов<br>Number of patients | Эластометрия, м/с, $M \pm StDev$<br>Elastometry, m/s, $M \pm StDev$ |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| pN0                                                                                    | 16                                    | $1,92 \pm 0,41$                                                     |
| pN+                                                                                    | 6                                     | $2,35 \pm 0,43^*$                                                   |

\* Достоверные различия по сравнению с pN0,  $p < 0,05$ .

**Сокращения:** pN — статус лимфатических узлов по данным гистологического исследования; pN0 и pN+ — соответственно отсутствие и наличие метастаза по данным гистологического исследования;  $M \pm StDev$  — средний показатель  $\pm$  среднеквадратичное отклонение.

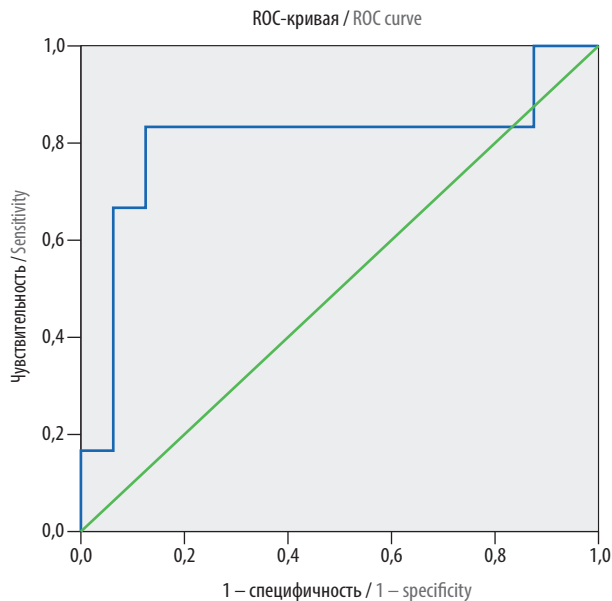
\* Significant difference compared to pN0,  $p < 0.05$ .

**Abbreviations:** pN — lymph node status according to histological investigation; pN0 and pN+ — absence and presence of metastases according to histological investigation, respectively;  $M \pm StDev$  — mean value  $\pm$  standard deviation.

и отрицательного результатов составила 71,4 и 93,3 % соответственно.

Частота скрытого метастазирования при величине показателя менее 2,42 м/с равнялась 7,1 %, а при 2,42 м/с и более увеличивалась практически в 9 раз — до 62,5 % (5 из 8) (различия достоверны,  $p = 0,011$ ) (табл. 8).





**Рис. 2.** ROC-кривая по оценке критического значения скорости распространения ультразвуковой волны в лимфатическом узле для выявления скрытого регионарного метастазирования

**Fig. 2.** ROC curve for critical value of ultrasound wave velocity in lymph node for diagnosis of occult regional metastases

**Таблица 8.** Частота субклинических метастазов в зависимости от показателя эластометрии

**Table 8.** Rate of subclinical metastases depending on elastometry measurement

| Скорость распространения ультразвуковой волны в лимфатическом узле, м/с<br>Ultrasound wave velocity in lymph node, m/s | Число больных<br>Number of patients | Частота скрытого метастазирования (pN+), абс. (%)<br>Rate of occult metastases, (pN+), total (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Менее 2,42<br>Less than 2.42                                                                                           | 14                                  | 1 (7,1)                                                                                          |
| 2,42 и более<br>2.42 and more                                                                                          | 8                                   | 5 (62,5)*                                                                                        |

\* Достоверные различия между группами,  $p < 0,011$ .

**Сокращение:** pN+ — наличие метастаза по данным гистологического исследования.

\* Significant difference between groups,  $p < 0.011$ .

**Abbreviation:** pN+ — presence of histologically confirmed metastasis.

## Обсуждение

УЗИ является одним из основных инструментальных методов оценки состояния регионарных лимфатических узлов при раке полости рта, что объясняется общедоступностью, безопасностью, отсутствием значимых экономических и временных затрат, а также высокой точностью метода.

УЗИ по своим параметрам (чувствительность 71 %, специфичность 87 %) является более эффективной методикой диагностики метастатически измененных лимфатических узлов шеи, чем компьютерная томо-

графия (КТ) — чувствительность 32 %; специфичность 96 % [6]. Аналогичные результаты были получены и в другой сравнительной работе, в которой у 62 пациентов было исследовано 209 лимфатических узлов шеи (102 лимфатических узла с наличием метастазов и 107 без метастазов). Чувствительность УЗИ в В-режиме составила 0,69, а в сочетании с доплерографией — 0,74; чувствительность же КТ — 0,68. Специфичность УЗИ в указанных режимах соответствовала 0,90 и 0,96, а специфичность КТ — 0,82 [21].

Тем не менее эффективность УЗИ в диагностике скрытых регионарных метастазов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта не изучена.

В представленном исследовании информативность методики УЗИ в В-режиме в диагностике скрытых метастазов характеризовалась следующими показателями: чувствительность 0 %, специфичность 88,2 %, точность 80,4 %, эффективность 44,1 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов — 0 и 90,1 % соответственно. По данным научной литературы, чувствительность УЗИ в В-режиме в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов шеи при злокачественных опухолях головы и шеи колеблется от 71 до 98 %, а специфичность — от 46,6 до 97,5 % [6–14].

Нулевая чувствительность методики в нашем исследовании объясняется его дизайном. В исследование заведомо включались пациенты с клинически неопределяемыми метастазами в лимфатических узлах шеи. А именно: на первом этапе (амбулаторном) до включения в исследование выполнялась пальпация зон регионарного метастазирования, которая дополнялась УЗИ в В-режиме. При возникновении по данным УЗИ подозрения на метастаз в лимфатическом узле проводилась пункция последнего, а при положительном ее результате пациента не включали в исследование.

Кроме того, в большинстве исследований, описанных в научной литературе, по гистологической характеристике метастазов и локализации первичной опухоли приведенные данные были неоднородными. Так, в изучаемую группу включались пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи различной локализации, раком щитовидной железы, меланомой [14], гранулематозным лимфаденитом, лимфомой, а также с метастазами аденокарциномы легких, мелкоклеточного и плоскоклеточного рака легкого, рака молочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи, низкодифференцированного рака ротоглотки, рака щитовидной железы, аденокарциномы яичников [10–12], регионарными метастазами рака рото-, гортаноглотки и гортани [9].

Таким образом, по результатам нашего исследования, УЗИ в В-режиме недостаточно эффективно для диагностики субклинических метастазов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта на ранних стадиях.

Как известно, одним из наиболее точных методов подтверждения метастатического поражения лимфатических узлов шеи при раке головы и шеи является пункция подозрительного лимфатического узла с цитологическим исследованием. Тем не менее данная манипуляция является инвазивной и не позволяет тут же получить результат. Кроме того, ошибки методики могут быть обусловлены проведением пункции не того лимфатического узла, который стоило бы исследовать. На сегодняшний день активно изучается УЗИ с использованием эластометрии и эластографии в диагностике метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи. Ввиду этого активно изучаются новые методики визуализации и оценки лимфатических узлов, к которым относится УЗИ с использованием эластометрии и эластографии. Хотя данные методики еще не стали стандартом клинической практики, в предварительных исследованиях были получены многообещающие результаты их применения. Согласно данным научной литературы, ценность эластометрии и эластографии в диагностике регионарных метастазов при злокачественных опухолях головы и шеи характеризуется высокой точностью и специфичностью исследования (соответственно 83–98,2 и 53,4–100 %) [10–13, 20, 22, 23].

Тем не менее большинство представленных исследований характеризовались отсутствием четкой стратификации больных на группы в зависимости от локализации первичной опухоли и гистологических параметров. Так, в исследуемую группу включались больные не только плоскоклеточным раком головы и шеи различной локализации, но и раком щитовидной железы, лимфомой, раком легкого, аденокарциномой [10, 20, 22], гранулематозным лимфаденитом, лимфомой, аденокарциномой, мелко- и плоскоклеточным раком легкого, раком молочной железы, аденокарциномой яичников [12], меланомой, неходжкинской лимфомой и лимфомой Ходжкина [11]. Кроме того, необходимы дополнительные исследования для установления пороговых величин эластометрии, а также уточнение эластографических параметров диагностики субклинических метастазов. Пороговая величина для дифференциальной диагностики между непораженными и пораженными опухолью лимфатическими узлами, по данным различных исследований, колеблется в пределах 1,5–4,82 м/с [20, 24–28].

На основании расчетных данных нашего исследования чувствительность метода УЗИ с использованием эластографии по выявлению субклинических метастазов составила 83,3 %, специфичность – 100 %, точность – 95,5 %, эффективность – 91,7 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов – соответственно 100 и 94,1 %, что сопоставимо с данными научной литературы.

В нашем исследовании средняя скорость распространения ультразвуковой волны при подозрении на метастаз была достоверно выше, чем в лимфатических узлах как неизмененных, так и с признаками гиперплазии (2,54 м/с в сравнении с 1,76 и 2,08 м/с соответственно,  $p < 0,05$ ). Аналогичные различия были получены при сравнении скорости распространения ультразвуковой волны в лимфатических узлах, подозрительных в отношении наличия метастаза, и в прилежащих неизмененных тканях (2,04 м/с против 1,60 м/с;  $p < 0,05$ ). Критической точкой в дифференциальной диагностике неизмененных лимфатических узлов и лимфатических узлов, пораженных субклиническими метастазами плоскоклеточного рака, явилась величина показателя в 2,42 м/с, чувствительность в которой составила 83,3 % при специфичности, равной 87,5 %. Точность методики достигала 86,4 %, а эффективность – 85,4 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 71,4 и 93,3 % соответственно.

### Выводы

УЗИ в В-режиме недостаточно эффективно для диагностики скрытых регионарных метастазов плоскоклеточного рака полости рта (чувствительность 0 %, специфичность 88,2 %, точность 80,4 %, эффективность 44,1 %).

Применение методик эластографии и эластометрии характеризуется чувствительностью, равной 83,3 %, специфичностью – от 87,5 до 100 % и позволяет увеличить точность УЗИ в диагностике субклинических метастазов плоскоклеточного рака полости рта в лимфатических узлах шеи с 80 до 86–95,5 %, а эффективность – в 2 раза (с 44 до 85–92 %).

В качестве критической точки в дифференциальной диагностике неизмененных и пораженных опухолью лимфатических узлов шеи при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта следует использовать скорость распространения поперечной волны, равную 2,42 м/с.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.:

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. С. 17. [State of oncological care in Russia in 2015 (morbidity and mortality).

Editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI imeni P.A. Hertzena – filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2017. P. 17. (In Russ.)].

2. Матякин Е.Г., Подвизников С.О. Онкология: Справочник практического врача. Под ред. И.В. Поддубной. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 162, 163. [Matyakin E.G., Podvaznikov S.O. Oncology: Guidelines for practicing physicians. Ed. I.V. Poddubnaya. Moscow: MEDpress-inform, 2009. P. 162, 163. (In Russ.)].
3. Snow G.B., Patel P., Leemans C.R., Tiwari R. Management of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249(4):187–94. PMID: 1642874
4. Абузарова Г.Р., Алексеев Б.Я., Антипов В.А. и др. Онкология: клинические рекомендации. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. 2009. С. 154. [Abuzarova G.R., Alekseev B.Ya., Antipov V.A. et al. Oncology: Clinical guidelines. Eds. V.I. Chissov, S.L. Daryalova. 2009. P. 154. (In Russ.)].
5. Woolgar J.A., Triantafyllou A., Lewis J.S. Jr. et al. Prognostic biological features in neck dissection specimens. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1581–92. DOI: 10.1007/s00405-012-2170-9. PMID: 22983222
6. Jank S., Robatscher P., Emshoff R. et al. Nörer: The diagnostic value of ultrasonography to detect occult lymph node involvement at different levels in patients with squamous cell carcinoma in the maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:39–42. DOI: 10.1054/ijom.2002.0326. PMID: 12653231
7. Eichhorn T., Schwerk W., Schroeder H.G. Hochauflösende Real-Time-Sonographie von Tumoren der Halsweichteile. *Laryng Rhinol Otol* 1985;64:506–12. [Article in German]. PMID: 3906321
8. Gritzmann N., Czembrik H., Hajek P. et al. Sonographie bei cervicalen Lymphknotenmetastasen. *Radiologie* 1987;27:118–22. PMID: 3295982
9. Heppt W., Haels J., Lenarz T. et al. Detection and assessment of cervical lymph node metastases in head-neck tumors. A comparison of methods. *Laryngorhinootologie* 1989; 68:327–32. DOI: 10.1055/s-2007-998346. PMID: 2662991
10. Alam F., Naito K., Horiguchi J., et al. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography. *AJR* 2008; 191:604–10. DOI: 10.2214/AJR.07.3401. PMID: 18647939
11. Tan R., Xiao Y., He Q. Ultrasound elastography: Its potential role in assessment of cervical lymphadenopathy. *Acad Radiol* 2010;17:849–55. DOI: 10.1016/j.acra.2010.03.014. PMID: 20540909
12. Bhatia K.S., Cho C.C., Yuen Y.H. et al. Realtime qualitative ultrasound elastography of cervical lymph nodes in routine clinical practice: Interobserver agreement and correlation with malignancy. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1990–7. DOI: 10.14366/usg.15007.
13. Ishibashi N., Yamagata K., Sasaki H. et al. Real-time tissue elastography for the diagnosis of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Ultrasound in Med & Biol* 2012;38(3):389–95. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.12.004
14. Аллахвердиева Г.Ф., Синукова Г.Т., Шолохов В.Н., Романов И.С. Возможности комплексного ультразвукового исследования в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов шеи. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2005;1:18–22. [Allakhverdieva G.F., Sinukova G.T., Sholokhov V.N., Romanov I.S. Complex ultrasound investigation opportunities in diagnostics of metastatic lesion of the neck lymph nodes. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics* 2005;1:18–22. (In Russ.)].
15. Friedrich-Rust M., Wunder K., Kriener S. et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: Non-invasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009;252:595–604. DOI: 10.1148/radiol.2523081928.
16. Shuang-Ming T., Ping Z., Ying Q. et al. Usefulness of acoustic radiation force impulse imaging in the differential diagnosis of benign and malignant liver lesions. *Acad Radiol* 2011;18:810–5. DOI: 10.1016/j.acra.2011.01.026. PMID: 21419668
17. Бердников С.Н., Шолохов В.Н., Патютко Ю.И., и др. Эластометрия и эластография в дифференциальной диагностике гиперэхогенных образований печени. *Анналы хирургической гепатологии* 2014;3:63–9. [Berdnikov S.N., Sholokhov V.N., Patutko Yu.I. et al. Elastometry and elastography in differential diagnosis of hyperechoic liver masses. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology* 2014;3:63–9. (In Russ.)].
18. Tozaki M., Isobe S., Fukuma E. Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology. *Eur J Radiol* 2011;80:p182–7. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.05.020. PMID: 21788111
19. Zhai L., Polascik T.J., Foo W.C. et al. Acoustic radiation force impulse imaging of human prostates: Initial in vivo demonstration. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:50–61. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.10.002. PMID: 22104533
20. Lyschik A., Higashi T., Asato R. et al. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography: initial experience. *Radiology* 2007;243:258–67. DOI: 10.1148/radiol.2431052032. PMID: 17293571
21. Sumi M., Ohki M., Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(4):1019–24. DOI: 10.2214/ajr.176.4.1761019. PMID: 11264102
22. Teng D.K., Wang H., Lin Y.Q. et al. Value of ultrasound elastography in assessment of enlarged cervical lymph nodes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:2081–5. PMID: 22901174
23. Choi Y.J., Lee J.H., Lim H.K. et al. Quantitative shear wave elastography in the evaluation of metastatic cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2013;39: 935–40. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.12.009. PMID: 23453381
24. Fujiwara T., Tomokuni J., Iwanaga K. et al. Acoustic radiation force impulse imaging for reactive and malignant/metastatic cervical lymph nodes. *Ultrasound in Med & Biol* 2013;39(7):1178–83. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.001. PMID: 23562011
25. Gu J., Du L., Bai M., et al. Preliminary study on the diagnostic value of acoustic radiation force impulse technology for differentiating between benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2012;31:763–71. PMID: 22535724
26. Kishimoto R., Tachibana Y., Obata T. et al. Diagnostic potential of shear wave velocity measurement using acoustic radiation force impulse imaging for cervical lymph node metastasis. Poster # C-0368 Congress: ECR 2014. Available: [http://poster.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing\\_poster&doi=10.1594/ecr2014/C-0368](http://poster.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&doi=10.1594/ecr2014/C-0368). DOI: 10.1594/ecr2014/C-0368
27. Zhang Y.F., Xu H.X., He Y. et al. Virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse: a new ultrasound elastic imaging in the diagnosis of thyroid nodules. *PLoS One* 2012; 7: e49094. DOI: 10.1371/journal.pone.0049094. PMID: 23152855
28. Cheng K.L., Choi Y.J., Shim W.H. et al. Virtual touch tissue imaging quantification shear wave elastography: prospective assessment of cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:378–86. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.10.003. PMID: 26553206

## Паротидэктомия с одномоментной реконструкцией послеоперационного дефекта

А.И. Хасанов, Ф.Ш. Камолова, А.Ч. Полвонов

Отделение опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра Минздрава Республики Узбекистан;  
Республика Узбекистан, 100126 Ташкент, ул. Фаробий, 383

Контакты: Акбар Ибрахимович Хасанов akbarkhasanov@mail.ru

**Цель исследования** — улучшение результатов паротидэктомии с помощью одномоментной реконструкции послеоперационных дефектов.

**Введение.** Радикальным хирургическим способом лечения опухолей слюнной железы является паротидэктомия с сохранением лицевого нерва, которая в свою очередь приводит и к послеоперационным дефектам, и к появлению синдрома Люси Фрей (25 % случаев). Устранение вышеперечисленных недостатков требует проведения пластических, реконструктивных операций.

**Материалы и методы.** В период с 2015 по 2016 г. 29 больным проведены паротидэктомия с сохранением лицевого нерва и одномоментная реконструкция области позадищелюстной ямки перемещенным мышечным лоскутом собственного организма. Гистологически у 25 (86 %) больных выявлены смешанные опухоли (плеоморфная аденома) околоушной слюнной железы, а у остальных 4 (14 %) — рак околоушной слюнной железы.

**Результаты.** В результате проведения у всех 29 больных паротидэктомии с сохранением лицевого нерва и одновременной реконструкцией области позадищелюстной ямки перемещенным мышечным лоскутом собственного организма были уменьшены послеоперационные осложнения в виде дефекта области позадищелюстной ямки и гиперчувствительности в данной области.

**Заключение.** После паротидэктомии реконструктивно-восстановительные операции с сохранением лицевого нерва уменьшают косметический дефект и гиперчувствительность данной области и замещают дорогостоящие синтетические материалы мышечным лоскутом собственного организма.

**Ключевые слова:** опухоли околоушной слюнной железы, паротидэктомия, реконструктивные операции, позадищелюстная ямка

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-42-45

### Parotidectomy with simultaneously reconstruction after surgical defect

A.I. Khasanov, F.Sh. Kamolova, A.Ch. Polvonov

Department of Head and Neck Tumors, Republican Oncology Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan;  
383 Farobiy St., Tashkent 100126, Republic of Uzbekistan

**Objective:** to improve the results of parotidectomy with using the simultaneously reconstruction surgery in the postoperative defects.

**Background.** The radical surgical treatment for salivary gland tumors is parotidectomy with preservation of the facial nerve. However, this treatment leads to postoperative defects and Frey's syndrome (25 % of cases). Elimination of the above-mentioned disadvantages requires plastic, reconstructive surgery.

**Materials and methods.** In the department of head and neck tumors in the National Cancer Center of Uzbekistan during the period 2015 to 2016 were performed parotidectomy with preservation of the facial nerve and simultaneous retromandibular zone reconstruction with displacing muscle flap in 29 patients. In 25 (86 %) patients diagnosed mixed tumor (pleomorphic adenoma) and 4 (14 %) patients had cancer of parotid gland with the verification of histology.

**Results.** In all of 29 patients were performed parotidectomy with preservation of the facial nerve and the simultaneous reconstruction of retromandibular zone with displacing own body muscle flap reduced postoperative complications, which had been revealed before as a defect and hypersensitivity of the retromandibular area.

**Conclusions.** Reconstructive-restorative surgery in patients with tumors in the parotid gland after parotidectomy with saving of the facial nerve is decreased number of cosmetic defect and hypersensitivity. Using the own body muscle flap is preferred to patients than allotransplant.

**Key words:** tumors of the parotid gland, parotidectomy, reconstructive surgery, retromandibular zone

Среди онкологических заболеваний опухоли слюнных желез встречаются в 1–2 % случаев, чаще у людей 35–60 лет [1–3]. Многие из этих образований характеризуются мультицентрическим ростом и при неадекватном лечении нередко рецидивируют

[2–5]. Из них около 60 % — опухоли доброкачественные [6], в их числе наиболее часто выявляемые плеоморфные аденомы (смешанные опухоли). На их долю приходится от 40 до 80 % всех опухолей слюнных желез [2, 4, 7].



Первичная плеоморфная аденома обычно единична, при этом рецидивы опухоли после операции почти всегда обусловлены неполным ее удалением (как правило, из-за боязни повреждения лицевого нерва). Нередко опухоль принимает вид множественных узлов [4, 5]. Высокий риск рецидивов после энуклеации доброкачественных образований послужил причиной для разработки более радикальной техники хирургического вмешательства и поиска различных способов комбинированной терапии [4, 7–10]. В данном случае радикальным хирургическим способом лечения является паротидэктомия с сохранением лицевого нерва, которая имеет и послеоперационные дефекты, и может быть причиной возникновения синдрома Люси Фрей (25 % случаев [11]). Этот синдром, как известно, проявляется покраснением кожи, излишним потением кожи в околоушной области, провоцируется приемом горячей пищи, напряжением, перегреванием, эмоциональным стрессом. Предполагают, что в основе возникновения синдрома — повреждение симпатических и парасимпатических нервных волокон.

Устранение вышеперечисленных недостатков требует определенных знаний и навыков по проведению пластических и реконструктивных операций. В связи с этим четко прослеживается тенденция одномоментного пластического возмещения удаленной опухолевой ткани. При этом хирург должен решать две разные задачи — полноценно удалить опухоль и максимально закрыть дефект.

Предложенный нами способ хирургического вмешательства при опухолях околоушной слюнной железы для реконструкции области позадиушной ямки перемещенным мышечным лоскутом собственного организма не требует закупки дорогостоящего импортного материала и ранее в Республике не проводился.

**Цель исследования** — улучшение результатов паротидэктомии с помощью одномоментной реконструкции послеоперационных дефектов.

### Материалы и методы

В период с 2015 по 2016 г. в отделении опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра Минздрава Республики Узбекистан в Ташкенте 29 больным (12 мужчин, 17 женщин) проведена паротидэктомия с сохранением лицевого нерва и одновременная реконструкция области ретромандибулярной ямки перемещенным мышечным лоскутом собственного организма. Возраст больных находился в диапазоне от 20 до 74 лет. Пациентам произведены традиционные методы обследования с обязательной биопсией и гистологическим исследованием. Гистологически у 25 (86 %) из 29 больных диагностированы смешанные опухоли (плеоморфная аденома) околоушной слюнной железы, а у остальных 4 (14 %) больных диагностирован рак околоушной слюнной железы

(цилиндрома, аденокарцинома, недифференцированный рак и мукоэпидермоидная карцинома).

Показанием для проведения одномоментной реконструктивно-восстановительной операции послеоперационных дефектов у больных является выполненная паротидэктомия с сохранением лицевого нерва, при злокачественных опухолях околоушной слюнной железы — классическая паротидэктомия с удалением лицевого нерва с проведением реконструктивно-восстановительных операций малоэффективна.

### Результаты и обсуждение

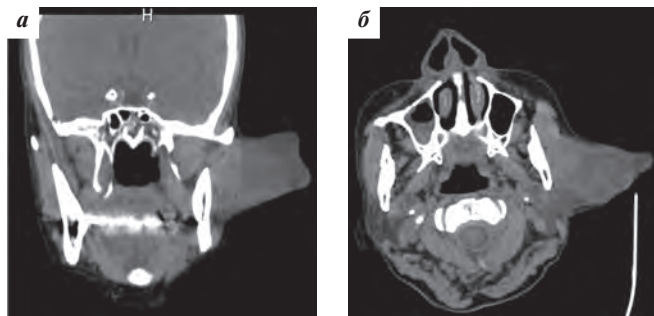
После проведения паротидэктомии с сохранением лицевого нерва и одномоментной реконструкцией области позадиушной ямки перемещенным мышечным лоскутом у всех 29 больных уменьшены послеоперационные дефекты. Приведем пример.

**Клинический случай.** Больная Т. 63 лет. Диагноз: смешанная опухоль околоушной слюнной железы слева. После клинко-инструментальных обследований больной проведена операция паротидэктомии с сохранением лицевого нерва и реконструкцией послеоперационного дефекта (см. рис. 1–5).

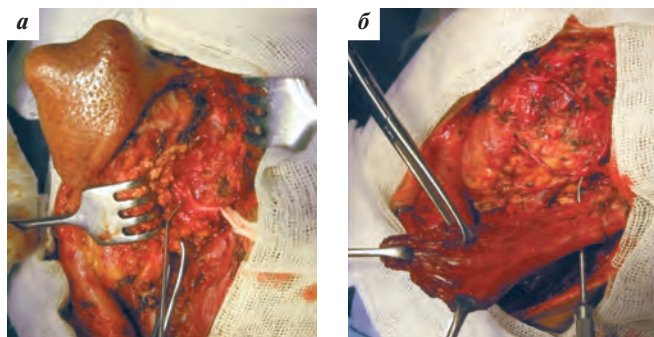
После обнажения ствола лицевого нерва осуществляли паротидэктомию. Замещение объемного дефекта мягких тканей, возникшего после удаления околоушной слюнной железы, осуществляли сформированным ауто-трансплантатом из грудино-ключично-сосцевидных мышц (*m. sternocleidomastoideus*), которые отсепаровывали с фасцией от подкожной мышцы шеи (*m. platysma*) и кожи, после чего формировали лоскут с сосудистой ножкой по форме и толщине удаленной околоушной железы. Лоскут поднимали вверх под углом 60–80°. Ауто-трансплантат фиксировали узловыми швами к послеоперационному ложу, оставляя в ране вакуумный дренаж. Рану ушивали послойно, на кожу наложив косметический шов. При этом ауто-трансплантат являлся прокладкой между нервом и подкожно-жировой клетчаткой и кожей, предотвращая врастание нерва в кожу и потовые железы, предупреждая развитие синдрома Люси



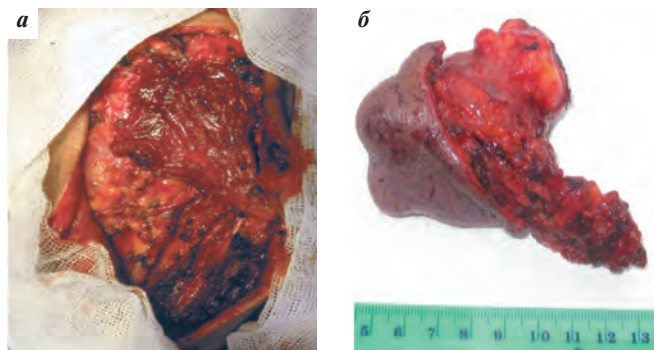
Рис. 1. Общий вид больной Т., 63 г., до лечения в анфас (а) и профиль (б)  
Fig. 1. General appearance of female patient T., 63 years old, before treatment en face (a) and in profile (b)



**Рис. 2.** Мультиспиральная компьютерная томография у той же больной Т. до проведения лечения: а) фронтальный разрез, б) поперечный разрез  
**Fig. 2.** Spiral computed tomography of the same patient T. before treatment: a) frontal section, b) transverse section



**Рис. 3.** Та же больная Т.: а) выделение лицевого нерва, б) сформированный аутоотрансплант из m. sternocleidomastoideus  
**Fig. 3.** Same patient T.: a) separation of the facial nerve; b) molded autotransplant from m. sternocleidomastoideus



**Рис. 4.** Та же больная Т.: а) закрытие лицевого нерва мышечным лоскутом, б) удаленный макропрепарат  
**Fig. 4.** Same patient T.: a) closure of the facial nerve by a muscle flap, b) removed gross specimen

**Фрей. Готовится заявка на патент «Применение реконструктивных операций после паротидэктомии».**

После традиционных паротидэктомий с сохранением лицевого нерва последний соприкасается с подкожной жировой тканью. В результате трения с ней, а также с послеоперационной рубцовой тканью, развивается мацерация, повреждаются симпатические и парасимпатические нервные волокна, что чревато развитием синдрома Люси Фрей. Одномоментная



**Рис. 5.** Общий вид той же больной Т. на 20-й день после паротидэктомии с сохранением лицевого нерва и реконструкцией послеоперационного дефекта  
**Fig. 5.** General appearance of the same patient T. on day 20 after parotidectomy with preservation of the facial nerve and reconstruction of the postoperative defect

пластика позволяет избежать этого трения, что в свою очередь дает возможность получить хорошие функциональные и косметические результаты, а также заместить дорогостоящий синтетический материал мышечным лоскутом собственного организма.

Полученные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что поражения опухолью околоушной слюнной железы после паротидэктомии приводили к выраженным косметическим нарушениям, появлению ямочек в послеоперационной зоне. Как известно, косметические нарушения отрицательно действуют на психику больных, особенно женщин, а их в наших исследованиях более 60 %. Устранение косметических дефектов способствует скорейшему возвращению к трудовой деятельности. Послеоперационное заживление раны у всех 29 больных было первичным, и осложнений не было выявлено.

Таким образом, предложенный нами способ хирургического вмешательства при опухолях околоушной слюнной железы с реконструкцией области позадиушной ямки перемещенным мышечным лоскутом собственного организма уменьшает послеоперационные косметические дефекты. Кроме того, данный метод предупреждает возникновение синдрома Люси Фрей — гиперчувствительности этой области. На основании указанных результатов можно предложить описанную методику к применению у больных с опухолью околоушной слюнной железы.

### Заключение

После паротидэктомии у больных с опухолями околоушной слюнной железы реконструктивно-восстановительные операции с сохранением лицевого нерва уменьшают косметический дефект и гиперчувствительность данной области.

Предложенные реконструктивно-восстановительные операции дают возможность замещать дорогостоящие синтетические материалы мышечным лоскутом собственного организма.

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

1. Дрегалкина А.А., Коковина Т.А. Анализ причин рецидивов доброкачественных опухолей слюнных желез. Проблемы стоматологии 2014;3:26–8. [Dregalkina A.A., Kokovina T.A. Analysis of the causes behind recurrence of benign salivary gland tumors. Problemy stomatologii = Problems of stomatology 2014;3:26–8. (In Russ.)].
2. Матякин Е.Г., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И. Рецидивы смешанных опухолей околоушных слюнных желез. Стоматология 2010;1:75–7. [Matyakin E.G., Drobyshev A.Yu., Azizyan R.I. Recurrence of mixed parotid salivary gland tumors. Stomatologiya = Stomatology 2010;1:75–7. (In Russ.)].
3. Штраубе Г.И., Василюк В.П., Кочержук А.С. Результаты диагностики и хирургического лечения доброкачественных опухолей слюнных желез. Здоровье семьи – 21 век. 2012;2(2):21. [Shtraube G.I., Vasiluyk V.P., Kocherzhuk A.S. Results of diagnostics and surgical treatment of benign salivary gland tumors. Zdorov'e sem'i – 21 vek = Family Health – 21<sup>st</sup> Century 2012;2(2):21. (In Russ.)].
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2000. (In Russ.)].
5. Bradley P. General epidemiology and statistics in defined UK population. In: McGurk M, Renehan A, eds. Controversies in the management of salivary gland disease. Oxford: Oxford University Press: 3–12.
6. Пачес А.И. Опухоли слюнных желез / А.И. Пачес, Т.Д. Таболиновская. М.: Практическая медицина, 2009. [Paches A.I., Tabolinovskaya T.D. Salivary gland tumors. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2009. (In Russ.)].
7. Dehner L., Valbuena L. Salivary gland anlage tumor (congenital pleomorphic adenoma). Am J Surg Pathol 1994;18:25–36. PMID: 8279626
8. Грибова О.В. Нейтронно-фотонная терапия злокачественных новообразований слюнных и щитовидных желез: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2008. [Gribova O.V. Neutron photon therapy of malignant salivary gland and thyroid tumors. Ph.D. dissertation summary. Tomsk: 2008. (In Russ.)].
9. Lewis J., Olsen K., Sebo T. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. Hum Pathol 2001;32:596–604. DOI: 10.1053/hupa.2001.25000 PMID: 11431714
10. Nordkvist A., Rolfer E., Bang G. et al. Expression and mutation patterns of p.53 in benign and malignant salivary gland tumors. Int J Oncol 2000;16:477–83. PMID: 10675478
11. Сельский Н.Е. Контурная пластика лица комбинированными аллотрансплантатами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 1992. [Selskiy N.E. Contour plastic surgery of the face using combined allotransplants. Ph.D. dissertation summary. Saint Petersburg: 1992. (In Russ.)].



# Надключичный лоскут в реконструкции дефектов головы и шеи (обзор литературы)

О.А. Саприна<sup>1</sup>, Р.И. Азизян<sup>1</sup>, М.В. Ломая<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;  
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Оксана Александровна Саприна isabekian@mail.ru

В статье представлен литературный обзор публикаций по применению перемещенного кожно-фасциального надключичного лоскута в реконструкции дефектов головы и шеи. Учитывая, что данный лоскут был относительно недавно введен в клиническую практику, мы сочли необходимым рассмотреть анатомические особенности, область применения, технику забора лоскута, осложнения и отдаленные результаты.

**Ключевые слова:** надключичный лоскут, надключичная артерия, реконструкция мягкотканых дефектов головы и шеи, техника выкраивания

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-46-49

## Supraclavicular flap in the reconstruction of defects of the head and neck (literature review)

O.A. Saprina<sup>1</sup>, R.I. Azizyan<sup>1</sup>, M.V. Lomaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University at the Ministry of Health of Russia;  
Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

The article presents a literature review on the use of the displaced skin and fascial supraclavicular flap in the reconstruction of defects of the head and neck. Given that the flap was relatively recently introduced into clinical practice, we have found it necessary to consider the anatomical features, scope, intake flap technique, complications and long-term results.

**Key words:** supraclavicular flap, supraclavicular artery, reconstruction of soft tissue defects in the head and neck, cutting out technique

В реконструктивной хирургии головы и шеи довольно много проблем, и обусловлено это в первую очередь сложностью анатомической зоны, необходимостью не только восстановления жизненно важных функций, но и эстетической реабилитации. На сегодняшний день в арсенале хирурга различные методы реконструкции. Для восстановления мягкотканых дефектов в течение длительного времени использовали различные регионарные и реваскуляризованные лоскуты. В последние десятилетия наиболее востребованными считаются реваскуляризованные кожно-фасциальные лоскуты (лучевой и переднебоковой бедренный), которые до сих пор используют для замещения средних и больших дефектов с хорошими функциональными результатами [1]. Однако применение реваскуляризованных лоскутов имеет свои особенности: необходимы определенные хирургические навыки, техническое обеспечение, также увеличивается продолжительность операции, дли-

тельность пребывания в стационаре (дольше, чем при использовании регионарных лоскутов), наличие выраженных косметических дефектов в донорской зоне. Не всегда имеется возможность применения таких лоскутов у возрастных пациентов в виду сопутствующей патологии.

На современном этапе владение микрохирургическими навыками является неоспоримым условием работы в хирургии головы и шеи. С учетом того, что большая часть нуждающихся в сложной реконструкции пациентов — это онкологические больные, которым была проведена лучевая терапия, и что использование регионарных лоскутов, которые включались в поля облучения, влечет за собой довольно высокий процент местных осложнений, возникает необходимость поиска новых методов реконструкции в целях улучшения функциональных, эстетических результатов и снижения осложнений и травматичности без ущерба онкологической радикальности.



На метод выбора реконструкции влияет размер, форма, состав и локализация дефекта. При замещении дефектов в области лица необходимо принимать во внимание эстетические единицы и обеспечить наличие тонкого лоскута, схожего по текстуре и цвету с реципиентной зоной. Немаловажным является и минимальный дефект донорского ложа. Так, например, при использовании кожно-мышечного лоскута с включением большой грудной мышцы, за счет массы мышцы довольно часто возникает избыток тканей, который требует последующей коррекции. При применении такого лоскута у женщин в большинстве случаев отмечается выраженная деформация молочной железы.

В последнее время в литературе активно обсуждается вопрос о реконструкции дефектов регионарным кожно-фасциальным надключичным лоскутом. При анализе иностранной литературы выявлено достаточно большое количество публикаций, посвященных этому (свыше 400). Применение этого лоскута в течение длительного времени было спорным ввиду его васкуляризации и, как следствие, ненадежности. Первое применение медиального лоскута датируется 1842 г. (Т. Mutter). В 1958 г. S. Kirshbaum описал преимущество акромиального («эполетного») лоскута. По существу это был латеральный кожно-мышечный трапециевидный лоскут с кожно-фасциальным дополнением. С учетом высокого процента осложнений (40 %) надежность этого лоскута была под сомнением, вероятнее всего, ввиду плохого понимания кровоснабжения этой зоны. Лишь в 1979 г. B. Lamberty описал осевой лоскут надключичной артерии. Однако, несмотря на это, использование этого лоскута оставалось спорным до 1990 г., пока N. Pallua и соавт. не выполнили детальное анатомическое исследование определяющих сосудистых закономерностей. Изначально лоскут был применен при ожоговой контрактуре и в последующем был успешно использован для различных реконструкций, которые довольно широко освещались в пластической хирургии [2–5].

В 2000 г. N. Pallua и соавт. [4] представили первое сообщение о возможности использования островкового надключичного лоскута в реконструкции дефектов у онкологических пациентов. Изначально лоскут использовали для возмещения дефектов кожи, в последующем G. Bendedetto применил лоскут для замещения дефектов в полости рта [6].

Область применения надключичного лоскута довольно обширна, его используют для реконструкции дефектов полости рта, ротоглотки, гортаноглотки, пищевода, трахеи и кожи. Ряд авторов выполняли реконструкции дублированным надключичным лоскутом с хорошими функциональными и эстетическими результатами [7–9].

В представленном N. Kokot исследовании надключичный лоскут был использован у 45 пациентов с первичными и рецидивными злокачественными опухолями

для реконструкции дефектов полости рта, кожи шеи, глотки, ротоглотки, височной области, пищевода и трахеи (цитируется по [10]). У 33 % пациентов в анамнезе проведена лучевая терапия, и 45 % больных были в адъювантном режиме. Лимфодиссекцию выполняли 37 пациентам, причем в двух случаях провели радикальную шейную диссекцию, а в двух других случаях удаляли и область бокового треугольника. Ширина лоскута варьировала от 5 до 9 см, длина — от 15 до 28 см. Время забора лоскута составило в среднем 35 мин, а деэпидермизации — около 15 мин. Что касается осложнений со стороны донорского ложа, то они были лишь у 13 % в виде расхождения швов. Ни в одном случае не выявлено ограничения движения верхней конечности. В 4 % случаев отмечен тотальный и в 18 % частичный некроз лоскута. У 16 % больных были диагностированы свищи, которые у 4 больных самостоятельно эпителизировались. Повторные операции с использованием лоскутов потребовались 4 пациентам. При анализе осложнений была выявлена корреляция между длиной лоскута (свыше 22 см) и частотой некроза.

В 2010 г. E. Chiu и соавт. [11] опубликовали исследование, в котором лоскут был применен для реконструкции у пациентов после ларингофарингэктомии. Это наиболее сложная категория пациентов, так как, кроме восстановления глотания, необходимо обеспечить возможность формирования голоса. Наиболее часто для реконструкции этой зоны используют реваскуляризованные лоскуты с хорошими функциональными результатами, однако из-за возрастной категории пациентов довольно часто такие операции сопряжены с высокими рисками. В это исследование было включено 20 пациентов. Размер применяемого лоскута варьировал от 18 до 21 см. Время выкраивания лоскута не превышало 60 мин, ни в одном случае не было отмечено некроза лоскута. Плоточные свищи были диагностированы в 30 % случаев и самостоятельно эпителизировались. Также хотелось бы отметить, что у 20 % пациентов была сохранена чувствительность при приеме пищи. Стриктуры были выявлены лишь у 10 % и были успешно разрешены путем дилатации.

Также E. Chiu и соавт. [11–15] использовали лоскут после частичной и циркулярной резекции глотки, замещали заднебоковые отделы черепа, дефекты ротоглотки, нижней и средней зоны лица.

Ввиду того, что на современном этапе наиболее востребованы реваскуляризованные лоскуты, ряд исследователей провели сравнительный анализ реваскуляризованных и надключичных лоскутов для реконструкции дефектов головы и шеи у 34 пациентов, при котором был выявлен ряд преимуществ последнего [16]. При использовании надключичного лоскута его размер был больше, чем размер применяемых свободных лоскутов ( $164,6 + 60 + 111$  мм по сравнению с  $68 \text{ см}^2$ ,  $p < 0,05$ ), и продолжительность операции

была значительно сокращена (588 + 131 + 816 мин против 149 мин,  $p < 0,05$ ). Имело большое значение и то, что при использовании свободных лоскутов в 75 % ( $p < 0,05$ ) случаев требовалось закрытие донорского ложа свободным расщепленным лоскутом в отличие от применения надключичных лоскутов (33 %). Длительность пребывания в стационаре до операции была короче для группы с надключичными лоскутами по сравнению с группой свободных лоскутов (1,8 против 5,6 дня,  $p < 0,05$ ), но разницы в общей продолжительности госпитализации не было (16,4 против 18,5 дня,  $p = 0,58$ ). На основании полученных данных преимущество надключичного лоскута неоспоримо.

В опубликованной 2016 г. статье авторы сравнили три различных перемещенных лоскута: слизисто-мышечный лоскут на лицевой артерии (FAMM), надключичный и подподбородочный [17]. Авторы относят к преимуществам FAMM-лоскута относительную легкость выкраивания, замещение дефектов аналогичной тканью, надежность. Однако ввиду анатомических особенностей размер лоскута может возместить небольшие дефекты. Также обязательным условием является сохранение лицевой артерии, которую зачастую лигируют при злокачественных опухолях. Что касается подподбородочного лоскута, который в последнее время приобретает все большую популярность и является альтернативным лучевому лоскуту, то также было отмечено множество преимуществ — простота и легкость выкраивания, длинная сосудистая ножка, соответствие цвета и текстуры, отсутствие дефекта донорского ложа. К недостаткам подподбородочного лоскута относится его большая толщина ввиду того, что включаются надподъязычные мышцы и, соответственно, при реконструкции дефектов дна полости рта и языка возникает избыток ткани, а это в свою очередь влечет ограничение движения языка. И немаловажен обильный рост волос у мужчин. Для подподбородочного лоскута, как и для FAMM-лоскута, необходимо сохранение лицевых сосудов, что не всегда возможно при злокачественных процессах. Кроме того, если пациентам ранее была проведена радикальная лучевая терапия, возникают технические сложности при выкраивании сосудистой ножки лоскута.

Рядом авторов было проведено исследование функции верхней конечности после забора надключичного лоскута. Кроме субъективных ощущений, оценивались такие показатели, как диапазон активных и пассивных движений плеча при сгибании, отведении, приведении, ротации и мышечная сила на обеих конечностях. Полученные результаты продемонстрировали сопоставимые диапазоны движения по сравнению с неоперированной конечностью [18].

Что касается кровоснабжения надключичного лоскута, то питание последнего осуществляется надключичной артерией, которая в 93 % случаев является

ветвью поперечной артерии шеи и лишь в 7 % отходит от надлопаточной артерии. Длина сосудистой ножки варьирует от 1 до 7 см, диаметр — от 1,0 до 1,5 мм [19]. Как правило, ножка ответвляется от поперечной артерии шеи на 3–4 см выше места ее начала от щитошейного ствола. Артерия проходит латерально и впереди от лестничных (скаленных) мышц. Расположение надключичной артерии предсказуемо и постоянно. Она локализуется в углу, границами которого являются: спереди — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, снизу — медиальная часть ключицы, сзади — наружная яремная вена. Венозный отток осуществляется по комитантным венам длиной 1–7 см и диаметром 2,5 мм из латеральных отделов в наружную яремную вену, из центральных отделов — во внутреннюю яремную вену. Иннервация — за счет надключичных нервов (C3, C4) [19].

Важными ориентирами для определения сосудистой ножки является грудино-ключично-сосцевидная, трапециевидная, дельтовидная мышцы, ключица и наружная яремная вена. Размер островкового лоскута может достигать 35 см, ширина — 12 см, однако рекомендовано не более 7 см для возможности первичного закрытия донорского ложа. При планировании для определения питающей артерии у ранее оперированных пациентов необходимо выполнить компьютерную томографию с внутривенным контрастированием. Положение пациента — на спине, с валиком под плечами, с поворотом головы в контралатеральную сторону. Кожу, подкожную клетчатку, фасцию в дистальных отделах лоскута рассекают согласно дизайну. От дистальных отделов в субфасциальной плоскости производят мобилизацию лоскута в проксимальном направлении. В дистальных отделах лоскута при мобилизации возможно визуализировать перфоранты дельтовидной мышцы, последние могут быть пересечены, так как не влияют на кровоснабжение лоскута. Диссекцию производят до появления доплеровского сигнала, далее визуализируют сосудистую ножку, выделение которой не является обязательным ввиду достаточной длины последней. В случае недостаточной длины сосудистой ножки возможно лигирование поперечной артерии дистальнее места отхождения надключичной артерии. При ситуациях, когда нет необходимости замещения кожного фрагмента, возможно выполнение полной деэпидермизации. Во время мобилизации желательно оставлять нервы для сохранения чувствительности в лоскуте.

К преимуществам надключичного лоскута относят надежность и постоянство сосудистой ножки, простоту выкраивания, соответствие по цвету и текстуре, отсутствие обильного роста волос, возможность закрытия обширных дефектов различной локализации, минимальный дефект донорского ложа, сохранение чувствительности (при условии сохранения нервов C3,

С4). К его недостаткам можно причислить ранее выполненные операции с пересечением питающих сосудов, ограниченную длину лоскута, ширину лоскута более 7 см, в этом случае требуется применение дополнительно расщепленного лоскута для укрытия дефекта донорского ложа и не обеспечивается достаточный рост волос нижней зоны лица и шеи у мужчин.

На основании проведенного нами обзора литературы надключичный лоскут может быть использован для реконструкции различных дефектов в области головы и шеи при злокачественных опухолях. Наличие в анамнезе лучевой терапии, а также выполнение различных вариантов шейных диссекций не являются противопоказанием для применения данного лоскута

при условии сохранения питающего сосуда. Забор лоскута не трудоемкий и осуществляется из разреза на шее во время выполнения шейной диссекции, что позволяет сократить продолжительность операции. Он довольно надежен ввиду постоянства сосудистой ножки, соответствует по структуре и цвету реципиентной зоне, обладает меньшей травматичностью и не вызывает выраженных изменений донорского ложа. По функциональным и эстетическим результатам данный лоскут сопоставим с реваскуляризированными трансплантатами. В связи с чем регионарный кожно-фасциальный надключичный лоскут следует рассматривать как альтернативу реваскуляризированным лоскутам.

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

1. Amin A.A., Sakkary M.A., Khalil A.A. et al. The submental flap for oral cavity reconstruction: extended indications and technical refinements. *Head Neck Oncol* 2011;20(3):51. DOI: 10.1186/1758-3284-3-51. PMID: 22185515
2. Pallua N., Machens H.G., Rennekampff O. et al. The fasciocutaneous supraclavicular artery island flap for releasing postburnmentosternal contractures. *Plast Reconstr Surg* 1997;99(7):1878–84, discussion 1885–6. PMID: 9180711
3. Pallua N., Demir E. Postburn head and neck reconstruction in children with the fasciocutaneous supraclavicular artery island flap. *Ann Plast Surg* 2008;60(3):276–82. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3180db2775. PMID: 18443509
4. Pallua N., Magnus Noah E. The tunneled supraclavicular island flap: an optimized technique for head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(3):842–51. PMID: 10724241
5. Pallua N., von Heimburg D. Pre-expanded ultra-thin supraclavicular flaps for (full-) face reconstruction with reduced donor-site morbidity and without the need for microsurgery. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(7):1837–44, discussion 1845–7. PMID: 15923825
6. Bendedetto G.D., Aquinati A., Pierangeli M. et al. From the "charretera" to the supraclavicular fascial island flap: revisitation and further evolution of a controversial flap. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(1):70–6. PMID: 15622235
7. Sandu K., Monnier P., Pasche P. Supraclavicular flap in head and neck reconstruction: experience in 50 consecutive patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:1261–7. DOI: 10.1007/s00405-011-1754-0. PMID: 21947418
8. Alves H.R., Ishida L.C., Ishida L.H. et al. A clinical experience of the supraclavicular flap used to reconstruct head and neck defects in late-stage cancer patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65(10):1350–6. DOI: 10.1016/j.bjps.2012.04.050. PMID: 22658776
9. Chen W.L., Zhang D.M., Yang Z.H. et al. Extended supraclavicular fasciocutaneous island flap based on the transverse cervical artery for head and neck reconstruction after cancer ablation. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(10):2422–30. DOI: 10.1016/j.joms.2010.01.015. PMID: 20598794
10. Kokot N., Mazhar K., Reder L.S. et al. The supraclavicular artery island flap in head and neck reconstruction: applications and limitations. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(11):1247–55. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.5057. PMID: 24158458
11. Chiu E.S., Liu P.H., Baratelli R. et al. Circumferential pharyngoesophageal reconstruction with a supraclavicular artery island flap. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(1):161–6. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181c4951e. PMID: 20048609
12. Chiu E.S., Liu P.H., Friedlander P.L. Supraclavicular artery island flap for head and neck oncologic reconstruction: indications, complications, and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(1):115–23. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181aa0e5d. PMID: 19568050
13. Levy J.M., Eko F.N., Hilaire H.S. et al. Posterolateral skull base reconstruction using the supraclavicular artery island flap. *J Craniofac Surg* 2011;22(5):1751–4. DOI: 10.1097/SCS.0b013e31822e62e9. PMID: 21959425
14. Epps M.T., Cannon C.L., Wright M.J. et al. Aesthetic restoration of parotidectomy contour deformity using the supraclavicular artery island flap. *Plast Reconstr Surg* 2011;127(5):1925–31. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31820cf40a. PMID: 21532421
15. Anand A.G., Tran E.J., Hasney C.P. et al. Oropharyngeal reconstruction using the supraclavicular artery island flap: a new flap alternative. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(2):438–41. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31823aebce. PMID: 22286426
16. Granzow J.W., Suliman A., Roostaiean J. et al. The supraclavicular artery island flap (SCAIF) for head and neck reconstruction: surgical technique and refinements. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 Jun;148(6):933–40. DOI: 10.1177/0194599813484288. PMID: 23554115
17. Yadav S.K., Shrestha S. Current and Advancing Concepts in Pedicled Flaps, Old and New, for Oral and Maxillofacial Reconstruction. *Medical & Clinical Reviews* 2016;(2):9. Available: [www.imedpub.com/](http://www.imedpub.com/). DOI: 10.21767/2471-299X.100018
18. Herr M.W., Bonanno A., Montalbano L.A. et al. Assessment of Shoulder Function Following Head and Neck Reconstruction with the Supraclavicular Artery Flap: A Pilot Study. *Triological Society Posters 2014, Combined Sections Meeting, January 10–12, 2014 in Loews Resort*. Available: [www.triomeetingposters.org/wp-content/uploads/2014/01/059.pdf](http://www.triomeetingposters.org/wp-content/uploads/2014/01/059.pdf)
19. Supraclavicular Artery Flap. In: Wei F-C., Mardini S. *Flaps and reconstructive surgery*. Elsevier Science, 2017, p. 387–95. ISBN: 978-0-323-24322-3

# Нутритивная поддержка как обязательный компонент терапии сопровождения при лучевом и химиолучевом лечении больных с опухолями головы и шеи

А.В. Бойко<sup>1</sup>, А.Р. Геворков<sup>1</sup>, Е.Э. Волкова<sup>2</sup>, С.В. Шашков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение лучевой терапии с модификацией Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>2</sup>ООО «Нутриция Эдванс», Россия, 143421 МО, Красногорский район, 26-й км автодороги «Балтия», БЦ «Рига Лэнд», блок В

Контакты: Артем Рубенович Геворков dr.gevorkov@gmail.com

Публикация посвящена вопросам терапии сопровождения при лучевом и химиолучевом лечении больных с опухолями головы и шеи. Особое внимание уделено роли нутритивной поддержки на всех этапах ведения пациентов. Представлены основные методы оценки нутритивного статуса и рисков, а также принципы выбора вариантов лечебного питания.

**Ключевые слова:** опухоли головы и шеи, нутритивная недостаточность, химиолучевая терапия, терапия сопровождения, качество жизни больных

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-50-60

## Nutritional support as an obligatory component of accompanying therapy for head and neck tumors during radiotherapy and chemoradiotherapy

A.V. Boyko<sup>1</sup>, A.R. Gevorkov<sup>1</sup>, E.E. Volkova<sup>2</sup>, S.V. Shashkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Beam Therapy with Modification, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center at the Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Nutricia Advance, block V, Business Center "Riga-Land", 26th km of the Baltiya highway, Krasnogorsk Region, Moscow Region 143421, Russia

The article considers supportive therapy in patients with head and neck tumors during radiotherapy and chemoradiotherapy.

Special attention is given to nutritional support on every stage of patient care. The main methods of evaluation of nutritional status and risks are presented, as well as principles of clinical nutrition selection.

**Key words:** head and neck tumors, nutritional deficiency, chemoradiotherapy, supportive therapy, quality of life

### Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи является агрессивным заболеванием, которое часто диагностируется на поздних стадиях и требует применения передовых методов лечения. Так, в 2015 г. у 60,7 % из 8184 больных с опухолями полости рта и у 80,6 % из 4940 пациентов с поражением глотки были первично выявлены III–IV стадии процесса [1], в то же время уровень смертности на первом году с момента постановки диагноза у них достиг соответственно 32,6 и 40,7 %. По данным группы Global Burden of Disease Cancer Collaboration, проанализировавшей около 700 тыс. новых случаев заболевания раком головы и шеи за 2015 г., в группе риска находятся все возрастные группы, в том числе и молодые, социально активные люди. Перед онкологами стоят задачи излечения больных от рака, а также задачи реабилитации, социальной

адаптации и сохранения высокого качества жизни больных. Перечисленное приобретает особое значение в связи с внедрением все более агрессивных методов лечения, направленных на снижение в мире смертности от злокачественных новообразований головы и шеи, превышающей 270 тыс. человек в год [2].

Высокая летальность при плоскоклеточном раке головы и шеи обусловлена не только поздним выявлением болезни, но и недостаточным использованием наиболее эффективных комбинированных и комплексных методов лечения. В России за 2015 г. 55–65 % больных первичным орофарингеальным раком получили комбинированное либо комплексное лечение, в том числе 15 % пациентов была проведена химиолучевая терапия [1]. Применение эффективных методов противоопухолевого воздействия нередко ограничено состоянием пациентов и требует адекватной поддер-



живающей терапии в рамках подготовки и далее — в процессе лучевого, лекарственного и хирургического лечения. В то же время изменение в последние десятилетия подходов к ведению онкологических больных, в том числе активное применение терапии сопровождения, дало заметное улучшение результатов лечения и качества жизни пациентов.

Лучевая и химиолучевая терапия на сегодняшний день являются одними из основных методов лечения опухолей головы и шеи, поскольку обеспечивают высокие показатели локорегионарного контроля, общей и безрецидивной выживаемости пациентов [3–11]. Кроме того, лучевой метод, не уступая хирургическому методу в эффективности, является по сравнению с ним функционально и косметически щадящим. При значительной распространенности опухолевого процесса, облучение применяется как ключевой этап комбинированного и комплексного лечения [4]. Особое место отводится лучевой терапии в лечении рецидивов опухолей головы и шеи и в рамках паллиативной помощи.

Выбор метода лечения должен учитывать как его эффективность, так и возможные осложнения. Одно из основных направлений эволюции лучевой и лекарственной терапии заключается во внедрении все более агрессивных методов противоопухолевого воздействия, что позволяет эффективно лечить больных на поздних стадиях опухолевого процесса, однако сопровождается высоким риском развития побочных эффектов, приводящих к снижению качества жизни пациентов, а иногда к глубокой инвалидизации и даже смерти [12–15]. 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 сама возможность успешного проведения противоопухолевого лечения 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 [16–20]. Исключение влияния этих факторов является настолько важной задачей, что в рекомендациях указываются как обязательные для успешного лечения опухолей головы и шеи профильные специалисты в составе мультидисциплинарной команды и объем сопроводительной терапии [21]. 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 проявления выраженных побочных эффектов химиолучевой терапии [22, 23]. Третья группа факторов объединяет параметры противоопухолевого лечения. Следует ожидать появления выраженных побочных эффектов при подведении высоких суммарных доз ионизирующего излучения (более 50 Гр), применении нетрадиционных режимов фракционирования с интенсивным подведением доз, одновременном химиолучевом лечении, предшествующей индукционной химиотерапии, большом объеме облучаемых тканей [17, 18, 20, 22].

Большинство пациентов обращаются в специализированные онкологические учреждения уже на поздних стадиях процесса и с признаками нутритивной недостаточности. Обычно у онкологических больных отмечается отрицательный энергетический баланс из-за пониженного поступления энергетических субстратов. Энергозатраты постепенно растут, что без со-

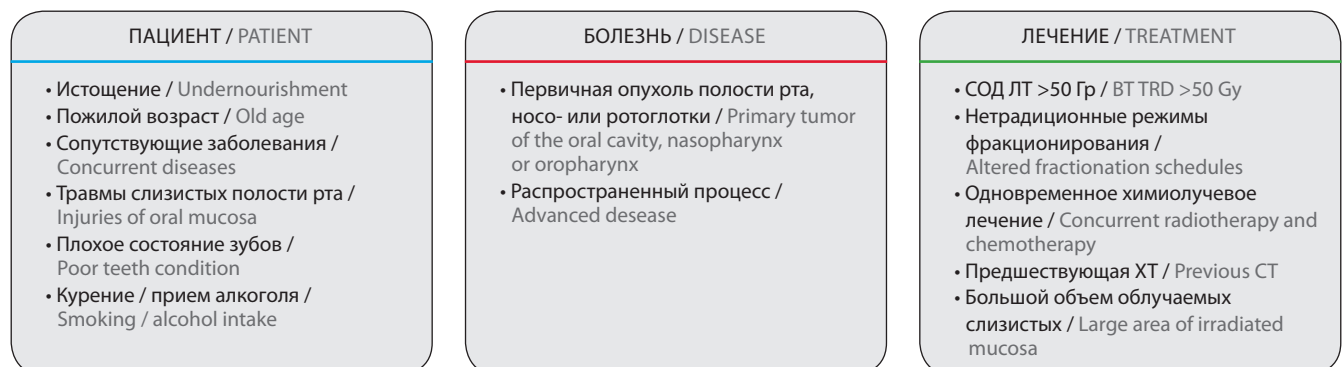


Рис. 1. Риск возникновения побочных эффектов

Сокращения: СОД ЛТ — суммарная очаговая доза лучевой терапии, ХТ — химиотерапия

Fig. 1. Risk of adverse effects

Abbreviations: BT TRD — radiotherapy total radiation dose, CT — chemotherapy

ответствующего увеличения калорийности пищи может приводить к потере 1–2 кг мышечной массы в месяц [24–27]. Важно отметить, что потерей веса на фоне опухолевой прогрессии врачи нередко пренебрегают, в то время как сам пациент не может адекватно скорректировать свою диету. В ряде исследований было показано, что более чем у 50 % больных облучение начинают на фоне нутритивной недостаточности, а к моменту завершения лечения частота ее проявления превышает 80 % [28–30]. Как сама опухоль орорфарингеальной области, так и лучевые реакции в виде мукозита могут препятствовать нормальному пероральному питанию. С другой стороны, следствием выраженной нутритивной недостаточности является раннее проявление и более тяжелое течение лучевых реакций, что приводит к вынужденным перерывам в курсе облучения и потери его эффективности [31, 32]. Также значительно страдает качество жизни больных [33].

Очевидно, что в результате роста числа больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи и применения агрессивных методов противоопухолевого лечения онкологи все чаще будут сталкиваться с побочными эффектами лучевой и лекарственной терапии [34, 35]. В итоге 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, отдаляют возможность проведения дальнейших этапов комбинированного и комплексного плана, создают риск развития осложнений, усугубляют психическое состояние пациентов и снижают качество их жизни [36–38]. Адекватная терапия сопровождения с обеспечением высокого качества жизни в процессе и после лечения основного заболевания — это одна из основных задач современной онкологии. Нутритивная поддержка является обязательным компонентом комплексной терапии сопровождения и может быть рекомендована на всех этапах ведения больных, а преимуществом рационального лечебного и диетического питания, сбалансированного по пищевой и энергетической ценности, обязательна для успешного лечения больных с опухолями головы и шеи.

На сегодняшний день нутритивная поддержка пациентов указывается как обязательное условие успешного ведения онкологических пациентов в международных и отечественных рекомендациях, а также регламентирующих документах:

- приказ Минздрава России от 05.08.2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» с изменениями и дополнениями;

- Методические рекомендации «Специализированное лечебное питание в лечебно-профилактических

учреждениях» (утв. Научным советом по медицинским проблемам питания при Министерстве здравоохранения и социального развития РФ и Российской академии медицинских наук 25.07.2005 г.);

- приказы Минздравсоцразвития России от 07.10.2005 г. № 624, 10.01.2006 г. № 2 и 26.04.2006 г. № 316 «О внесении изменений в Инструкцию по организации лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях, утвержденную приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. № 330»;

- приказ Минздрава России от 21.06.2013 года № 395н «Об утверждении норм лечебного питания»;

- Практические рекомендации RUSSCO 2016 по нутритивной поддержке онкологических больных [39];

- NCCN Guidelines. Version 2.2016 [21].

Согласно полученным на сегодняшний день данным, в том числе представленным членами консенсусной группы Европейского общества клинического питания и метаболизма и Европейского общества химиотерапевтов (ESPEN–ESMO), онкологии как ни одной отрасли клинической медицины показана нутритивная поддержка, которая при этом не имеет влияния на рост опухоли. Несмотря на это врачи часто не представляют реальных потребностей энергии и белка у своих пациентов. Как правило, все ограничивается знанием о назначенной диете, предписанный состав которой может расходиться с действительным объемом полученной энергии и нутриентов. В таком случае нутритивная поддержка носит формальный характер и не имеет реального отношения к комплексу терапии сопровождения.

**Подготовка пациента к лечению. Оценка нутритивного статуса и рисков. Общие принципы нутритивной поддержки**

Профилактические мероприятия в рамках подготовки к лучевому и химиолучевому лечению целесообразно начинать за несколько недель до проведения облучения. Необходимо заранее (за 14 дней) санировать полость рта (удалить корни и кариозные зубы, а также снять металлические коронки в зоне облучения). Больным рекомендуют ежедневно полоскать полость рта теплыми дезинфицирующими растворами, например отваром ромашки, зверобоя, шалфея и др. Назначают механически и химически щадящую, богатую белком диету, запрещают употребление алкогольных напитков и курение. Следует исключить грубую, острую, пряную, кислую, горячую и холодную пищу. Оптимальна пища паровая, вареная, измельченная или протертая. Питание должно быть частым и небольшими порциями. Рекомендуется употреблять больше жидкости (кисели, компоты, отвар шиповника, нектар морс).

Предварительная оценка нутритивного статуса и обеспечение нутритивной поддержки является обя-

## СТРАТЕГИЯ «НАЙТИ – НАКОРМИТЬ – НАБЛЮДАТЬ» / FIND – FEED – MONITOR STRATEGY

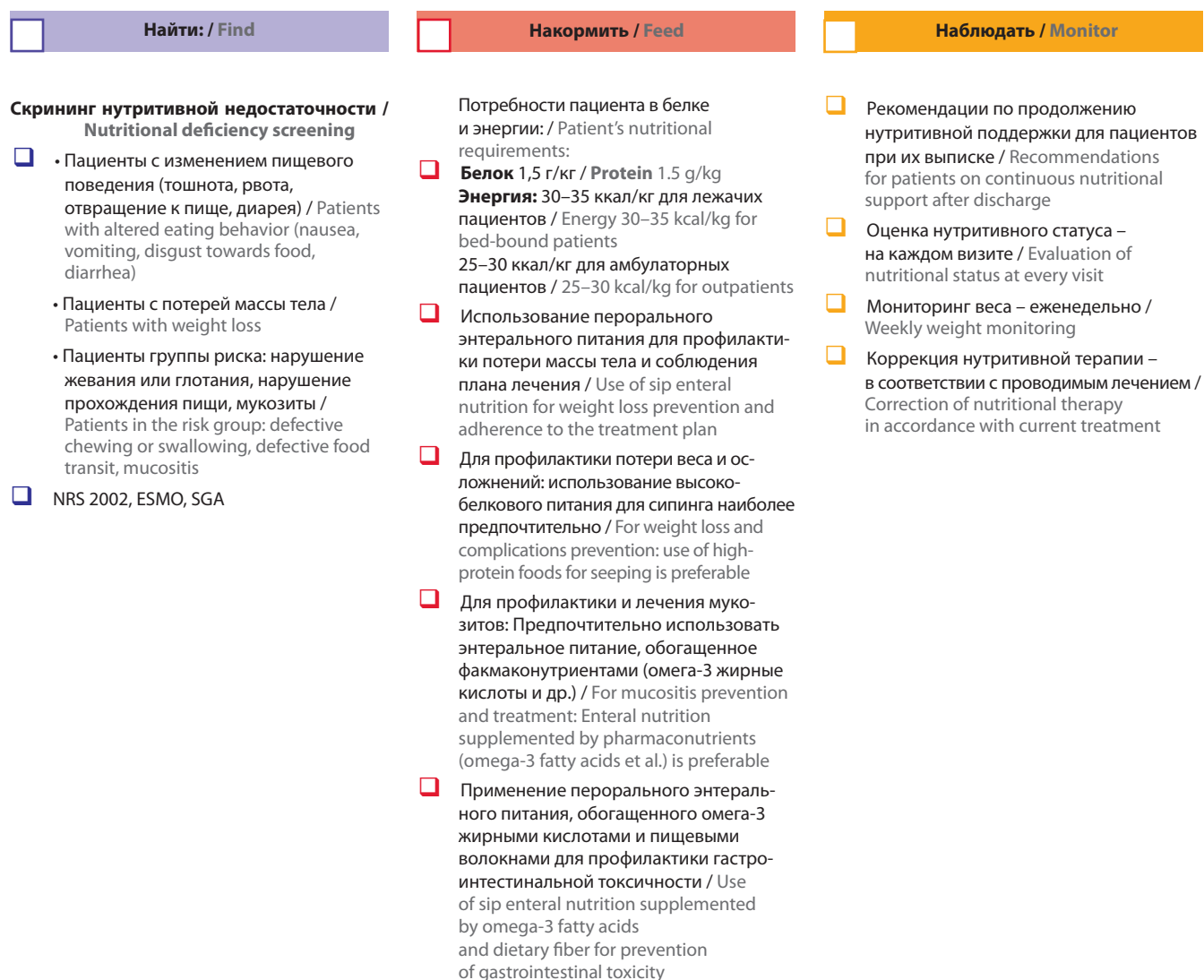


Рис. 2. Общая схема оценки нутритивного статуса и нутритивной поддержки больного с опухолью головы и шеи

**Сокращения:** NRS, ESMO, SGA – опросники для оценки нутритивного статуса пациента: NRS (Nutritional Risk Screening – Скрининг риска развития недостаточности питания), SGA (Subjective Global Assessment – Субъективная глобальная оценка), ESMO (European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии)

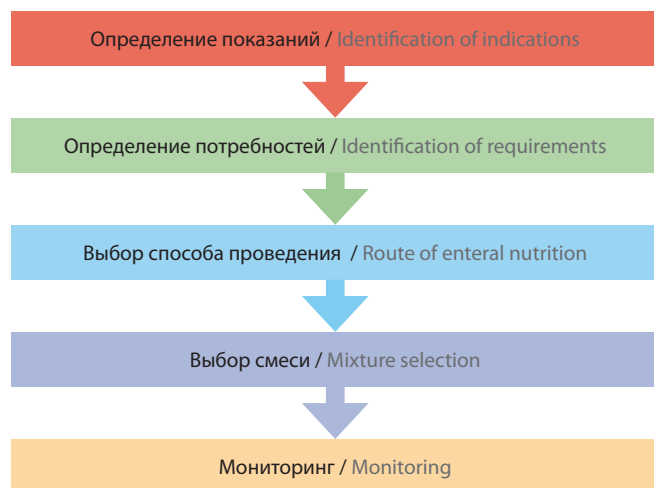
Fig. 2. A general diagram of nutritional status and nutritional support identification in patients with head and neck tumors

**Abbreviations:** NRS 2002, ESMO, SGA – questionnaires for evaluation of patient's nutritional status: NRS (Nutritional Risk Screening), SGA (Subjective Global Assessment), ESMO (European Society for Medical Oncology)

зательной задачей (рис. 2). Своевременное выявление пациентов в группе риска питательных нарушений позволяет предотвратить прогрессирующую потерю массы тела и развитие рефрактерной кахексии. Классическими признаками кахексии являются индекс массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup>, а также концентрация альбумина менее 30 г/л. Согласно современным представлениям, синдром анорексии-кахексии характеризуется 3 симптомами: непреднамеренной потерей массы тела свыше 10 % от исходной за предшествующие полгода, низкой калорийностью питательного рациона (не более 1500 ккал/сутки), повышенным

уровнем С-реактивного белка (более 10 мг/л) [40]. Для сохранения положительного азотистого баланса и жировых запасов небелковые калории должны на 130 % превышать уровень основного обмена. Согласно рекомендациям ESPEN, суточные потребности пациента в белке составляют 1–1,5 г/кг, а энергии – 20–25 ккал/кг для пациентов, находящихся на постельном режиме, и 30–35 ккал/кг для пациентов, проходящих амбулаторное лечение.

Скрининг и мониторинг недостаточности питания должны проводиться на протяжении всего времени лечения онкологического больного. С этой целью применя-



**Рис. 3.** Алгоритм назначения нутритивной поддержки  
Fig. 3. Algorithm of nutritional support prescription

ются специальные опросники NRS-2002 (Nutritional Risk Screening – Скрининг риска развития недостаточности питания), SGA (Subjective Global Assessment – Субъективная глобальная оценка), ESMO (European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии), а также оцениваются антропометрические и лабораторные показатели, характеризующие недостаточность питания. В целом алгоритм назначения нутритивной поддержки выглядит так (рис. 3):

- 1) определение показаний к назначению нутритивной поддержки (оценка нутритивного статуса),
- 2) определение потребности пациента в основных нутриентах (энергия, белок),
- 3) выбор способа проведения нутритивной поддержки,
- 4) подбор препаратов для нутритивной поддержки,
- 5) мониторинг.

Для скрининговой оценки нутритивного риска ESPEN рекомендует использовать шкалу NRS-2002, состоящую из двух блоков [41]. В соответствии с рекомендациями ESMO можно использовать балльную шкалу. Учитывая основные показатели тяжести синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма (потеря массы тела, гипоальбуминемия и др.), можно рассчитать индекс нутритивного риска по Базби (G.P. Buzby). Все указанные варианты скрининга подробно описаны в Практических рекомендациях RUSSCO 2016 по нутритивной поддержке онкологических больных [39]. Важным показателем нутритивной недостаточности является скорость снижения массы тела. Потеря более 2–5 % массы тела за неделю или более 10 % за 6 мес свидетельствует об одинаково тяжелом истощении организма [42, 43].

На основании полученных данных проводится расчет потребностей конкретного пациента. У больных с избыточной массой тела он ведется на идеальную

**Таблица 1.** Потребности больных в основных нутриентах (белках, жирах, углеводах) в зависимости от степени нарушения питания  
Table 1. Patients' requirements for the main nutrients (protein, fat, carbohydrates) depending on the level of nutritional disease

| Нутриенты<br>Nutrients                | Недостаточность питания<br>Nutritional deficiency |                     |                   |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------|-------------------|
|                                       | легкая<br>mild                                    | средняя<br>moderate | тяжелая<br>severe |
| Белки, г/кг<br>Protein, g/kg          | 0,8–1,0                                           | 1,0–1,5             | 1,5–2,0           |
| Жиры, г/кг<br>Fat, g/kg               | 1,0–1,5                                           | 1,5–2,0             | 2,0–3,0           |
| Углеводы, г/кг<br>Carbohydrates, g/kg | 3,0–4,0                                           | 4,0–5,0             | 5,0–6,0           |
| Энергия, ккал/кг<br>Energy, kcal/kg   | 25–35                                             | 35–45               | 45–60             |

(рекомендуемую) массу тела, тогда как при гипотрофии ориентируются на существующие показатели (табл. 1). Идеальная масса тела не всегда совпадает с внешним видом пациента. У пациентов с ожирением может развиваться нарушение белкового питания и, несмотря на избыточную массу тела, отмечаться нутритивный дефицит [44].

Нутритивная поддержка должна начинаться еще до начала лечения, поскольку большинство исследователей отмечают положительный ее эффект на всех этапах ведения онкологических пациентов [42, 45].

В настоящее время применяется несколько способов нутритивной поддержки: энтеральное питание через зонд или гастростому, сипинг и парентеральное питание. Энтеральное питание через назогастральный или назоинтестинальный зонд не является оптимальным в связи с травмированием самим зондом облучаемых слизистых. Гастростомия позволяет доставлять питание в желудочно-кишечный тракт в обход объема облучения. Сипинг представляет собой пероральный прием питательных смесей мелкими глотками. Этот метод предпочтителен, так как наиболее физиологичен, способствует сохранению нормального акта глотания и ранней реабилитации пациентов. Суть перорального использования энтеральных смесей заключается в употреблении гиперкалорической энтеральной смеси на фоне повышенных потребностей в белковых и энергетических субстратах, когда сохранена возможность самостоятельного питания через рот [42, 46]. Энтеральное питание через зонд или гастростому назначается в случае неадекватного перорального приема пищи (дисфагия, выраженный болевой синдром). Зонд устанавливается в случае предполагаемой длительности такого варианта питания на срок



не более 6 нед. Парентеральное питание играет меньшую роль, чем энтеральное, поскольку усвоение питательных веществ естественным путем более эффективно и сохраняет функцию желудочно-кишечного тракта [39, 47]. Парентеральное питание включает введение донаторов энергии (к ним относятся растворы углеводов и жировые эмульсии) и донаторов пластического материала для синтеза белка (растворы аминокислот). Наиболее перспективным является применение систем «все в одном». В ряде случаев оптимальным является назначение смешанного варианта в виде комбинации лечебного энтерального и парентерального питания.

Итак, нутритивная поддержка начинается еще до начала лучевой или химиолучевой лечения согласно оценке нутритивного статуса, при значительной потере веса за последние 3 мес (10 % и более), индексе массы тела менее  $18,5 \text{ кг/м}^2$ , нарушении приема пищи или сокращении его объема в короткие сроки. По возможности назначают сипинг, а в качестве альтернативы устанавливают назогастральный зонд или накладывают гастростому. Калораж пищи определяют из расчета  $25\text{--}30 \text{ ккал/кг}$  в день, при суточной дозе белка не менее  $1\text{--}1,5 \text{ г/кг}$ . Пациентам удобно использовать готовые смеси с повышенным содержанием белка (например, Нутридринк Компакт Протеин).

Особо следует обратить внимание на необходимость повторного скрининга непосредственно перед началом лечения. Принципиальны нормализация уровня общего белка, альбумина, лимфоцитов и положительная динамика веса. Предварительная подготовка 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.

Принципы ведения и нутритивной поддержки больных в процессе лучевой и химиолучевой терапии

Поскольку лучевая терапия является локальным методом, побочные эффекты при лечении опухолей головы и шеи, за исключением общей слабости, также носят местный характер и ограничиваются облучаемой областью. Местные лучевые побочные эффекты подразделяют на ранние, наступающие в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 мес после нее, и поздние, возникающие после этого срока. Прямую связь между клиническим проявлением ранних и развитием поздних лучевых повреждений удается установить не всегда, однако непосредственная патогенетическая связь между ними определенно существует [13, 15, 23, 48, 49].

Лучевые реакции обратимы и со временем купируются самостоятельно. Лучевые повреждения являются необратимым патологическим процессом с морфоло-

гическими и функциональными нарушениями. Наиболее распространенным побочным эффектом, возникающим в ходе лучевой терапии у больных орофарингеальным раком, является лучевой мукозит (эпителиит), возникающий более чем у 60 % пациентов при проведении стандартного режима фракционирования и практически у всех больных при нетрадиционных режимах или химиолучевой терапии [17, 19, 50]. Радиотерапевты за рубежом свидетельствуют, что более чем в 40 % случаев при проведении облучения с лекарственной модификацией развиваются побочные эффекты тяжелой степени [3, 5, 12–14, 22]. В отечественных работах частота тяжелых лучевых повреждений, как правило, не превышает 10–20 % [51, 52]. Мукозит играет ключевую роль в переносимости лучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи, а также значительно влияет на качество жизни больных в процессе лечения и после его завершения. Необходимо отметить, что спектр ранних побочных эффектов значительно шире и включает дерматит, ксеростомию, накопление вязкого секрета, дисгевзию, дисфагию, одиофагию, алопецию в области облучения, ослизность, присоединение вторичной инфекции в зоне облучения или в результате аспирации. Позже, в зависимости от локализации облучения и лучевой нагрузки на здоровые ткани, может наблюдаться ксеростомия, дисгевзия, дисфагия, повышенный риск аспирации, дисфункция щитовидной железы, тризм, остеонекроз, кариес, трофические язвы слизистой оболочки и кожи, лимфостаз, катаракта, снижение слуха, стриктура пищевода [53, 54]. Побочные эффекты во многом взаимосвязаны патогенетически и провоцируют друг друга, причем неадекватное ведение пациента с ранними лучевыми реакциями может приводить к поздним лучевым повреждениям [55–58].

Следует учитывать также побочные эффекты лекарственного компонента химиолучевой терапии. 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, а также алопеции и дисбиозе [6, 7, 59, 60]. Альтернативным вариантом лекарственной модификации является селективное повышение радиочувствительности опухоли путем таргетной модификации цетуксимабом. Важно отметить, что, согласно мировому клиническому опыту, применение таргетных препаратов не сказывается на степени тяжести и длительности проявлений лучевого эпителиита и дисфагии, а также не влияет на качество жизни больных [61, 62]. 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 итоге любой 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 анальгезирующая терапия показана как при болевом синдроме, формирующемся в результате опухолевого поражения, так и при возникающих в процессе терапии лучевых реакциях. Боль вызывает мощный стойкий вазоспазм, мешая тем самым 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 из-за недостаточного питания в сочетании с гиподинамией и лекарственным обезболиванием нередко возникают запоры 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.

С момента начала проявлений лучевого мукозита 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 [50]. Обезболивание должно назначаться в соответствии со шкалой Всемирной организации здравоохранения. Чаще всего требуется лечение опиатами, причем следует обратить внимание на трансдермальные формы их применения [53]. Адекватное питание и поддержание водного баланса является жизненно важными.

Борьба с «ятрогенной» нутритивной недостаточностью вследствие лучевой и химиолучевой терапии является важнейшей задачей в рамках успешного лечения больных с опухолями головы и шеи. Особую роль

**Таблица 2.** Показания для назначения энтерального питания (ESMO – ESPEN 2011 [41])

Table 2. Indications for enteral nutrition (ESMO – ESPEN 2011 [41])

| Показания<br>Indications                                                                                                                                                                   | Уровень доказательности<br>Level of evidence |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Наличие недостаточности питания<br>Nutritional deficiency                                                                                                                                  | C                                            |
| Если пациент не принимал пищу более 7 дней<br>Patient didn't eat for 8 days or more                                                                                                        | C                                            |
| Неадекватный прием пищи (менее 60 % от необходимого количества килокалорий в сутки – более 10 дней)<br>Inadequate food intake (less than 60 % of required daily kcals for 11 or more days) | C                                            |
| Потеря массы тела вследствие недостаточного приема пищи<br>Weight loss due to insufficient food intake                                                                                     | B                                            |

**Примечание:** уровни доказательности: B – средний (когортные исследования и исследования типа случай-контроль), C – низкий (неконтролируемые исследования и консенсусы специалистов).

*Note:* levels of evidence: B – intermediate (cohort studies and case-control studies), C – low (single-arm studies and specialist consensus).

играет сбалансированность приема пищи, что помогает поддерживать стабильный вес. Необходимо отметить, что нутритивная поддержка проводится с лечебной целью, поскольку период проведения лучевого лечения характеризуется повышенной потребностью организма в энергетическом и пластическом обеспечении. У пациентов без выраженной дисфагии, получающих лучевое и химиолучевое лечение, методом выбора является пероральное энтеральное питание. Нутритивная терапия должна начинаться сразу при выявлении нутритивной недостаточности или при отсутствии достаточного питания через рот в течение 7 дней (табл. 2). Энтеральное лечебное питание начинают при неадекватности диетического питания через рот (т.е. при менее 60 % от общих энергетических потребностей в течение 10 дней).

В качестве сипинга предпочтительно использовать высокобелковые смеси. Расчет основных потребностей пациента ориентирован на общее количество потребляемой энергии и количественное соотношение различных субстратов. Необходимое количество калорий чаще всего рассчитывается с учетом его энергетических затрат с ориентиром на предупреждение нарастания дефицита энергии [42, 45, 63]. Для пациентов, получающих лучевое и химиолучевое лечение, является оптимальным применение смесей, обогащенных омега-3 жирными кислотами и пище-

Таблица 3. Принципы выбора специализированного питания

Table 3. Principles of selecting specialized nutrition

| Состояние<br>State                                                                                | Рекомендации<br>Recommendations                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Невозможность принимать достаточный объем пищи<br>Inability to intake a sufficient amount of food | Насыщенное питание в малом объеме<br>High dense nutrition in low amounts                                                                                                        |
| Выраженные мукозиты<br>Severe mucositis                                                           | Питание, обогащенное омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами<br>Nutrition supplemented by omega-3-polyunsaturated fatty acids                                               |
| Нарушение стула<br>Altered bowel pattern                                                          | Питание с пищевыми волокнами<br>Nutrition with dietary fiber                                                                                                                    |
| Тошнота, нарушения вкуса, отвращение к пище<br>Nausea, dysgeusia, disgust towards food            | Продукт без выраженного вкуса и запаха / специализированные смеси (кислые)<br>Products without significant or neutral smell or taste / enteral nutrition with sour taste (sour) |

выми волокнами (например, Фортикер) (табл. 3) [64]. При этом рекомендованная энергетическая ценность должна превышать расчетную относительную калорийность (по Harris — Benedict) в 1,5 раза, а соотношение калорий к азоту составлять 150: 1 [65]. Омега-3 жирные кислоты обладают противовоспалительным, антиоксидантным действием, а также повышают аппетит, что оптимально для пациентов с его снижением и нарушением вкуса на фоне выраженного лучевого мукозита полости рта и глотки [66]. Пищевые волокна в составе смесей помогают решить вопрос с нарушением работы кишечника — традиционной проблемой больных с опухолями головы и шеи с неадекватным питанием и назначенным обезболиванием. Возможно сочетание пероральной диеты с приемом энтеральных смесей, обогащение натуральных продуктов, а также другие сочетания вариантов питания, в том числе с частичным применением парентерального питания.

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. В случае нарастания дисфагии целесообразно обеспечение энтерального питания через зонд или гастростому. Необходимо учитывать, что на высоте лучевых реакций установка зонда может быть сопряжена с повышенным риском травматизации облученных тканей. При дисфагии обязательны контроль проявлений вторичной инфекции и специальное обучение 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 противорефлюксными препаратами [12, 67]. Травмы, алкоголь, курение, раздражающая пища легко вызывают изъязвление слизистой оболочки, что нередко сопровождается обнажением кости нижней челюсти с последующим развитием остеомиелита. Пациенту следует рекомендовать продолжать контролировать массу тела. Проводится оценка нутритивного статуса и степени нутритивной недостаточности при каждом контрольном обследовании. На усмотрение курирующего специалиста возможно дальнейшее назначение нутритивной терапии, предпочтительно сипинга.

В заключение обратим внимание на то, что 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, отдаляют возможность проведения дальнейших этапов комбинированного и комплексного плана, создают риск развития осложнений, усугубляют психическое состояние пациентов и снижают качество их жизни [36–38]. Нутритивная поддержка больных с опухолями головы и шеи является одной из основных задач, поскольку играет важную роль на всех этапах лечения и реабилитации.

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

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. [State of oncological care in Russia in 2015. Editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI imeni P.A. Hertzena – filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2016. (In Russ.)].
2. The Global Burden of Cancer 2015. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. JAMA Oncol. Published online December 3, 2016. <http://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2588797>
3. Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach. Ed. by J.J. Lu, L.W. Brady. New York: Springer, 2008.
4. Pignon J.P., le Maître A., Maillard E., Bourhis J. 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. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014. PMID: 19446902.
5. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. By eds.: E.K. Hansen Roach III Mack. Springer, 2010.
6. Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L. 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. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.008. PMID: 12506176.
7. Pignon J.P., Bourhis J., Domenge C., Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 2000;355(9208):949–55. PMID: 10768432.
8. Bourhis J., Amand C., Pignon J.P. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004;22:5505.
9. Calais G., Alfonsi M., Bardet E. 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. PMID: 10601378.
10. Brizel D.M., Albers M.E., Fisher S.R. 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.
11. Posner M.R., Herschock D., 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.
12. 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;26(1):77–84. DOI: 10.1002/hed.10326. PMID: 14724910.
13. 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-1077. PMID: 15041712.
14. Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.J. et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. CA Cancer J Clin 2012;62(6):400–22. DOI: 10.3322/caac.21157. PMID: 22972543.
15. Kang H.S., Roh J.L., Lee S. et al. Non-cancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy: a prospective study. Medicine (Baltimore) 2016;95(19):e3403. DOI: 10.1097/MD.0000000000003403.
16. Bensinger W., Schubert M., Ang K.K. 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;quiz S22–4. PMID: 18289497.
17. Rosenthal D.I., Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Semin Radiat Oncol 2009;19:29–34. DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.09.006. PMID: 19028343.
18. 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. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8. PMID: 12742264.
19. 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. DOI: 10.3892/mco.2014.253. PMID: 24772297.
20. Zhu G., Lin J., Kim S. 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. DOI: 10.1186/s12885-016-2073-z. PMID: PMC4730602.
21. NCCN Guidelines. Version 2.2016. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
22. Vera-Llonch M., Oster G., Hagiwara M., Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. Cancer 2006;106:329–36. DOI: 10.1002/cncr.21622. PMID: 16342066.
23. Mortensen H.R., Overgaard J., Jensen K. 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. DOI: 10.3109/0284186X.2013.824609. PMID: 24047339.
24. Barrera R. Nutritional support in cancer patients. J Parenter Enteral Nutr 2002;26(5):63–71. DOI: 10.1177/014860710202600516. PMID: 12216725.
25. Bloch A. Nutrition support in cancer. Semin Oncol Nurs 2000;16(2):122–7. DOI: 10.1053/on.2000.5555.
26. Bozzetti F., Gavazzi C., Miceli R. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. J Parenter Enteral Nutr 2000;24(1):7–14. DOI: 10.1177/014860710002400107. PMID: 10638466.
27. Bozzetti F. Nutrition and gastrointestinal cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001;4(6):541–6. DOI: 10.1097/00075197-200111000-00014. PMID: 11706291.
28. Langius J.A., Doornaert P., Spreeuwenberg M.D. et al. Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. Radiother Oncol 2010;97(1):80–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.02.017. PMID: 20223540.
29. Matthews T.W., Lampe H.B., Dragosz K. Nutritional status in head and neck cancer patients. J Otolaryngol 1995;24(2):87–91. PMID: 7602677.



30. Unsal D., Menten B., Akmansu M. et al. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am J Clin Oncol* 2006;29(2):183–8. DOI: 10.1097/01.coc.0000198745.94757.ee. PMID: 16601440.
31. Meyer F., Fortin A., Wang C.S. et al. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1454–62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.022. PMID: 21640495.
32. Capuano G., Grosso A., Gentile P.C. et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head Neck* 2008;30(4):503–8. DOI: 10.1002/hed.20737. PMID: 18098310.
33. Langius J.A., van Dijk A.M., Doornaert P. et al. More than 10 % weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. *Nutr Cancer* 2013;65(1):76–83. DOI: 10.1080/01635581.2013.741749. PMID: 23368916.
34. 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. DOI: 10.1097/COC.0b013e31826b9920. PMID: 23357967.
35. 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. DOI: 10.1016/j.anorl.2013.06.007. PMID: 24657191.
36. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных. Материалы IV ежегодной Российской онкологической конференции, 21–23 ноября 2000 г., Москва. С. 125. Доступно по: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/04/43.php>. [Gorbu-nova V.A., Breder V.V. Quality of life of oncological patients. Proceedings of the IV Annual Russian Oncological Conference, November 21–23, 2000, Moscow. P. 125. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/04/43.php>. (In Russ.)].
37. 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;8:176.
38. 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.
39. Практические рекомендации RUSSCO по нутритивной поддержке онкологических больных, 2016 г. Доступно по: [www.rosoncweb.ru/stand-arts/RUSSCO/2016/40.pdf](http://www.rosoncweb.ru/stand-arts/RUSSCO/2016/40.pdf). [RUSSCO practical guidelines on nutritional support in oncological patients, 2016. Available at: [www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/40.pdf](http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/40.pdf). (In Russ.)].
40. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р. Питательная поддержка в онкологии. Онкогинекология 2014;1:34–45. [www.osors.com/oncogynecology/JurText/j2014\\_1/01\\_14\\_C34.pdf](http://www.osors.com/oncogynecology/JurText/j2014_1/01_14_C34.pdf). [Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Kashiya Sh.R. Nutritional support in oncology. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2014;1:34–45. Available at: [www.osors.com/oncogynecology/JurText/j2014\\_1/01\\_14\\_C34.pdf](http://www.osors.com/oncogynecology/JurText/j2014_1/01_14_C34.pdf) (In Russ.)].
41. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002 *Clin Nutr* 2003;22(4):415–21.
42. Duguet A., Bachmann P., Lallemand Y. Summary report of the standards, options and recommendations for malnutrition and nutritional assessment in patients with cancer. *Br J Cancer* 2003;89(1):92–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601089. PMID: PMC2753013.
43. Heys S.D., Schofield A. C., Wahle K.W., Garcia-Caballero M. Nutrition and the surgical patient: triumphs and challenges. *Surgeon* 2005;3(3):139–44. PMID: 16075997.
44. Снеговой А.В., Сельчук В.Ю., Салтанов А.И. Нутрикомп АДН Браун Файбер у больных раком желудка с послеоперационными осложнениями. Вестник интенсивной терапии 2003;2:86–7. [Snegovoy A.V., Selchuk V.Yu., Saltanov A.I. Nutricomp ADN Brown Fibre in patients with stomach cancer and postoperative complications. *Vestnik intensivnoy terapii = Intensive Care Herald* 2003;2:86–7. (In Russ.)].
45. Снеговой А.В., Лейдерман И.Н., Салтанов А.И., Стрельчук В.Ю. Основные принципы и технологии клинического питания в онкологии: Методическое руководство для врачей. М., 2006. [Snegovoy A.V., Leyderman I.N., Saltanov A.I., Strelchuk V.Yu. Main principles and technologies of clinical nutrition in oncology: Guidelines for doctors. Moscow: 2006. (In Russ.)].
46. Sánchez Alvarez C., Nuñez Ruiz R., Morán García V. Nutritional support in the patient with GI malignancy. *Nutr Hosp* 2005;20(2):38–40.
47. Луфт В.М., Луфт А.В. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия. Вестник интенсивной терапии 2008;2:43–50. [Luft V.M., Luft A.V. Nutritional support of oncological patients: Possibilities and challenges. *Vestnik intensivnoy terapii = Intensive Care Herald* 2008;2:43–50. (In Russ.)].
48. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Рук-во для врачей. Под ред. Е.С. Киселевой. М.: Медицина, 1996. Beam therapy of malignant tumors. Guidelines for doctors. Ed. E.S. Kiselyova. Moscow: Meditsina, 1996. (In Russ.)].
49. 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.)].
50. Roopashri G., Jayanthi K. Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis – prevention and current therapeutic modalities. *IJDA* 2010;2:174–9.
51. Гладиллина И.А., Шабанов М.А. Лучевое и химиолучевое лечение распространенного рака ротоглотки. Тверь: Губернская медицина, 2001. [Gladilina I.A., Shabanov M.A. Beam therapy and chemoradiotherapy of advanced oropharyngeal cancer. Tver: Gubernskaya meditsina, 2001. (In Russ.)].
52. 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. Chemoradiotherapy of stage III–IV locally advanced head and neck cancer. *Vestnik RONC im. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS* 2007;18(2):39–42. (In Russ.)].
53. 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, 2016. [Clinical problems in oncology: A practical guide to management. Eds. S.Y. Moorkraft, D.L.Y. Lee, D.D. Cunningham; Translation from English. Ed. A.D. Kaprin. Moscow: Geotar, 2016. (In Russ.)].
54. 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. E283.
55. Galloway T., Amdur R. Management and prevention of complications during initial treatment of head and neck cancer. In: Posner M., Brockstein B., Brizel D., Deschler D. (eds). *UpToDate*, Waltham, MA, 2014.
56. 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. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.06.012. PMID: 23845384.
57. 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. DOI: 10.1002/hed.23035. PMID: 22807083.
58. Paleri V., Roe J.W.G., Strojan 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. DOI: 10.1002/hed.23251. PMID: 23828486.
59. 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. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1318. PMID: 9552032.
60. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В.М. Моисеенко. М.: Изд-е Российского общества клинической онкологии, 2015. Доступно по: <http://www.rosoncoweб.ru/standarts/RUSSCO/2014/>. [Practical guidelines on drug therapy of malignant tumors (RUSSCO). Ed. V.M. Moiseenko. Moscow: Izdanie Rossiyskogo Obshchestva klinicheskoy onkologii, 2015. (In Russ.)].
61. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0. PMID: 19897418.
62. Curran D., Giralt J., Harari P.M. et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:2191–7. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8005. PMID: 17538164.
63. Bozzetti F., Bozzetti V. Efficacy of enteral and parenteral nutrition in cancer patients. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2005;10:127–39. DOI: 10.1159/000083302. PMID: 15818026.
64. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В. и др. Оценка эффективности нутритивной поддержки энтеральной смесью «Фортикер» у пациентов с онкологическими заболеваниями в период лучевой и химиотерапии. *Вестник интенсивной терапии* 2009;(4):77–83. [Snegovoy A.V., Saltanov A.I., Manzuk L.V. et al. Evaluation of effectiveness of Forticare enteral mixture in patients with oncological diseases during beam therapy and chemoradiotherapy. *Vestnik intensivnoy terapii* = *Intensive Care Herald* 2009;(4):77–83. (In Russ.)].
65. Решетов И.В., Егоров Г.Н. Предоперационная нутритивная терапия пациентов с опухолями головы и шеи. *Голова и шея* 2013;2:27–34. [Reshetov I.V., Egorov G.N. Preoperative nutritional therapy in patients with head and neck tumors. *Golova i sheya* = *Head and Neck* 2013;(2):27–34. (In Russ.)].
66. Elia M., Van Bokhorst-de van der Schueren M.A., Garvey J. et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006;28(1):5–23. PMID: 16327975.
67. Pauloski B.R. Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;9:889–928. DOI: 10.1016/j.pmr.2008.05.010. PMID: 18940647.

# Влияние морфологических факторов прогноза на отдаленные результаты лечения больных с меланомой кожи головы и шеи

М.Б. Пак<sup>1</sup>, А.М. Мудунов<sup>1,2</sup>, Л.В. Демидов<sup>1,2</sup>, Р.И. Азизян<sup>2</sup>, В.Ж. Бржезовский<sup>2</sup>,  
Д.К. Стельмах<sup>2</sup>, Я.А. Божченко<sup>2</sup>, А.В. Игнатова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

<sup>3</sup>Кафедра онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

**Введение.** Прогноз пациентов с локальной формой первичной меланомы кожи зависит от целого ряда клинико-гистологических особенностей. Среди последних толщина опухоли по Breslow, уровень инвазии по Clark, изъязвление первичной опухоли и пролиферативная активность первичной меланомы, определяемая по митотическому индексу (МИ). Все эти прогностические факторы были объектами многих исследований на протяжении последних 30 лет. Их значимость продолжает оцениваться и в настоящее время. Этому вопросу посвящена настоящая работа.

**Цель:** определить влияние морфологических факторов прогноза (изъязвления, уровня инвазии опухоли по Clark и МИ) на отдаленные результаты лечения в группе больных с первичной меланомой кожи в области головы и шеи.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 174 пациента с меланомой кожи головы и шеи (1995–2014 гг.). У всех больных определяли наличие таких факторов, как: толщина первичной опухоли (Т), наличие изъязвления и уровень инвазии по Clark на архивном гистологическом материале. Пролиферативная активность опухоли (МИ) определена у 24 больных с меланомой кожи толщиной до 1,0 мм.

**Результаты.** Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от наличия изъязвления при N0 коррелировала с отдаленными результатами лечения. Так, 5-летняя выживаемость была хуже —  $51,8 \pm 5,9\%$  в группе с изъязвлением, чем в группе без изъязвления —  $69,5 \pm 6,4\%$  ( $p = 0,046$ ). Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от уровня инвазии по Clark в группе больных N0 коррелировала с отдаленными результатами лечения и прогрессивно ухудшалась при увеличении уровня инвазии. Так, 5-летняя выживаемость при I уровне инвазии составила 100 %, тогда как при V уровне —  $27,8 \pm 9,4\%$  ( $p = 0,00014$ ). Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от МИ не коррелировала с отдаленными результатами лечения. Так, 5-летняя выживаемость для обеих групп составила  $79,5 \pm 13,0\%$  и  $81,8 \pm 11,6\%$  соответственно.

**Выводы.** Изъязвление первичной опухоли является фактором, влияющим на увеличение частоты регионарного метастазирования, что впоследствии приводит к снижению безрецидивной выживаемости больных. Также отмечается прямая зависимость между увеличением частоты регионарного и отдаленного метастазирования с увеличением уровня инвазии по Clark. Имеется неоднозначное влияние выраженности МИ на частоту регионарного метастазирования, что, однако не проявляется при анализе отдаленных результатов, вероятно, этот фактор не настолько «силен».

**Ключевые слова:** меланома кожи, голова и шея, митотический индекс, изъязвление, уровень инвазии по Clark, безрецидивная выживаемость

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-61-68

## Effect of morphological prognostic factors on long-term treatment results in patients with head and neck skin melanoma

M.B. Pak<sup>1</sup>, A.M. Mudunov<sup>1,2</sup>, L.V. Demidov<sup>1,2</sup>, R.I. Azizyan<sup>2</sup>, V.Zh. Brzhezovskiy<sup>2</sup>, D.K. Stelmakh<sup>2</sup>, Ya.A. Bozhchenko<sup>2</sup>, A.V. Ignatova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Chair of Oncology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University at the Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

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

<sup>3</sup>Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

**Introduction.** Prognosis of patients with localized primary cutaneous melanoma depends on various clinical and pathomorphological aspects. The latest ones are the Breslow depth, Clark invasion, ulceration and mitoses in primary tumor. All of this prognostic features have been studied and discussed during last 30 years. The analyses of the prognostic value of this factors is being continued till nowadays, and that is the main idea of our current study.

**The aim** of our study is to determine the influence of pathomorphological factors on long-term treatment results in patients with primary head and neck cutaneous melanoma.

**Materials and methods.** 174 patients with localized primary head and neck cutaneous melanoma were included (were considered for the analysis) (1995–2014). All the patients were considered for Breslow depth (T), Clark invasion, and ulceration using archived pathomorphological tissue samples. The proliferative tumor activity (mitotic rate) was determined in 24 cases with tumor with tumor thickness less than 1.0 mm.

**Results.** Recurrence-free survival according to ulceration and N0 correlated with long-term treatment results. So, 5-year survival was worse in group with ulceration —  $51,8 \pm 5,9\%$  rather than group without ulceration —  $69,5 \pm 6,4\%$  ( $p = 0,046$ ). Recurrence-free survival according to Clark invasion and N0 correlated with long-term treatment results and worsened with growth of invasion level. So, 5-year survival in I level group was  $100\%$  versus  $27,8 \pm 9,4\%$  in V level group ( $p = 0,00014$ ). Recurrence-free survival according to mitotic rate did not correlate with long-term treatment results. So, 5-year survival was  $79,5 \pm 13,0\%$  and  $81,8 \pm 11,6\%$  respectively.

**Conclusions.** Ulceration of the primary tumor is a factor affecting the rate of regional metastases, which subsequently leads to decrease in relapse-free survival. Also, a direct relation exists between increased rate of regional and distant metastases and increased Clark level of invasion. Mitotic index has a certain effect on the rate of regional metastases, but it doesn't manifest in analysis of long-term results. Supposedly, this factor is not "strong" enough.

**Key words:** cutaneous melanoma, head and neck, mitotic rate, ulceration, Clark invasion, recurrence-free survival

## Введение

Прогноз пациентов с локальной формой первичной меланомы кожи (ПМК) зависит от целого ряда клинико-гистологических особенностей. Среди них толщина опухоли по Breslow, уровень инвазии по Clark, изъязвление первичной опухоли и пролиферативная активность первичной меланомы, определяемая по митотическому индексу (МИ) [1–5]. Все эти прогностические факторы были объектами многих исследований на протяжении последних 30 лет. Их значимость продолжает оцениваться и в настоящее время.

Еще в 80-х годах прошлого столетия австралийский патологоанатом Vincent McGovern одним из первых предположил, что МИ может иметь прогностическую значимость [5, 6]. Последующие многочисленные исследования привели к противоречивым результатам в вопросе значимости МИ. Тем не менее, согласно последним данным Sydney Melanoma Unit, МИ является одним из основных прогностических факторов при опухолях до 1,0 мм (T1) [4]. Следуя ре-

комендациям 1982 г. рабочей группы патологоанатомов (Pathology Workshop) под руководством V. McGovern, авторы предложили определять общее число митозов в клетках меланомы на  $1 \text{ мм}^2$  площади сечения опухоли [5].

После того как стало известно, что МИ является важным фактором прогноза, у исследователей возник другой немаловажный вопрос: является ли МИ предиктором раннего метастазирования в регионарные лимфатические коллекторы, а вслед за ним вопрос биопсии сторожевого лимфатического узла. После ряда исследований оказалось, что МИ может влиять на раннее регионарное метастазирование в группе больных с толщиной опухоли не более 1,0 мм и с высоким МИ ( $\geq 1/\text{мм}^2$ ) [7]. Следует отметить, что наличие одного микрометастаза в лимфатическом узле ухудшает 5-летнюю выживаемость на  $30\%$  [8], тогда как единственным точным методом диагностики этого процесса является биопсия сторожевого лимфатического узла. Становится понятно, насколько актуален вопрос

**Таблица 1.** Классификация ранней меланомы кожи по системе TNM/AJCC, 7-е издание

**Table 1.** Classification of early skin melanoma according to the TNM/AJCC\* system, 7<sup>th</sup> edition

| Категория<br>Category | Основная составляющая<br>Primary determinant | Вторичная составляющая<br>Secondary determinant                                               | Стадия<br>Stage |
|-----------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| T                     | Толщина, мм<br>Thickness, mm                 | Изъязвление, МИ<br>Ulceration, MI                                                             | IA/B            |
| T1                    | $\leq 1$                                     | a: без изъязвления, МИ $< 1/\text{мм}^2$<br>a: without ulceration, MI $< 1/\text{мм}^2$       | IA              |
|                       |                                              | b: с изъязвлением, или МИ $\geq 1/\text{мм}^2$<br>b: with ulceration, MI $\geq 1/\text{мм}^2$ | IB              |

\*Здесь и в табл. 2: Международная классификация злокачественных опухолей (7-е издание, 2009 г.), разработанная Американским объединенным комитетом по изучению рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) совместно с Международным союзом по борьбе с раком (The Union for International Cancer Control, UICC).

\*Here and in Tables 2: The TNM international classification of malignant tumors (7<sup>th</sup> edition, 2009) developed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC).

**Сокращения:** МИ — митотический индекс.

Abbreviations: MI — mitotic index.



определения митотической активности в опухоли, так как качество ранней диагностики ПМК с каждым годом становится лучше, и больных с «тонкой» (T1) меланомой кожи (МК) становится больше.

В 2009 г. МИ был включен в систему стадирования МК для IA и IB стадий (табл. 1). Оба фактора — изъязвление и МИ определяют вторичную составляющую для опухолей не более 1,0 мм (T1a/T1b). Уровень же инвазии по Clark используется только в том случае, когда нельзя определить МИ.

При проведенном многофакторном анализе пациентов, согласно данным Американского объединенного комитета по изучению рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC), с клинически локальной МК митотический индекс стал вторым наиболее сильным фактором прогноза выживаемости после толщины опухоли ( $p < 0,0001$ ). То есть его прогностическая значимость оказалась выше, чем у изъязвления первичной опухоли. Однако в другом исследовании 10-летняя выживаемость не зависела от выраженности МИ — менее  $1/\text{мм}^2$  или более  $1/\text{мм}^2$  (85 % против 87 %;  $p = 0,41$ ), что, по мнению авторов, было связано с наличием у большинства больных (78 %) изъязвления первичной опухоли T1b с МИ  $1/\text{мм}^2$  и более. Это говорит о том, что влияние МИ при наличии изъязвления не так однозначно [8].

В связи с этим целью нашего исследования стала оценка влияния МИ, уровня инвазии по Clark и изъязвления на отдаленные результаты лечения больных МК головы и шеи.

### Материалы и методы

Настоящее исследование основано на ретроспективных данных 174 пациентов с МК головы и шеи, получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период 1995–2014 гг. Возраст пациентов варьировал от 18 до 92 лет (средний возраст  $54,4 \pm 16,3$  года, медиана 54 года) (табл. 2). У всех больных были определены изъязвление первичной опухоли, уровень инвазии по Clark и наличие или отсутствие регионарных метастазов по данным патоморфологического исследования (pN). Ввиду наличия подтвержденных гистологически регионарных метастазов (pN+) из исследования были исключены 43 (24,7 %) пациента и 131 больной с клинически неопределяемыми метастазами (cN0) был распределен в 2 группы: без изъязвления и с изъязвлением — 57 (43,5 %) и 74 (56,5 %) пациента соответственно.

В группе опухолей T1 чаще всего наблюдался II уровень инвазии — 69 % ( $n = 20$ ). Однако хочется отметить, что даже при такой небольшой толщине опухоли в одном случае был отмечен IV уровень инвазии по Clark.

**Таблица 2.** Распределение больных в зависимости от критерия T1–4a/b, изъязвления и уровня инвазии по Clark, n (%), N = 174

**Table 2.** Patient distribution by T1–4a/b criterion, ulceration and Clark level of invasion, n (%), N = 174

| Критерий T по классификации TNM/AJCC<br>T category per TNM/AJCC classification            | Уровень инвазии по Clark<br>Clark level of invasion |                   |                   |                   |                   | Частота в группах<br>Rate in groups |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------|
|                                                                                           | I                                                   | II                | III               | IV                | V                 |                                     |
| Tis ( $n = 1$ ; 100 %)                                                                    | 1 (100)                                             | 0 (0)             | 0 (0)             | 0 (0)             | 0 (0)             | 1 (100)                             |
| pT1a ( $n = 14$ ; 100 %)                                                                  | 2 (14,3)                                            | 10 (71,4)         | 1 (7,1)           | 1 (7,1)           | 0 (0)             | 14 (48,3)                           |
| pT1b ( $n = 15$ ; 100 %)                                                                  | 0 (0)                                               | 10 (66,6)         | 5 (33,3)          | 0 (0)             | 0 (0)             | 15 (51,7)                           |
| pT2a ( $n = 7$ ; 100 %)                                                                   | 0 (0)                                               | 4 (57,1)          | 3 (42,9)          | 0 (0)             | 0 (0)             | 7 (36,8)                            |
| pT2b ( $n = 12$ ; 100 %)                                                                  | 0 (0)                                               | 1 (8,3)           | 9 (75)            | 2 (16,6)          | 0 (0)             | 12 (63,2)                           |
| pT3a ( $n = 8$ ; 100 %)                                                                   | 0 (0)                                               | 0 (0)             | 6 (75)            | 2 (25)            | 0 (0)             | 8 (30,8)                            |
| pT3b ( $n = 18$ ; 100 %)                                                                  | 0 (0)                                               | 1 (5,5)           | 13 (72,2)         | 4 (22,2)          | 0 (0)             | 18 (69,2)                           |
| pT4a ( $n = 26$ ; 100 %)                                                                  | 0 (0)                                               | 0 (0)             | 4 (15,4)          | 11 (42,3)         | 11 (42,3)         | 26 (26,2)                           |
| pT4b ( $n = 73$ ; 100 %)                                                                  | 0 (0)                                               | 0 (0)             | 22 (30,1)         | 21 (27,7)         | 30 (41)           | 73 (73,8)                           |
| <b>Всего</b><br><i>Total</i>                                                              | <b>3 (1,72)</b>                                     | <b>26 (14,94)</b> | <b>63 (36,20)</b> | <b>41 (23,56)</b> | <b>41 (23,56)</b> | <b>174 (100)</b>                    |
| <b>Изъязвления:</b><br>Ulceration<br>нет<br>without ulceration<br>есть<br>with ulceration | 3 (100)                                             | 21 (80,77)        | 9 (30,16)         | 15 (36,69)        | 11 (26,83)        | 69 (39,66)                          |
|                                                                                           | 0 (0)                                               | 5 (19,23)         | 44 (69,84)        | 26 (63,41)        | 30 (73,17)        | 105 (60,34)                         |

Таблица 3. Распределение больных с критерием T1a/T1bN0 согласно митотическому индексу и/или наличию изъязвления, n (%), N = 26

Table 3. Distribution of patients with T1a/T1bN0 criterion by mitotic index and/or presence of ulceration, n (%), N = 26

| Критерий T1a/T1bN0<br>Category T1a/T1bN0                                                                        | Наличие изъязвлений, стадия<br>Presence of ulceration; stage |                                 |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                 | Нет; IA<br>Without ulceration; IA                            | Есть; IB<br>With ulceration; IB | Нет; IB<br>Without ulceration; IB |
| T1aN0, n = 13<br>(МИ < 1/мм <sup>2</sup> )<br>(MI < 1/mm <sup>2</sup> )                                         | 13 (100)                                                     | —                               | —                                 |
| T1bN0, n = 13<br>(1/мм <sup>2</sup> < МИ ≤ 1/мм <sup>2</sup> )<br>(1/mm <sup>2</sup> < MI ≤ 1/mm <sup>2</sup> ) | —                                                            | 2 (15,4)                        | 11 (84,6)                         |
| Всего, N = 26<br>Total, N = 26                                                                                  | 13 (50,0)                                                    | 2 (7,6)                         | 11 (42,4)                         |

Сокращение: МИ — митотический индекс.

Abbreviation: MI — mitotic index.

Таким образом, даже пациенты с небольшой толщиной опухоли могут иметь более агрессивное течение болезни с высоким риском отдаленного метастазирования. При T2 и T3 чаще регистрировался III уровень инвазии — 63 % (n = 12) и 73 % (n = 19) соответственно. В группе T3 всего лишь в одном случае был зарегистрирован II уровень инвазии, при промежуточной толщине опухоли. IV и V уровни инвазии чаще всего встречались при T4 — 32 % (n = 32) и 41,5 % (n = 41).

В общей группе больных преобладали пациенты с изъязвлением первичной опухоли — 105 (60,3 %) человек (табл. 2). При детальном анализе каждой из групп в зависимости от толщины опухоли (T) оказалось, что частота встречаемости этого фактора в целом была примерно одинаковой. Однако она прогрессировала по мере увеличения толщины опухоли, в группе с опухолями T1 этот показатель составил 51,7 %, а в группе T4 — 73,8 % (p = 0,024). Вероятно, это связано как с длительностью развития опухолей больших размеров и частой их механической травмой, так и с незрелостью стромы опухолей больших размеров.

С целью изучения влияния МИ при МК головы и шеи мы выделили отдельную группу с локальной формой МК с толщиной опухоли не более 1,0 мм (T1a/T1b), которая состояла из 29 (16,6 %) больных. Также в этой группе проводилась оценка влияния морфологических критериев на отдаленные результаты лечения. У всех больных не было клинических признаков поражения регионарных лимфатических узлов (cN0), однако у 3 из них были диагностированы сателлиты (pN2c), поэтому эти пациенты были исключены из исследования, так как наличие сателлитных и транзитных метастазов приравнивается к регионарному метастазированию, что значительно ухудшает отдаленные результаты лечения. Таким образом, группу составили всего 26 больных (табл. 3).

Говоря о вторичной составляющей для категории T1, не только МИ определяет критерий T1b, но и наличие изъязвления. В группу пациентов с IA стадией были включены 13 пациентов с низким МИ (<1/мм<sup>2</sup>), у которых отсутствовало изъязвление опухоли, что соответствует критерию T1a (табл. 3). Группу больных с IB стадией составили 13 пациентов, из которых 11 пациентов с высоким МИ (≥1/мм<sup>2</sup>) не имели изъязвления опухоли (T1b), а 2 (15,4 %) имели изъязвление, но отличались по МИ. У одного из них был высокий МИ (≥1/мм<sup>2</sup>), а другого низкий (<1/мм<sup>2</sup>), что также соответствует критерию T1b и IB стадии. По этой причине эти больные в последующем были также исключены из исследования.

Таблица 4. Распределение больных с IA и IB стадиями (T1a, T1b) и толщиной опухоли не более 1 мм в зависимости от митотического индекса, n (%), N = 24

Table 4. Distribution of patients with stages IA and IB (T1a, T1b) and tumor thickness less than 1 mm by mitotic index, n (%), N = 24

| Локализация<br>Localization                    | Количество митозов<br>Number of mitoses          |                                                  |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                | МИ < 1 мм <sup>2</sup><br>MI < 1 mm <sup>2</sup> | МИ ≥ 1 мм <sup>2</sup><br>MI ≥ 1 mm <sup>2</sup> |
| Волосистая часть головы, n = 4<br>Scalp, n = 4 | 2 (50,0)                                         | 2 (50,0)                                         |
| Лицо, n = 16<br>Face, n = 16                   | 9 (56,3)                                         | 7 (43,7)                                         |
| Шея, n = 4<br>Neck, n = 4                      | 2 (50,0)                                         | 2 (50,0)                                         |
| Всего, N = 24<br>Total, N = 24                 | 13 (54,2)                                        | 11 (45,8)                                        |

Сокращение: МИ — митотический индекс.

Abbreviation: MI — mitotic index.

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от митотического индекса и уровня инвазии по Clark, n (%), N = 24

Table 5. Patient distribution by mitotic index and Clark level of invasion, n (%), N = 24

| МИ<br>MI                                                       | Уровень инвазии по Clark<br>Clark level of invasion |           |          |         |       | Всего<br>Total |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|----------|---------|-------|----------------|
|                                                                | I                                                   | II        | III      | IV      | V     |                |
| Менее 1/мм <sup>2</sup><br>Less than 1/mm <sup>2</sup>         | 2 (15,4)                                            | 9 (69,2)  | 1 (7,7)  | 1 (7,7) | 0 (0) | 13 (100)       |
| Более или равен 1/мм <sup>2</sup><br>1/mm <sup>2</sup> or more | 0 (0)                                               | 7 (63,6)  | 4 (36,4) | 0 (0)   | 0 (0) | 11 (100)       |
| Всего                                                          | 2 (8,3)                                             | 16 (66,7) | 5 (20,8) | 1 (4,2) | 0 (0) | 24 (100)       |

Сокращение: МИ – митотический индекс.

Abbreviation: MI – mitotic index.

Таким образом, для изучения влияния МИ на отдаленные результаты мы проанализировали только группу больных без изъязвления первичной опухоли. Она составила 24 (13,8 %) пациента, которые были распределены по локализации опухолевого процесса (табл. 4). В общей группе больных больше встречалась МК с низким МИ (<1/мм<sup>2</sup>) – 13 (54,2 %) больных. При анализе в зависимости от локализации опухоли оказалось, что подобная ситуация (<1/мм<sup>2</sup>) чаще наблюдалась при опухолях, локализованных в области лица, – 56,3 % (n = 9).

Низкий МИ (<1/мм<sup>2</sup>) чаще встречался при II уровне инвазии – 9 (69,20 %) случаев. У 2 (15,40 %) пациентов был I уровень инвазии и по 1 (7,70 %) больному было в группах с III и IV уровнями инвазии соответственно (табл. 5). В группе с высоким МИ (≥1/мм<sup>2</sup>) более чем у половины пациентов был II уровень инвазии 63,60 % (n = 7), на втором месте – 36,40 % (n = 4) – диагностирован III уровень. При анализе данных ни у одного пациента не было зарегистрировано V уровня инвазии. Однако хотелось бы отметить, что даже при такой небольшой толщине опухоли в 1 случае был отмечен IV уровень инвазии по Clark (табл. 5).

Таким образом, видно, что пациенты с низким (< 1/мм<sup>2</sup>) уровнем митотической активности также могут иметь потенциальный риск агрессивного течения меланомы.

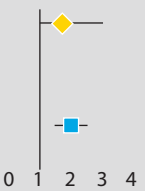
### Результаты

Для дальнейшего понимания влияния изъязвления и уровня инвазии по Clark на отдаленные результаты лечения выполнен однофакторный регрессионный анализ по Коксу (Cox) для всех больных. Однако для получения более объективных результатов из исследования исключены больные с pN+, поэтому однофакторный анализ выполнен в группе pN0 (n = 131). При этом сам по себе фактор изъязвления оказался достоверно незначимым (p = 0,0515; HR – 1,75), хотя был близок к достоверному результату (табл. 6).

Из 131 проанализированного больного прогрессирование наступило у 55 (42,0 %) человек в сроки от 1 до 121 мес (среднее время до прогрессирования составило 18,7 ± 23,6 мес) (табл. 7). Возраст пациентов варьировал от 20 до 89 лет (средний возраст 53,3 ± ±15,9 года, медиана 54 года). Умерло 47 (35,8 %) пациентов. Они прослежены в сроки от 7,3 до 190,4 мес,

Таблица 6. Однофакторный регрессионный анализ по Коксу для безрецидивной выживаемости, n = 131

Table 6. Cox one-factor regression analysis for relapse-free survival, n = 131

| Фактор<br>Factor                                    | p         | Отношение рисков<br>Hazard ratio                                                    | ОР (95 % ДИ)<br>HR (95 % CI) |
|-----------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Изъязвление Ulceration                              | 0,0515    |  | 1,75 (0,996–3,074)           |
| Уровень инвазии по Clark<br>Clark level of invasion | 0,000 003 |                                                                                     | 1,92 (1,46–2,52)             |

Сокращения: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Abbreviations: HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

Таблица 7. Отдаленные результаты лечения для группы N0 в зависимости от наличия изъязвления, n (%)

Table 7. Long-term treatment results for the N0 group depending on presence of ulceration, n (%)

| Фактор<br>Factor                      | Число<br>больных<br>Number of<br>patients | Прогресси-<br>рование<br>Progression | Локальный<br>рецидив<br>Local recurrence | Регионарные<br>метастазы<br>Regional<br>metastases | Отдаленные<br>метастазы<br>Distant<br>metastases | Умерли<br>от рака<br>Died of cancer |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Без изъязвления<br>Without ulceration | 57                                        | 18 (31,6)                            | 1 (1,8)                                  | 7 (12,3)                                           | 11 (19,3)                                        | 14 (24,6)                           |
| С изъязвлением<br>With ulceration     | 74                                        | 37 (50,0)*                           | 1 (1,4)                                  | 21 (28,4)*                                         | 17 (23,0)                                        | 33 (44,6)*                          |
| Всего<br>Total                        | 131                                       | 55 (42,0)                            | 2 (1,5)                                  | 28 (21,3)                                          | 28 (21,3)                                        | 47 (35,8)                           |

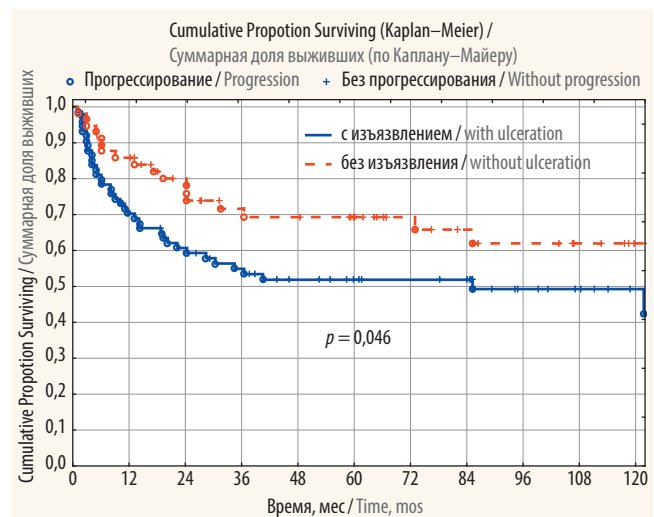
\*Достоверные различия между группами,  $p < 0,05$ .\* Significant difference between groups,  $p < 0.05$ .

среднее время наблюдения составило  $65,1 \pm 45,2$  мес, медиана — 59,3 мес. В группе больных с изъязвлением опухоли от основного заболевания больные умирали чаще, чем в группе без изъязвления — 44,6 % ( $n = 33$ ) против 24,6 % ( $n = 14$ ) ( $p < 0,05$ ). Достоверно чаще прогрессировали больные с изъязвлением первичной опухоли — 37 (50,0 %) человек против 18 (31,6 %) без изъязвления соответственно ( $p < 0,05$ ). В два раза чаще регионарные метастазы реализовывались в группе с изъязвлением — 21 (28,4 %) пациент, по сравнению с группой без изъязвления — 7 (12,3 %) ( $p < 0,05$ ).

Основной зоной регионарного метастазирования была область шеи, и реже околоушная слюнная железа, что обусловлено локализацией первичной опухоли. Примерно с одинаковой частотой отдаленные метастазы реализовывались в обеих группах: 17 (23,0 %) и 11 (19,3 %) больных соответственно. Отдаленные метастазы в основном реализовывались в легких, несколько реже в печени, головном мозге и селезенке и крайне редко в мягких тканях. Частота локального рецидива несильно различалась в обеих группах и составила 1,8 % и 1,4 %. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от наличия изъязвления при N0 коррелировала с отдаленными результатами лечения. Так, 5-летняя выживаемость была хуже —  $51,8 \pm 5,9$  % в группе с изъязвлением, чем в группе без изъязвления —  $69,5 \pm 6,4$  % ( $p = 0,046$ ) (рис. 1).

В группе больных с N0 был проанализирован 131 пациент, у которых прогрессирование наступило в 42,0 % ( $n = 55$ ) случаев в сроки от 1 до 121,7 мес (табл. 8).

Детальный анализ каждой из групп в зависимости от уровня инвазии по Clark показал, что больше всего больных умерло от МК в группе с III уровнем инвазии — 19 (36,5 %). Достоверно чаще всего смерть от основного заболевания наступала в группе с V уровнем инвазии — 62,5 % ( $n = 15$ ) по сравнению со II, III и IV уровнями — 12,5 % ( $n = 3$ ), 36,5 % ( $n = 19$ ) и 35,7 % ( $n = 10$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ). Прогрессирование чаще всего

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость для группы N0 в зависимости от наличия изъязвления,  $p = 0,046$ Fig. 1. Relapse-free survival for the N0 group depending on presence of ulceration,  $p = 0.046$ 

регистрировалось у больных в группе с V уровнем — 70,9 % ( $n = 19$ ) по сравнению со II и III уровнями инвазии — 12,5 % ( $n = 3$ ) и 40,4 % ( $n = 21$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ). Локальный рецидив был отмечен у 2 больных в группах со II и III уровнями инвазии.

Частота регионарного метастазирования нарастала с увеличением уровня инвазии, и чаще всего регионарные метастазы реализовывались в группе больных с V уровнем — 33,4 % ( $n = 8$ ) по сравнению со II — 8,4 % ( $n = 2$ ). Такая же тенденция отмечается в частоте отдаленного метастазирования. Достоверно чаще всего появление отдаленных метастазов было зарегистрировано в группе больных с V уровнем — 37,5 % ( $n = 9$ ) по сравнению со II уровнем — 4,2 % ( $n = 2$ ) ( $p < 0,05$ ). В целом при сравнении общей частоты регионарного и отдаленного метастазирования в каждой из групп не было достоверно больших различий. Таким образом,



Таблица 8. Отдаленные результаты лечения для группы N0 в зависимости от уровня инвазии по Clark, n (%)

Table 8. Long-term treatment results for the N0 group depending on Clark level of invasion, n (%)

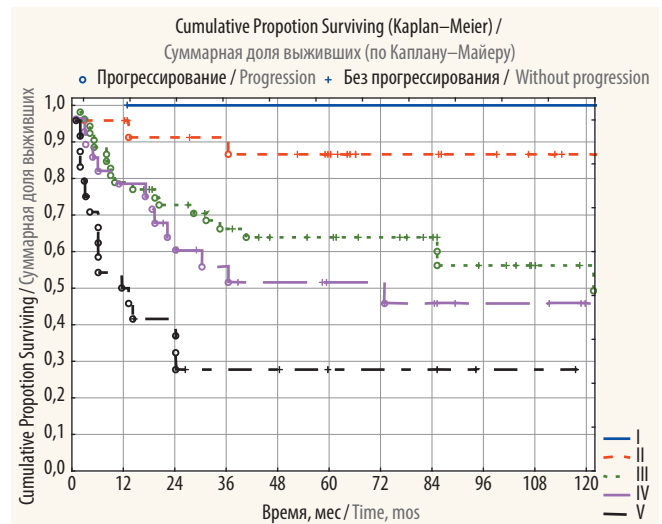
| Уровень инвазии<br>Level of invasion | Число больных<br>Number of patients | Прогрессирование<br>Progression | Локальный рецидив<br>Local recurrence | Регионарные метастазы<br>Regional metastases | Отдаленные метастазы<br>Distant metastases | Умерли от рака<br>Died of cancer |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|
| I                                    | 3                                   | 0 (0)*                          | 0 (0)                                 | 0 (0)                                        | 0 (0)                                      | 0 (0)                            |
| II                                   | 24                                  | 3 (12,5)*                       | 1 (4,2)                               | 2 (8,4)*                                     | 1 (4,2)*                                   | 3 (12,5)*                        |
| III                                  | 52                                  | 21 (40,4)**                     | 1 (1,9)                               | 12 (23,1)                                    | 10 (19,2)                                  | 19 (36,5)**                      |
| IV                                   | 28                                  | 13 (50,0)+                      | 0 (0)                                 | 6 (21,4)                                     | 8 (28,6)+                                  | 10 (35,7)*                       |
| V                                    | 24                                  | 19 (70,9)                       | 0 (0)                                 | 8 (33,4)                                     | 9 (37,5)                                   | 15 (62,5)                        |
| Всего<br>Total                       | 131                                 | 55 (42,0)                       | 2 (1,5)                               | 28 (21,3)                                    | 28 (21,3)                                  | 47 (35,8)                        |

\* Достоверные различия по сравнению с V уровнем инвазии,  $p < 0,05$ ;+ достоверные различия по сравнению со II уровнем инвазии,  $p < 0,05$ .\* Significant difference in comparison with level of invasion V,  $p < 0.05$ ;+ significant difference in comparison with level of invasion II,  $p < 0.05$ .

отмечается прямая зависимость между увеличением частоты регионарного и отдаленного метастазирования и увеличением уровня инвазии.

Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от уровня инвазии по Clark в группе больных N0 коррелировала с отдаленными результатами лечения и прогрессивно ухудшалась при увеличении уровня инвазии. Так, 5-летняя выживаемость при I уровне инвазии составила 100 %, тогда как при V уровне —  $27,8 \pm 9,4$  % ( $p = 0,00014$ ) (рис. 2).

Из 24 больных, которые подверглись анализу по признаку МИ, в 16,7 % ( $n = 4$ ) наступило прогрессирование в сроки от 3 до 31,4 мес (среднее время до прогрессирования составило  $18 \pm 12,4$  мес) (табл. 9). В целом прогрессирование одинаково часто происходило в обеих группах: 15,4 % для МИ  $< 1/\text{мм}^2$  и 18,2 % для МИ  $\geq 1/\text{мм}^2$ . Умерло от основного заболевания 16,7 % больных. Сроки наблюдения составляли от 12,1 до 190,4 мес (среднее время  $72,6 \pm 47,8$  мес, медиана — 63,4 мес). Основным видом прогрессирования была реализация отдаленных метастазов (легкие, мочевой пузырь и головной мозг) — 12,5 % и в меньшем проценте случаев регионарных метастазов — 4,2 %. Локальные рецидивы, так же как и регионарные метастазы, регистрировались только в группе с высоким МИ ( $\geq 1/\text{мм}^2$ ) по 9,1 %. Частота отдаленного метастазирования оказалась выше (15,4 %) в группе с низкой митотической активностью и ниже (9,1 %) в группе с высокой митотической активностью, что не коррелирует с общемировыми показателями и может быть связано с небольшим коли-

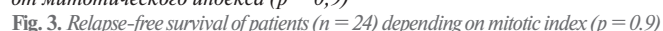
Рис. 2. Безрецидивная выживаемость для группы N0 в зависимости от уровня инвазии по Clark,  $p = 0,00014$ Fig. 2. Relapse-free survival for the N0 group depending on Clark level of invasion,  $p = 0.00014$ 

чеством пациентов в этих группах. Таким образом, имеется неоднозначное влияние МИ на частоту регионарного метастазирования, что не проявляется при анализе отдаленных результатов.

Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от МИ не коррелировала с отдаленными результатами лечения. Так, 5-летняя выживаемость для обеих групп составила  $79,5 \pm 13,0$  % и  $81,8 \pm 11,6$  % соответственно (рис. 3).

**Table 9.** Long-term treatment results for stages IA and IB depending on mitotic index,  $n$  (%)

**Сокращение:** МИ – митотический индекс.  
**Abbreviations:** MI – mitotic index.



Имеется неоднозначное влияние выраженности МИ на частоту регионарного метастазирования, что, однако, не проявляется при анализе отдаленных результатов, вероятно, этот фактор не настолько «силен».

1. Breslow A. Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902–8. PMID: 5477666
2. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.-J. et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635–48. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.16.3635. PMID: 11504745
3. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.-J. et al. New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol* 2003;21:43–52. DOI: 10.1002/ssu.10020. PMID: 12923915
4. Azzola M.F., Shaw H.M., Thompson J.F. et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2003;97:1488–98. DOI: 10.1002/cncr.11196. PMID: 12627514
5. McGovern V.J., Shaw H.M., Milton G.W., Farago G.A. Prognostic significance of the histological features of malignant melanoma. *Histopathology* 1979;3:385–93. PMID: 488922
6. Francken A.B., Shaw H.M., Thompson J.F. et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004;11:426–33. DOI: 10.1245/ASO.2004.07.014. PMID: 15070604
7. Kesmodel S.B., Karakousis G.C., Botbyl J.D. et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12(6):449–58. DOI: 10.1245/ASO.2005.04.027. PMID: 15864482
8. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199–206. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799. PMID: 19917835. PMCID: PMC2793035

# Особенности мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* при меланоме слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей (исследование с участием 21 пациента)

А.В. Игнатова<sup>1</sup>, А.М. Строганова<sup>2</sup>, С.Л. Дранко<sup>2</sup>, А.И. Сендерович<sup>2</sup>, С.О. Подвязников<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

<sup>2</sup>НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анастасия Валерьевна Игнатова annasurge@gmail.com

**Цель исследования** — определение частоты мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* в 21-м образце меланомы слизистых оболочек (МСО) верхних дыхательно-пищеварительных путей (ВДПП).

**Введение.** МСО головы и шеи (или МСО ВДПП) — редко встречающиеся опухоли, которые развиваются из меланоцитов и характеризуются агрессивным клиническим течением. Они составляют более половины всех МСО.

**Материалы и методы.** Опухолевый материал для исследования был выделен из 21 образца опухолей, фиксированных формалином в парафиновых блоках. Оценка статуса генов *BRAF*, *NRAS*, *C-KIT* осуществлялась на опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

**Результаты.** Среди 21 МСО ВДПП выявлены 4 (19 %) случая мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF*, имеющих спорадический характер, 1 (4,75 %) случай мутаций в генах *NRAS* и *BRAF*, возникающих с одинаковой частотой, и 2 (9,5 %) случая мутаций в гене *KIT* в экзоне 11. **Заключение.** Согласно данным проведенного исследования, мутации в генах *NRAS* и *BRAF*, которые имеют значение при современной таргетной терапии, наиболее редко встречаются при МСО ВДПП по сравнению с мутациями в гене *KIT*.

**Ключевые слова:** голова и шея, верхние дыхательные и пищеварительные пути, меланома слизистых оболочек, меланома кожи, таргетная терапия, мутации генов *BRAF*, *NRAS*, *KIT*

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-69-74

## *KIT*, *NRAS* and *BRAF* mutations in head and neck (upper aerodigestive tract) mucosal melanoma (a study of 21 cases)

A.V. Ignatova<sup>1</sup>, A.M. Stroganova<sup>2</sup>, S.L. Dranko<sup>2</sup>, A.I. Senderovich<sup>2</sup>, S.O. Podvyaznikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 123993, Russia;

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

**Objective.** Determination of mutation rates in *KIT*, *NRAS* and *BRAF* genes in 21 samples of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract.

**Background.** Head and neck mucosal melanomas (or upper aerodigestive tract mucosal melanomas) are rare and aggressive tumors of melanocytic origin. Head and neck mucosal melanoma (HNMM) comprises over 50 % of all mucosal melanomas. The aim was to determine the *KIT*, *NRAS* and *BRAF* mutation frequencies in 21 series of primary HNMM.

**Methods.** Microdissected tumour cells were used from 21 formalin-fixed paraffin-embedded tumours. The tumour cells were screened for *KIT*, *NRAS* and *BRAF* mutations by direct sequencing.

**Results.** Overall, 19 % (4 out of 21) of HNMMs harboured *KIT*, *NRAS* or *BRAF* mutations. Mutations in these oncogenes occurred in a mutually exclusive manner. Both *NRAS* and *BRAF* mutations were identified at a similar frequency of 4,75 % each (1 and 1 out of 21), whereas *KIT* mutations were detected in 9,5 % (2 out of 21) of the HNMMs. *KIT* mutations were located in exon 11.

**Conclusion.** Our findings show that *NRAS* and *BRAF* mutations, which are accessible for present targeted therapies, are only rarely present in HNMMs, whereas *KIT* mutations seem to be relatively more frequent.

**Key words:** head and neck, upper aerodigestive tract, mucosal melanoma, cutaneous melanoma, targeted therapy, mutations *BRAF*, *NRAS*, *KIT*

## Введение

По данным зарубежных авторов, меланомы слизистых оболочек (МСО) верхних дыхательных и пищева-

рительных путей (ВДПП) — придаточных пазух носа, слизистой оболочки полости носа и рта — составляют 1 % всех новообразований головы и шеи, 0,7–3,8 %

всех меланом и более 50 % меланом всех слизистых оболочек. МСО ВДПП локализуются (в убывающем порядке по частоте) в околоносовых пазухах, полости рта, глотке, гортани и верхней трети пищевода [1–4], ассоциируются с плохим клиническим исходом и обладают высоким метастатическим потенциалом. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных составляет от 0 до 20 % [5–7].

Эпидемиологические и статистические данные, касающиеся МСО ВДПП, в России не регистрируются из-за небольшого числа случаев и объединения МСО ВДПП с меланомами кожи и другими злокачественными опухолями верхнего отдела пищеварительного тракта и дыхательных путей.

Из-за близкого расположения анатомических областей (нижней носовой раковины, верхнечелюстных пазух, твердого неба, десен верхней челюсти) некоторые авторы полагают, что патогенез МСО ВДПП связан с нарушением эмбрионального развития [8]. Этиопатогенез МСО ВДПП остается неизвестным, существует мнение, что они чаще возникают на фоне меланоза слизистых оболочек [9]. В отличие от кожных и глазных форм МСО ВДПП не связаны с воздействием ультрафиолета [10]. Согласно последним исследованиям [3], основным этиопатогенетическим механизмом образования меланом считаются генетические изменения во внутриклеточных сигнальных путях. Каскадная гиперактивация митоген-активированных протеинкиназ MEK и ERK и Akt фосфатидилинозитол-3-киназного сигнального пути (PI3K) играют важную роль в патогенезе меланомы. Активация данных путей при меланоме кожи и слизистых оболочек происходит вследствие активирующих мутаций в генах *BRAF*, *NRAS* и *KIT*, однако молекулярно-генетические характеристики МСО существенно отличаются от таковых при меланоме кожи. Активирующие мутации в генах *BRAF* и *NRAS* обнаруживаются в большинстве случаев заболеваний меланомой кожи (50 и 20 % соответственно), в то время как мутации в гене *KIT* составляют около 2 % [11].

Согласно данным зарубежных исследований, посвященных МСО различной локализации, наиболее высокая частота мутаций в гене *KIT* выявлена при меланоме вульвы (35 %) в сравнении с опухолями других локализаций (10 %). Это свидетельствует о разной частоте мутаций в гене *KIT* и зависимости от анатомической локализации опухоли [12].

Однако все ранее опубликованные исследования, посвященные мутациям при МСО ВДПП, включали малое количество исследуемых образцов опухоли, вследствие чего данные о частоте тех или иных мутаций сильно варьируют: *KIT* – 0–40 %, *NRAS* – 22–60 % и *BRAF* – 0–6 % [13, 14].

С учетом представленных данных можно говорить о том, что для МСО ВДПП характерны относительное

увеличение частоты мутаций генов *KIT* и *NRAS* и снижение частоты мутаций гена *BRAF* по сравнению с меланомой кожи.

МСО ВДПП свойственны агрессивное клиническое течение, частые рецидивы и высокая устойчивость к цитотоксическим препаратам. Таргетная терапия является современным и эффективным методом лечения, успешно применяемым при меланоме кожи. На сегодняшний день данный вид терапии только начинает развиваться и применяться при МСО. Лечение этими препаратами при наличии соответствующих мутаций, согласно исследованиям, значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания и общую выживаемость при меланоме в сравнении с химиотерапией [15, 16].

С учетом редкости МСО ВДПП, различных условий и малых групп больных при проведении молекулярно-генетического анализа частота мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* остается неясной. В России на сегодняшний день не проводился анализ данных молекулярно-генетических исследований с целью изучения частоты мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* при МСО ВДПП. Целью данного исследования является определение частоты указанных мутаций с использованием 21 образца опухолевого материала пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2005 по 2016 г.

#### Материалы и методы

В период с 1986 по 2016 г. в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было проведено лечение 73 пациентам с диагнозом МСО ВДПП. Архивный материал больных, наблюдавшихся с 1986 по 2005 г., не был включен в исследование ввиду большого срока давности. Исследованию подлежал архивный патолого-анатомический материал в виде фиксированных в формалине образцов опухоли, заключенных в парафиновые блоки, взятый у 21 больного, получавшего лечение с 2005 по 2016 г., за исключением опухолевого материала, подвергнувшегося ранее процедуре декальцинации. В ходе исследования проведен анализ клинического течения, особенностей диагностики и эффективности проведенного лечения.

Изучалась зависимость между частотой генных мутаций и прогнозом заболевания. Статус генов *BRAF*, *NRAS*, *C-KIT* оценивался на опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), полученной из парафиновых блоков.

Экстракция ДНК производилась с помощью коммерческого набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия). С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в реальном времени и ПЦР с высокочувствительным анализом плавления (Rotor Gene 6000, Qiagen, Германия) в гене *BRAF* были проанализированы кодоны 597–601, в гене



*NRAS* — кодоны 12–13 (экзон 2) и кодон 61 (экзон 3). С помощью классической ПЦР (C1000 Touch BioRad, USA) с последующим прямым секвенированием по Сэнгеру (ABI Prism 3500, Applied Biosystems, USA) в гене *C-KIT* были исследованы экзоны 9, 11, 13 и 17.

Результаты молекулярно-генетического анализа были соотнесены с клинической картиной заболевания и патоморфологическими характеристиками опухоли. Однако из-за небольшого количества пациентов и единичных выявленных мутаций статистическая обработка результатов исследования не проводилась.

### Результаты

Всего в исследование были включены 15 женщин и 6 мужчин в возрасте от 31 до 84 лет, средний возраст составил 58 лет. Большинство опухолей локализовались в полости носа ( $n = 17$ , в том числе в 2 случаях с прорастанием костных структур верхней челюсти), по 2 случая — в околоносовых пазухах и в области верхней челюсти (альвеолярные отростки). В исследуемой группе большинство опухолевых процессов ( $n = 13$ ) соответствовало III стадии (по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM), в 8 случаях распространенность соответствовала IVa стадии. Пациенты с IVb и IVc стадиями не были включены в исследование. Также у большинства больных по характеру строения встречались эпителиоидноклеточные пигментные МСО ВДПП (табл. 1).

По данным проведенного нами молекулярно-генетического исследования (табл. 2) из 21 образца выявлена 1 мутация V600E гена *BRAF* в экзоне 15 и еще 1 мутация G13V гена *NRAS* — в экзоне 2. Мутация гена *C-KIT* представлена двумя случаями — V555I (в кодоне 555) и W557G (в кодоне 557).

В процентном соотношении частота мутации V600E гена *BRAF* составила 4,75 %, *NRAS* — 4,75 % и *C-KIT* — 9,5 %, что сопоставимо с зарубежными данными, представленными M. Turri-Zanoni и соавт. (2013) [14] и A. Zebary и соавт. (2013) [17], в которых исследуемые группы составили 32 и 56 пациентов соответственно.

Согласно данным зарубежной литературы, мутации гена *BRAF* встречаются намного реже при МСО ВДПП, чем при меланоме кожи. Мутация V600E гена *BRAF* является миссенс-мутацией, где нуклеотидная замена T1799A в экзоне 15 приводит к замене валина на глутаминовую кислоту (V600E) в кодоне 600 [15, 16, 18].

В гене *NRAS* во 2-м экзоне миссенс-мутация представлена нуклеотидной заменой гуанина на тимин (38G>T), что ведет к замене в кодоне 13 глицина на валин (G13V) [19].

В гене *C-KIT* были выявлены 2 варианта миссенс-мутации: 1) нуклеотидная замена 1663G>A (гуанина на аденин) в экзоне 11 гена *C-KIT* приводит к замене

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с меланомой слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей,  $n = 21$

**Table 1.** Characteristics of patients with mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract,  $n = 21$

| Данные больных и признаки имеющейся у них опухоли<br>Patient data and tumor characteristics                                                                                                                                 | Число пациентов<br>Number of patients        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Возраст на момент постановки диагноза, лет:<br>Age at diagnosis, years:<br>средний<br>mean<br>мин–макс<br>min–max                                                                                                           | 58<br>31–84                                  |
| Пол, $n$ (%):<br>Sex, $n$ (%):<br>мужской<br>male<br>женский<br>female                                                                                                                                                      | 6 (28,6)<br>15 (71,4)                        |
| Локализация, $n$ (%):<br>Localization, $n$ (%):<br>полость носа<br>nasal cavity<br>околоносовые пазухи<br>paranasal sinuses<br>верхняя челюсть<br>maxilla                                                                   | 17 (80,1)<br>2 (9,5)<br>2 (9,5)              |
| Тип клеточного строения опухоли, $n$ (%):<br>Type of tumor cell structure, $n$ (%):<br>эпителиоидноклеточный<br>epithelioid cell<br>веретенноклеточный<br>spindle cell<br>невоклеточный<br>nevus cell<br>смешанный<br>mixed | 11 (52,5)<br>4 (19,0)<br>2 (9,5)<br>4 (19,0) |
| Наличие пигмента, $n$ (%):<br>Pigment, $n$ (%):<br>есть<br>present<br>нет<br>absent                                                                                                                                         | 15 (71,5)<br>6 (28,5)                        |
| Стадия по TNM:<br>TNM stage:<br>III<br>IVa                                                                                                                                                                                  | 13 (61,9)<br>8 (38,1)                        |
| Статус в настоящее время, $n$ (%):<br>Current state, $n$ (%):<br>живы<br>alive<br>умерли<br>dead                                                                                                                            | 13 (61,9)<br>8 (38,1)                        |

**Сокращения:** TNM (tumor, nodus u metastasis) — международная классификация стадий злокачественных новообразований.

**Abbreviations:** TNM stands for tumor, nodus and metastasis, the International Classification of Malignant Tumors.

Таблица 2. Характеристика выявленных мутаций при меланоме слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей

Table 2. Characteristics of identified mutations in mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract

| Больные<br>Patients |                            | Локализация<br>опухоли<br>Tumor localization | Ген<br>Gene | Экзон<br>Exon | Нуклеотидные<br>замены<br>Nucleotide<br>substitutions | Аминокислот-<br>ные замены<br>Amino acid<br>substitutions |
|---------------------|----------------------------|----------------------------------------------|-------------|---------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Пол<br>Sex          | Возраст, лет<br>Age, years |                                              |             |               |                                                       |                                                           |
| Мужской<br>Male     | 31                         | Верхняя<br>челюсть<br>Maxilla                | <i>KIT</i>  | 11            | с. T1669G                                             | p. W557G                                                  |
| Женский<br>Female   | 41                         | Полость носа<br>Nasal cavity                 | <i>KIT</i>  | 11            | с. G1663A                                             | p. V555I                                                  |
| Мужской<br>Male     | 60                         |                                              | <i>NRAS</i> | 2             | с. G38T                                               | p. G13V                                                   |
| Женский<br>Female   | 34                         |                                              | <i>BRAF</i> | 15            | с. T1799A                                             | p. V600E                                                  |

валина на изолейцин (V555I) в кодоне 555 [18]; 2) нуклеотидная замена тимина на гуанин в (1669T>G) приводит к замене триптофана на глицин (W557G) в кодоне 557 [18].

Согласно данным проведенного нами исследования, наиболее часто мутации встречались при локализации опухоли в полости носа, и только в 1 случае обнаружена мутация гена *C-KIT* в опухоли слизистой оболочки верхней челюсти. При локализации в околоносовых пазухах мутации в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* не выявлены. Пациентам с выявленными мутациями генов *KIT* и *NRAS* молекулярно-генетический анализ был выполнен посмертно, поэтому данные проведенного анализа не смогли повлиять на результаты их лечения. У пациента с мутацией гена *BRAF* по поводу прогрессирования заболевания и развития отдаленных метастазов была проведена таргетная терапия вемурафенибом с полным эффектом, однако через 12 мес, вероятно вследствие развития лекарственной устойчивости, появились признаки прогрессирования заболевания. Пациенту произведена смена таргетной терапии на траметиниб (ингибитор протеинтирозинкиназы MEK1 и MEK2) и дабрафениб (конкурентный селективный ингибитор RAF-киназы).

### Обсуждение

В литературе информация о характере и частоте мутаций при МСО ВДПП представлена по данным малочисленных исследований с участием малых групп пациентов (табл. 3). В России подобные исследования на сегодняшний день не проводились. В нашем исследовании мы попытались отразить частоту наиболее известных и клинически значимых на данный момент мутаций, известных при меланоме кожи. Согласно

результатам проведенного нами исследования, частота мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* была представлена 9,5, 4,75 и 4,75 % соответственно. Мутации в гене *KIT* обнаружены в 2 случаях из 21, что, по мнению авторов зарубежных публикаций, может быть обусловлено разной частотой мутаций в меланоме слизистых оболочек в зависимости от локализации [12]. Однако полученные данные коррелируют с результатами исследований, проведенных ранее М. Turri-Zanoni и соавт. (2013) [14].

Проведенный нами анализ результатов наиболее крупных исследований за последние 10 лет в итоге показал, что наиболее часто при МСО ВДПП выявлялись мутации в генах *NRAS* (16,6 %) и *KIT* (8,0 %), самими редкими были мутации в гене *BRAF* (2,7 %). С учетом небольшой исследуемой группы пациентов, малого количества выявленных мутаций полученные результаты нельзя интерпретировать как статистически достоверные. Согласно общемировым данным (см. табл. 3), относительно высокая общая частота опухолей с мутациями гена *NRAS* может служить основой для проведения клинических исследований с использованием ингибиторов MEK. Учитывая частоту выявления мутаций в генах *KIT* и *BRAF*, имеет смысл предполагать, что таргетная терапия (ингибиторы *KIT* и *BRAF*) может быть эффективно использована только у меньшинства пациентов.

По итоговым данным нашего исследования, мутации в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF*, которые имеют значение для проведения современной таргетной терапии, редко встречаются при МСО ВДПП в отличие от меланомы кожи. Среди выявленных мутаций наиболее часто обнаруживались мутации в гене *KIT*. Однако при неблагоприятном прогнозе заболевания определение клинически

**Таблица 3.** Частота выявления мутаций *KIT*, *NRAS* и *BRAF* при меланоме слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей, % (n/N)

**Table 3.** Mutation rates for *KIT*, *NRAS* and *BRAF* genes in mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract, % (n/N)

| Источники<br>Sources                                                       | МСО ВДПП<br>UADT MM | <i>KIT</i>          | <i>NRAS</i>          | <i>BRAF</i>        |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| Текущее исследование<br>This study                                         | 21                  | 9,5 (2/21)          | 4,75 (1/21)          | 4,75 (1/21)        |
| С. Beadling и соавт. (2008) [20]<br>C. Beadling et al. (2008) [20]         | 29                  | 8,4 (3/36)*         | **                   | 0,0 (0/29)         |
| Р. Carvajal и соавт. (2011) [13]<br>R. Carvajal et al. (2011) [13]         | 5                   | 40,0 (2/5)          | 60,0 (3/5)           | 0,0 (0/5)          |
| Н. Schoenewolf и соавт. (2012) [21]<br>N. Schoenewolf et al. (2012) [21]   | 12                  | 0,0 (0/12)          | —***                 | —***               |
| М. Turri-Zanoni и соавт. (2012) [14]<br>M. Turri-Zanoni et al. (2012) [14] | 32                  | 12,5 (4/32)         | 21,9 (7/32)          | 3,1 (1/32)         |
| А. Zebary и соавт. (2013) [17]<br>A. Zebary et al. (2013) [17]             | 56                  | 3,6 (2/56)          | 14,3 (8/56)          | 3,6 (2/56)         |
| <i>Всего</i><br><i>Total</i>                                               | <i>151</i>          | <i>8,0 (13/162)</i> | <i>16,6 (19/114)</i> | <i>2,7 (4/143)</i> |

\*29 меланом полости носа и околоносовых пазух / 7 меланом полости рта; \*\*мутации гена *NRAS* оказались неспецифичны для МСО ВДПП; \*\*\*мутации не выявлены.

**Сокращения:** МСО — меланомы слизистых оболочек; ВДПП — верхние дыхательно-пищеварительные пути, *KIT*, *NRAS* и *BRAF* — гены.

\*29 melanomas of the nasal cavity and paranasal sinuses / 7 melanomas of the oral cavity; \*\* *NRAS* gene mutations are not specific for UADT MM; \*\*\*no mutations identified.

**Abbreviations:** MM — mucosal melanoma; UADT — upper aerodigestive tract; *KIT*, *NRAS* and *BRAF* — genes.

значимых соматических мутаций при МСО ВДПП может в дальнейшем улучшить диагностику и оптимизировать методы лечения распространенных форм опухоли.

Не вызывает сомнений то, что требуется дальнейшее изучение потенциальных мишеней для таргетной терапии с учетом молекулярно-генетических особенностей МСО.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weber C.O. Surgical experience and research, in addition to interesting observations from the Surgical Clinic and the Protestant Hospital Bonn. Berlin, Germany: G. Reimer, 1859. P. 304–5.
- Manolidis S., Donald P.J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997;80:1373–86. PMID: 9338460.
- Lourenço S.V., Sanguenza M., Sotto M.N. et al. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *Am J Dermatopathol* 2009;31:323–30. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181a0d37c. PMID: 19461235.
- Anderson L.J., Berthelsen A., Hansen H.S. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. *J Otolaryngol* 1992;21:180–5.
- Thompson L.D., Wieneke J.A., Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol* 2003;27:594–611. PMID: 12717245.
- Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24:247–57. PMID: 11891956.
- Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:864–8. DOI: 10.1001/archotol.129.8.864. PMID: 12925346.
- Gorsky M., Epstein J.B. Melanoma arising from the mucosal surfaces of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:715–9. PMID: 9868730.
- Trap T.K., Fu Y., Calcatera T.C. Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113(10):1086–9. PMID: 3620131.
- Papasprou G., Garbe C., Schadendorf D. et al. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res* 2011;21:475–82. DOI: 10.1097/CMR.0b013e32834b58cf. PMID: 21897303.
- Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949–54. DOI: 10.1038/nature00766. PMID: 12068308.
- Omholt K., Grafström E., Kanter-Lewensohn L. et al. *KIT* pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clin Cancer Res* 2011;17:3933–42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2917. PMID: 21680547.

13. Carvajal R.D., Spencer S.A., Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Cancer Netw* 2012;10(3):345–56. PMID: 22393195.
14. Turri-Zanoni M., Medicina D., Lombardi D. et al. Sinonasal mucosal melanoma: molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. *Head Neck* 2013;35:1066–77. DOI: 10.1002/hed.23079. PMID: 22791410.
15. Ascierto P.A., Minor D., Ribas A. et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3205–11. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.8691. PMID: 23918947.
16. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. (BRIM-3 Study Group.). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782. PMID: 21639808.
17. Zebary A., Jangard M., Omholt K. et al. KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases. *British Journal of Cancer* 2013;109:559–64. DOI: 10.1038/bjc.2013.373. PMID: 23860532.
18. Gorden A., Osman I., Gai W. et al. Analysis of BRAF and N-RAS mutations in metastatic melanoma tissues. *Cancer research* 2003;63(14):3955–7. PMID: 12873990.
19. Wilson M.A., Zhao F., Letrero R. et al. Correlation of somatic mutations and clinical outcome in melanoma patients treated with Carboplatin, Paclitaxel, and sorafenib. *Clin Cancer Res* 2014;20(12):3328–37. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0093. PMID: 24714776.
20. Beadling C., Jacobson-Dunlop E., Hodi F.S. et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res* 2008;14:6821–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0575. PMID: 18980976.
21. Schoenewolf N.L., Bull C., Belloni B. et al. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations. *Eur J Cancer* 2012;48:1842–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.02.049. PMID: 22464346.



## Неходжкинские лимфомы придаточного аппарата глаза, особенности их диагностики и наблюдения в поликлинических условиях

Е.С. Гузенко

Филиал № 1 «Офтальмологическая клиника» ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123001 Москва, Мамоновский пер., 7

Контакты: Елена Сергеевна Гузенко labirint76@mail.ru

Во всем мире отмечается рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ): в развитых странах он выше и за последние 20 лет увеличился более чем на 50 %, превывсив по темпу прироста заболеваемость лимфомой Ходжкина. НХЛ орбиты, глаза и его придаточного аппарата составляют 4,1–8 % от всех экстранодальных лимфом. Данная патология представляет особый интерес для онкологов и офтальмологов. Диагностика, лечение и наблюдение пациентов с первичными НХЛ орбиты и придаточного аппарата глаза (ПАГ) — междисциплинарная проблема, что требует постоянного взаимодействия офтальмолога и гематолога. В работе изложены современные аспекты клиники и диагностики больных НХЛ орбиты и ПАГ. Предложена схема обследования и диспансеризации данной патологии, даны рекомендации по наблюдению таких пациентов в поликлинических условиях.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, глаз, орбита, конъюнктивит, веки, диагностика, наблюдение

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-75-80

### Non-Hodgkin's lymphomas of the ocular adnexa, their diagnostics and outpatient monitoring

E.S. Guzenko

Branch # 1 "Ophthalmology Clinic" of the S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department;  
7 Mamonovskiy Lane, Moscow 123001, Russia

*Incidence of non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) is increasing worldwide. It's higher in developed countries, and in the last 20 years it increased by more than 50 %, surpassing the rate of increase of Hodgkin's lymphoma. NHLs of the orbit, eye, and its adnexa comprise 4.1–8 % of all extranodal lymphomas. This pathology is of special interest for oncologists and ophthalmologists. Diagnostics, treatment, and monitoring of patients with primary NHL of the orbit and ocular adnexa (OA) is an interdisciplinary problem requiring constant interactions between ophthalmologists and oncohematologists.*

*In the article, modern aspects of diagnostics and treatment of NHL of the orbit and OA are considered. An algorithm for examination of this pathology is suggested, recommendations on outpatient monitoring of these patients are presented.*

**Key words:** non-Hodgkin's lymphomas, eye, orbit, conjunctiva, eyelids, diagnostics, monitoring

В последние годы в России и во всем мире отмечается рост числа злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной системы.

В настоящее время в мире около миллиона человек страдают опухолями лимфоидного происхождения. В России число таких больных составляет примерно 80 тыс., и каждый год в стране регистрируется около 10 тыс. новых случаев, что выводит лимфому по приросту заболеваемости на 4-е место среди всей онкологической патологии. Примечательны также такие цифры: в 1970-е годы в СССР среди онкогематологических заболеваний 75 % были лейкозами и лишь 25 % — лимфомами, а сегодня это соотношение составляет примерно 50 : 50 % [1].

В 2009 г. в России зарегистрировано 24 388 новых больных с опухолями лимфатической и кроветворной тканей. С 2004 по 2009 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 11,8 % [2].

Доля злокачественных лимфом от всех впервые выявленных злокачественных новообразований в России среди мужчин составила 1,5 %, а среди женщин — 1,4 % [2].

Заболеваемость неходжкинскими лимфомами (НХЛ) во всем мире имеет неизменную тенденцию к росту в течение последних лет; она выше в развитых странах мира, где увеличилась более чем на 50 % за последние 20 лет, и превышает по темпу прироста заболеваемость лимфомой Ходжкина [2].

В настоящее время в развитых странах заболеваемость НХЛ из расчета на 100 тыс. населения среди мужчин составляет 10,3, среди женщин — 7,0, а смертность от НХЛ среди мужчин равна 3,6, среди женщин — 2,2. В развивающихся странах этот же показатель среди мужского населения составляет 4,2, среди женщин — 2,8; смертность мужского населения составила 3,0, а женского — 1,9 [2].

НХЛ встречаются практически повсеместно, однако уровень заболеваемости неодинаков. Они редко наблюдаются в Японии, Индии, Сингапуре, более распространены в США, Канаде и Африке. Выявлены и расовые различия: европеоиды болеют значительно чаще представителей Африканского континента, пациенты американского происхождения — чаще японцев. Также описано географическое разнообразие гистологических подтипов НХЛ [3].

Клинический вариант заболевания с исходным локализованным поражением экстранодальных органов и тканей определяется как первичная экстранодальная НХЛ. Изолированное поражение глаза и его придаточного аппарата относят к экстранодальным формам НХЛ [1, 4].

По некоторым данным, на долю экстранодальных НХЛ приходится от 24 до 48 % всех НХЛ; НХЛ орбиты, глаза и его придаточного аппарата составляют от всех экстранодальных лимфом 4,1–8 % [1, 5–7], а по мнению S. Coupland и других авторов, — от 8 до 14 % [8–11]. При диссеминированных формах лимфом вовлечение в процесс тканей орбиты и конъюнктивы встречается редко — у 5,3 % больных [7, 12].

Установлено, что первичные экстранодальные лимфомы характеризуются относительно благоприятным течением (5-летняя общая выживаемость превышает 50 %). Однако при некоторых локализациях первичных экстранодальных лимфом выживаемость больных остается неудовлетворительной даже при локализованных стадиях (лимфома яичка, околоушных слюнных желез, центральной нервной системы и др.).

При кажущейся редкости данной патологии она представляет особый интерес для онкологов, гематологов и офтальмологов. Имеются сведения о преобладании НХЛ среди всех злокачественных опухолей орбиты [13]. Есть сообщения, что в Японии первичные НХЛ орбиты составляют около 12 % от всех злокачественных опухолей орбиты [14]. Наряду с этим показана и большая частота НХЛ среди злокачественных опухолей орбиты — от 37,3 до 40 % и даже до 55 % [15–17].

Поражение органа зрения, нередко двустороннее, не может быть оставлено без внимания, поскольку приводит к тяжелым последствиям: значительному снижению остроты зрения вплоть до полной его потери и развитию вторичной глаукомы с выраженным болевым симптомом.

Слепота, боли в области глаза и орбиты являются серьезной проблемой для больных, особенно при диссеминированной стадии онкологического заболевания, и резко снижают качество жизни.

НХЛ орбиты и придаточного аппарата глаза (ПАГ) имеют особенности течения, клинических проявлений и прогноза.

В практической работе врача-офтальмолога важно адекватно, на современном уровне провести все необходимые диагностические мероприятия, определить тактику ведения больного, прогноз заболевания, а также использовать оптимальный план дальнейшего динамического наблюдения пациента с первичной экстранодальной НХЛ органа зрения.

Исходя из сказанного, мы попытались выделить особенности диагностики и наблюдения в поликлинических условиях пациентов с этой патологией на основе данных обследования, лечения и длительного динамического наблюдения неотобранной выборки 130 больных с НХЛ орбиты и ПАГ с разными вариантами НХЛ с поражением глаза и его придаточного аппарата, наблюдавшихся с 1980 по 2012 г. в отделении онкологии «Офтальмологической клиники» — ныне филиала № 1 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» и ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ.

Первичное изолированное поражение органа зрения (стадия заболевания IE) было диагностировано у 94 человек, и у 36 человек, кроме заболевания органа зрения, были выявлены поражения других органов или лимфатических узлов (стадия заболевания IV по общепринятой классификации Ann Arbor). Сроки наблюдения колебались от 1 года до 28 лет (медиана наблюдения 5 лет), больше 3 лет наблюдали 78 (60 %) человек, а больше 5 лет — 59 (45 %). Возраст пациентов варьировал в широких пределах: от 21 до 91 года (медиана 57 лет), мужчин было 39 человек, а женщин — 91, при этом отмечена разница в медиане возраста: у мужчин она равна 64 годам, у женщин — 55 годам.

Разные отделы органа зрения поразились с разной частотой: лимфомы конъюнктивы диагностированы у 51 (39 %) пациента, лимфомы орбиты — у 61 (47 %) пациента, с поражением века выявлено 18 (14 %) больных.

При первичных НХЛ органа зрения патологический процесс чаще охватывал конъюнктиву и орбиту — 83 (88 %) пациента из 94, а веки — гораздо реже: 11 (12 %) пациентов, тогда как при диссеминированных НХЛ с вовлечением органа зрения первое место занимало поражение орбит и века — 29 (80 %) человек из 36.

Выявлено, что распределение лимфом по локализации вне зависимости от стадии у мужчин и женщин различно: у женщин в процесс больше вовлечена конъюнктура (62 %), а у мужчин — орбита (65 %).

Независимо от стадии при поражении орбиты и ПАГ преобладало поражение индолентными формами НХЛ.

Среди различных морфоиммунологических вариантов первичных НХЛ превалировали В-клеточные лимфомы маргинальной зоны — MALT-омы, которые диагностированы у 83 (64 %) человек. Другие морфоиммунологические варианты выявлены значительно реже: лимфомы из клеток зоны мантии — 17 (13 %) случаев, фолликулярные лимфомы — 16 (12 %), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — 12 (9 %), Т-клеточные лимфомы были представлены единичными наблюдениями — 2 (2 %) человека. Таким образом, индолентных вариантов НХЛ было 99 (76 %), а агрессивных — 31 (24 %).

Более чем у половины больных по всем перечисленным анатомопографическим зонам органа зрения преобладали MALT-омы. Лимфомы из клеток зоны мантии чаще диагностировались при орбитальной локализации, нежели при конъюнктивальной, и совсем редко при поражении век. Подобную закономерность можно отметить и при сопоставлении частоты поражения фолликулярной лимфомой и ДВККЛ с учетом анатомопографических зон.

Клинические особенности НХЛ орбиты и ПАГ разнообразны и во многом зависят от локализации опухоли.

**НХЛ конъюнктивы**, как свидетельствуют наши собственные наблюдения (52 глаза), представлены как опухолевое разрастание в виде валика с гладкой поверхностью, мягкой консистенции, локализующееся преимущественно в области переходных складок, чаще страдает конъюнктива нижнего свода (40 глаз). Толщина опухоли редко достигает значительных размеров, обычно они не превышают 2–3 мм (рис. 1). Реже опухоль распространяется на бульбарный отдел конъюнктивы (рис. 2) или область слезного мясца, еще реже на конъюнктиву век. Цвет опухоли конъюнктивы розовато-желтый. В свете щелевой лампы

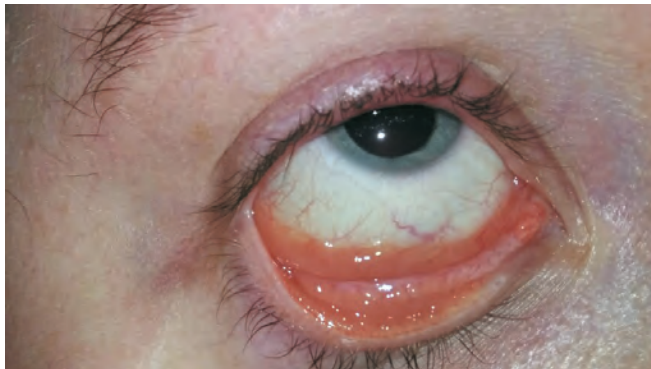


Рис. 1. Больная 29 лет. Диагноз: MALT-лимфома конъюнктивы нижнего свода правого глаза

Fig. 1. Female patient, 29 years. Diagnosis: MALT-lymphoma of the lower conjunctiva fornix of the right eye

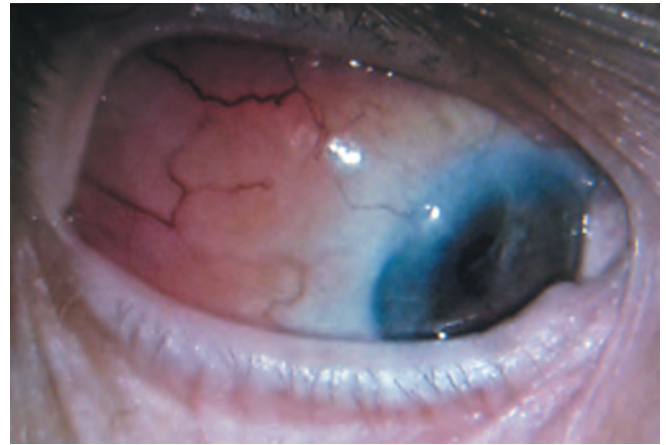


Рис. 2. Больная 78 лет. Диагноз: MALT-лимфома бульбарной конъюнктивы правого глаза

Fig. 2. Female patient, 78 years. Diagnosis: MALT-lymphoma of the bulbar conjunctiva of the right eye

хорошо видна развитая сеть собственных сосудов, на ее поверхности могут быть кровоизлияния. Конъюнктивальная лимфома может проявляться в виде фолликулярного конъюнктивита. На ранних этапах развития опухоль может укорачивать своды, формируя энтропион века. Снижения функций органа зрения при поражении конъюнктивы обычно не наблюдается.

**НХЛ век** (12 глаз) имеет вид уплотнений в толще века без четких границ, безболезненного характера, тестоватой консистенции. НХЛ век могут распространяться на пальпебральную конъюнктиву в виде разрастаний грязно-серой рыхлой ткани с новообразованными сосудами и кровоизлияниями на поверхности (рис. 3 а, б). Возможно развитие лимфомы в области слезного мешка, что может сопровождаться явлениями дакриоцистита. Опухоль может быть представлена как односторонним, так и билатеральным поражением. Нередко НХЛ век сочетается с поражением мягких тканей орбиты.

**Поражение орбиты при НХЛ** (36 глаз) характеризуется постепенным нарастанием симптоматики. Зачастую с момента появления первых признаков заболевания до установления характера опухоли проходит немало времени — от нескольких месяцев до нескольких лет (в среднем около 2 лет). Как правило, наблюдается одностороннее поражение. С учетом месторасположения лимфомы в орбите возможен ранний птоз, нарушение подвижности глаза и диплопия (при первичной локализации патологического процесса в одной из экстраокулярных мышц), также она может проявляться экзофтальмом со смещением глаза в противоположную сторону (при пристеночной локализации опухоли) (рис. 4 а, б, в). Преобладает пристеночная локализация. Наиболее частое расположение опухоли — в верхнелатеральном отделе орбиты.



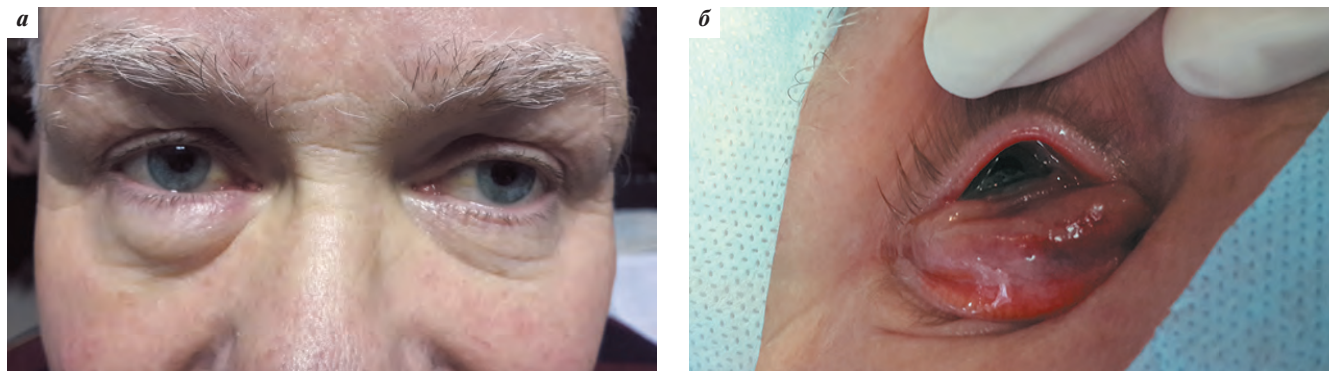


Рис. 3. Больной с лимфомой нижнего века, распространяющейся на пальпебральную конъюнктиву правого глаза: а — общий вид; б — вид пальпебральной конъюнктивы нижнего века

Fig. 3. Male patient with lymphoma of the lower eyelid, advancing to the palpebral conjunctiva of the right eye: а — general view; б — view of the palpebral conjunctiva of the right eye

При возникновении опухоли в области мышечной воронки развивается осевой экзофтальм.

**Диагностика НХЛ** органа зрения ввиду полиморфности клинических проявлений крайне трудна и многоэтапна, включает в себя прежде всего полное обследование офтальмолога и гематолога.

В настоящее время для точного определения варианта НХЛ и дифференциального диагноза НХЛ с лимфоидной гиперплазией обязательным диагностическим мероприятием является иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптата опухоли [1, 4]. Учитывая возможность расположения опухолей в любых органах и тканях, в план обследования включается большой набор диагностических методов [4, 18]. После морфологического и иммунологического подтверждения диагноза проводится определение распространенности опухолевого процесса в соответствии с классификацией Ann Arbor 1971 г., разработанной для лимфомы Ходжкина и адаптированной для НХЛ [1, 6].

Правильное и своевременное установление диагноза является достаточно сложной задачей, которая требует взаимодействия высококвалифицированных хирургов-офтальмологов, гистологов, цитологов, гематологов, радиологов. Адекватное установление типа НХЛ, правильное стадирование заболевания позволя-

ет в дальнейшем правильно выбрать тактику лечения и определяет прогноз заболевания.

На основании данных обследований и наблюдения в процессе и после лечения, учитывая особенности клинических проявлений и прогноза НХЛ орбиты и ПАГ у 94 пациентов с первичным поражением, разработаны следующие рекомендации по обследованию пациентов с подозрением на НХЛ орбиты и ПАГ.

#### І этап. Обследование офтальмолога

Протокол обследования офтальмолога включает в себя:

Анамнез, включающий онкологический анамнез. Оценивается продолжительность заболевания (период от появления первых признаков заболевания до обращения пациента к врачу).

Полное клиническое обследование.

По показаниям — забор биоптата опухоли (в условиях амбулаторной операционной или стационара).

Тонкоигольная аспирационная биопсия по показаниям (в тех случаях, когда невозможно провести биопсию опухоли, под местной анестезией в условиях амбулаторной операционной).

Патоморфологическое исследование биоптата опухоли.

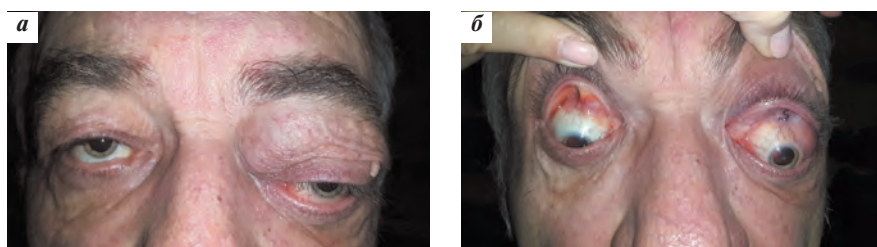
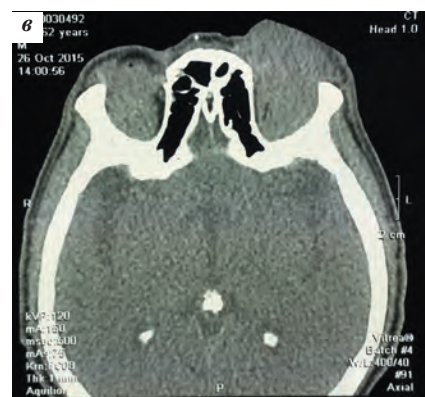


Рис. 4. Больной 58 лет. Диагноз: MALT-лимфома орбиты и конъюнктивы обоих глаз: а — общий вид; б — поражение конъюнктивы; в — компьютерная томограмма в аксиальной проекции

Fig. 4. Male patient, 58 years. Diagnosis: MALT-lymphoma of the orbit and conjunctiva in both eyes: а — general view; б — conjunctiva lesions; в — computed tomography, axial projection





### II этап. Иммуногистохимическое исследование

Все биоптаты опухолей обследованных больных в обязательном порядке должны быть подвергнуты ИГХ исследованию для окончательной верификации опухоли.

При необходимости, в сложных случаях, больных следует направлять на молекулярно-биологическое и цитогенетическое исследование, включая FISH (флуоресцентная *in situ* гибридизация).

### III этап. Стадирование заболевания

Для определения распространенности НХЛ больным проводят **полное обследование гематолога**. Учитывая возможность расположения опухолей в любых органах и тканях, в план обследования включается большой набор диагностических методов [4, 18].

Лечение первичных НХЛ орбиты и ПАГ должно назначаться совместно офтальмологом и гематологом. Выбор метода лечения (локальная лучевая терапия, химиотерапия и комбинированная лучевая и химиотерапия) зависит от стадии заболевания, возраста и общего состояния пациента, варианта опухоли, ее локализации и прогноза.

### Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами с НХЛ орбиты и ПАГ

Адекватное лечение первичных НХЛ органа зрения обеспечивает 100 % регрессию опухоли к моменту окончания лечения. Необходим постоянный мониторинг офтальмолога в процессе лечения для оценки местного эффекта и своевременного лечения лучевых реакций или ранних лучевых осложнений.

Высокая вероятность развития генерализованного рецидива заболевания при возникновении местного рецидива в исходном очаге поражения (44 %) диктует необходимость одновременного наблюдения таких больных как офтальмологом, так и гематологом.

Высокая частота возникновения рецидивов заболевания в первый год наблюдения после лечения (36 % — у 1/3 пациентов) определяет целесообразность наблюдения за пациентами в первый год с частотой 4 раза в год (каждые 3 мес).

Возможность возникновения местного рецидива через 5 лет, а генерализованного через 10 лет определяет необходимость длительного наблюдения таких пациентов **офтальмологом и гематологом** с частотой не менее 2 раз в год (каждые 6 мес) до 5 лет, затем ежегодно пожизненно.

### Заключение

Увеличение заболеваемости НХЛ и экстраорбитальными формами опухоли в частности, а также достаточно частая встречаемость НХЛ орбиты и ПАГ среди всех злокачественных новообразований орбиты является актуальной проблемой и для офтальмологов, и для гематологов. НХЛ орбиты и ПАГ имеют свое особенное течение, клинические проявления и прогноз.

Исходя из этого в практической работе врача важно правильно, на современном уровне, проводить все необходимые диагностические мероприятия, определять тактику ведения и прогноз заболевания, а также представлять план дальнейшего динамического наблюдения такого пациента.

Диагностика, лечение и наблюдение больных первичными НХЛ орбиты и ПАГ — междисциплинарная проблема, поэтому необходимо постоянное взаимодействие офтальмолога и гематолога.

Данные рекомендации разработаны для врачей офтальмологов, онкологов и гематологов, в рекомендациях изложены современные аспекты клиники, диагностики, диспансерного наблюдения и ведения больных НХЛ орбиты и ПАГ. Предложена схема обследования и диспансеризации данной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология под ред. М.А. Волковой. Гл. 35. М.: Медицина, 2007. С. 302–303, 724–766. [Poddubnaya I.V. Non-Hodgkin's lymphomas. In: Clinical Oncohematology, Ed. M.A. Volkova. Ch. 35. Moscow: Meditsina, 2007. P. 302–303, 724–766. (In Russ.)].
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3):54–60,164. [Davydov M.I., Aksel E.M. Malignant tumors morbidity. Vestnik RONC im. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS 2011;22(3):54–60,164. (In Russ.)].
3. Гончарова О.В., Липатов О.Н. Анализ клинко-морфологических вариантов неходжкинских лимфом. Сибирский онкологический журнал 2009;5:35. [Goncharova O.V., Lipatov O.N. Analysis of clinical and morphological variants of non-Hodgkin's lymphoma. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2009;5:35. (In Russ.)]. DOI: <http://elibrary.ru/item.asp?id=12943052>.
4. Поддубная И.В., Демина Е.А. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом. Практическая онкология 2004;5(3):176–84. [Poddubnaya I.V., Demina E.A. Diagnostics and determination of advancement (staging) of non-Hodgkin's lymphomas. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2004;5(3):176–84. (In Russ.)]. DOI: <http://elibrary.ru/item.asp?id=19394687>.
5. Бабичева Л.Г. Значение прогностических факторов при лечении больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой антрациклин-содержащими режимами химиотерапии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. С. 55. [Babicheva L.G. Significance of prognostic factors in treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma using anthracycline-containing chemotherapy regimens. PhD dissertation. Moscow, 2004. P. 55. (In Russ.)].

6. Поддубная И.В., Балакирева Ю.Н. Клинико-морфологические особенности и факторы прогноза при первичных экстранодальных неходжкинских лимфомах. Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004. С. 88–95. [Poddubnaya I.V., Balakireva Yu.N. Clinical and morphological characteristics and prognostic factors in primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Proceedings of the VIII Russian Oncology Congress. Moscow, 2004. P. 88–95. (In Russ.)].
7. Bairey O., Kremer I., Rakowsky E. et al. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994;73(9):2395–423. PMID: 8168043
8. Coupland S.E., White V.A., Rootman J. et al. A TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas. ISOO Meeting 2009. P. 338.
9. Ferry J.A., Fung C.Y., Zukerberg L. et al. Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31:170–84. DOI: 10.1097/01.pas.0000213350.49767.46. PMID: 17255761
10. Harris N., Jaffe E., Stein H. et al. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 1994;84:1361–92. PMID: 8068936
11. Nutting C.M., Jenkins C.D., Norton A.J. et al. Primary orbital lymphoma. *Hematol J* 2002;3:14–6. DOI: 10.1038/sj/thj/6200142. PMID: 11960390
12. Vollmer L. The diagnosis and management of ocular lymphoma. *Optom Vis Sci* 2013;90(2):56–62. DOI: 10.1097/OPX.0b013e318280050b. PMID: 23334313
13. McLean I.W., Burnier M.N., Zimmerman L.E. et al. Tumor of orbit. In: Rosai J., Sobin L.H. (eds). *Atlas of tumor pathology: tumors of the eye and adnexa*, ser 3, fasc 12. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993. P. 233–298.
14. Shikishima K., Kawai K., Kitahara K. Pathological evaluation of orbital tumours in Japan: analysis of a large case series and 1379 cases reported in the Japanese literature. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(3):239–44. DOI:10.1111/j.1442-9071.2006.01192.x. PMID: 16671904
15. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. С. 66–70, 159–186, 190–191, 192–198. [Brovkina A.F. Diseases of the orbit. Guidelines for doctors. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008. P. 66–70, 159–186, 190–191, 192–198. (In Russ.)].
16. Саакян С.В., Вальский В.В., Мякошина Е.Б. и др. Неходжкинские лимфомы орбиты. Опухоли головы и шеи 2012;2:45–7. [Saakyan S.V., Valsky V.V., Myakoshina Y.B. et al. Orbital non-Hodgkin's lymphomas. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2012;2:45–7. (In Russ.)].
17. Margo C.E., Mulla Z.D. Malignant tumors of the orbit. Analysis of the Florida Cancer Registry. *Ophthalmology* 1998;105(1):185–90. PMID: 9442797
18. Саакян С.В., Амирян А.Г., Андреева Т.А. и др. Неходжкинская лимфома (случай сочетанного поражения глаз и орбиты). Вестник офтальмологии 2015;131(3):82–9. [Saakyan S.V., Amiryanyan A.G., Andreeva T.A. et al. Non-Hodgkin lymphoma (a case of simultaneous ocular and orbital involvement). *Vestnik opftalmologii = Annals of Ophthalmology* 2015;131(3):82–9. (In Russ.)].

## Рак кожи век: эпидемиология, прогноз

А.Ф. Бровкина<sup>1</sup>, М.Ю. Лернер<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Филиал № 1 «Офтальмологическая клиника» ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123001 Мамоновский пер., 7

**Контакты:** Алевтина Федоровна Бровкина anab@list.ru

В Московский городской канцер-регистр Департамента здравоохранения города Москвы за 2006–2015 гг. внесены сведения о 3597 больных с первично выявленными злокачественными опухолями органа зрения. Частота рака кожи век среди них составила 75,62 %. Расчетная встречаемость составила 3,4 на 100 тыс. населения. Пик заболевания — 7–8-я декады жизни. Заболевают лица в возрасте 46–85 лет, женщины на 66,65 % чаще мужчин. Базально-клеточный рак составил 91,14 %. В 65,7 % случаев опухоль первично выявлена в стадии T1 и T2, а в стадии T1, когда больной может быть полностью излечен от опухоли, — всего в 34 %.

**Цель исследования** — изучение частоты встречаемости злокачественных опухолей век эпителиального генеза, их прогностических особенностей по материалам Московского городского офтальмоонкологического центра и офтальмоонкологического отделения филиала № 1 «Офтальмологическая клиника» ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

**Ключевые слова:** базально-клеточный рак кожи, кожные карциномы век, злокачественные опухоли век эпителиального генеза, аденокарцинома

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-81-85

### Eyelid skin cancer: epidemiology, prognosis

A.F. Brovkina<sup>1</sup>, M.Yu. Lerner<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Branch # 1 "Ophthalmology Clinic" of the S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 7 Mamonovskiy Lane, Moscow 123001, Russia

Data on 3597 patients with primary malignant tumors of the visual organ were submitted to the Moscow City Cancer Register of the Moscow Healthcare Department in 2006–2015. Rate of eyelid skin cancer is 75.62 %. Calculated incidence is 3.4 per 100,000 population. The peak of the disease is at 70–80 years of age. The disease was diagnosed in people of age 46–85 years, it was 66.65 % more frequent in women than in men. Basal cell carcinoma comprised 91.14 % of all cases. In 65.7 % of cases the tumor was diagnosed at stage T1 and T2, and at stage T1, when patient can be cured, only in 34 % of cases.

**Objective.** Study of incidence of malignant eyelid tumors of epithelial genesis, their prognostic characteristics using data from Moscow City Ophthalmic Oncology Center and Ophthalmic Oncology Department of the Branch # 1 "Ophthalmology Clinic" of the S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department.

**Key words:** basal cell carcinoma, eyelid skin carcinoma, malignant eyelid tumors of epithelial genesis, adenocarcinoma

### Введение

Злокачественные опухоли кожи составляют около 1/3 всех вновь выявленных злокачественных новообразований человека. В последние четыре десятилетия отмечают ежегодный прирост частоты кожного рака на 3–8 % [1], при этом у каждого 5–10-го из таких больных диагностируют карциномы кожи век [2–5]. Столь значительные расхождения в оценке частоты рака кожи век, по мнению международных экспертов, обусловлены двумя факторами.

1. Канцер-регистры по кожному раку не включают данные по карциномам кожи век, в связи с этим рас-

пространенность и заболеваемость их трудно оценить [6]. А между тем это — крайне важный показатель, имеющий не только медицинское, но и социальное значение. По международной классификации [7] кожная карцинома T1 должна быть не более 20 мм, в то время как рак кожи век T1 по той же системе не должен превышать в максимальном диаметре 5 мм (!). И это тоже очень важный момент. Анатомо-физиологические особенности придаточного аппарата глаза таковы, что опухоли в зоне внутреннего или наружного угла глазной щели рано прорастают конъюнктиву и быстро распространяются в орбитальные тка-

ни. При этом размер первичного узла в диаметре может быть и менее 5 мм. Таким образом, кожные карциномы век, имея вполне благоприятный витальный прогноз, в стадии T2–T3 требуют более агрессивного лечения, чреватого нарушением функции век, утратой зрения и негативным косметическим эффектом. По данным литературы, и в XXI в. такую ликвидационную операцию, как экзентерация орбиты у больных раком кожи век, вынужденно совершают в 9,7 % случаев, а 3,5 % таких больных погибают в результате гематогенного метастазирования [8, 9].

2. Злокачественные опухоли кожи век возникают, как правило, в результате воздействия неблагоприятных экологических факторов, включая инсоляцию и воздействие ультрафиолетового света, и наличия генетических факторов, в том числе и низкой степени пигментации кожи [3, 10, 11].

Среди всех новообразований кожи век частота рака колеблется в пределах 5–55 %. К примеру, в Греции рак кожи век составляет 41,2 % [12], в Иране — 54,94 % [13], среди филиппинцев — 32,07 % [14], в Китае — всего 5 % [15]. Работ, оценивающих эпидемиологию рака кожи век, немного. В отечественной литературе этой теме посвящено исследование И.Е. Пановой и соавт. (2003) [2].

**Цель исследования** — изучение частоты встречаемости злокачественных опухолей век эпителиального генеза, их прогностических особенностей по материалам Московского городского офтальмоонкологического центра, офтальмоонкологического отделения филиала № 1 «Офтальмологическая клиника» ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы».

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ документов Московского канцер-регистра Департамента здравоохранения г. Москвы, отчетов Московского городского офтальмоонкологического центра при филиале № 1 «Офтальмологическая клиника» ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», амбулаторных карт больных со злокачественными новообразованиями органа зрения за 10 лет (2006–2015), постоянно проживающих в Москве. Во всех случаях диагнозы опухоли подтверждены патоморфологическими исследованиями. Злокачественные опухоли органа зрения установлены у 3597 человек, из них рак кожи век — в 2720 случаях: у 1820 женщин и 900 мужчин (рис. 1). Минимальный возраст больных — 46 лет, максимальный — 86 лет. Частота впервые выявленных случаев по годам представлена в табл. 1.

### Результаты и обсуждения

Частота злокачественных опухолей кожи век эпителиального генеза в структуре всех опухолей органа зрения, по данным литературы, может достигать



**Рис. 1.** Доля злокачественных опухолей кожи век в структуре злокачественных новообразований органа зрения

**Fig. 1.** Fraction of malignant eyelid skin tumors in the structure of malignant neoplasms of the visual organ

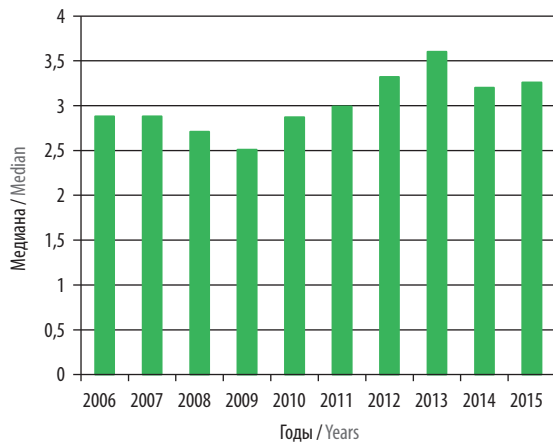
90 % [4]. Среди всех больных злокачественными новообразованиями органа зрения, направленных в Московский городской офтальмоонкологический центр в 2006–2015 гг., она составила 75,62 %. Стандартизированный показатель заболеваемости раком кожи век, по данным Московского канцер-регистра (даже при отсутствии сведений из других медицинских учреждений Москвы, проводивших лечение таких больных), свидетельствует об увеличении заболеваемости в столице в последние годы (рис. 2): так, в первые шесть лет (2006–2010) медиана этого показателя составила 2,61 на 100 тыс. взрослого населения Москвы, а в последующие 5 лет увеличилась до 3,4. По данным И.Е. Пановой и соавт. [2], в Челя-

**Таблица 1.** Количество больных раком кожи век из числа впервые поставленных на учет с 2006 по 2015 г.

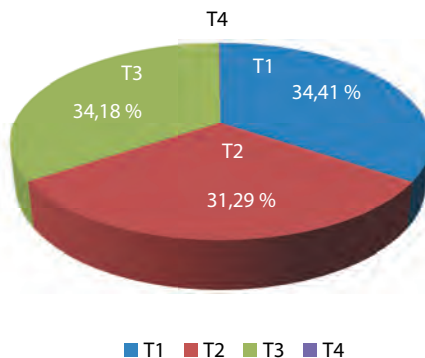
**Table 1.** Number of patients with eyelid skin cancer among registered primary cases in 2006–2015

| Год<br>Year            | Впервые поставленные на учет больные<br>Registered primary cases |
|------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 2006                   | 259                                                              |
| 2007                   | 259                                                              |
| 2008                   | 244                                                              |
| 2009                   | 226                                                              |
| 2010                   | 258                                                              |
| 2011                   | 269                                                              |
| 2012                   | 299                                                              |
| 2013                   | 324                                                              |
| 2014                   | 288                                                              |
| 2015                   | 294                                                              |
| <i>Всего<br/>Total</i> | 2720                                                             |



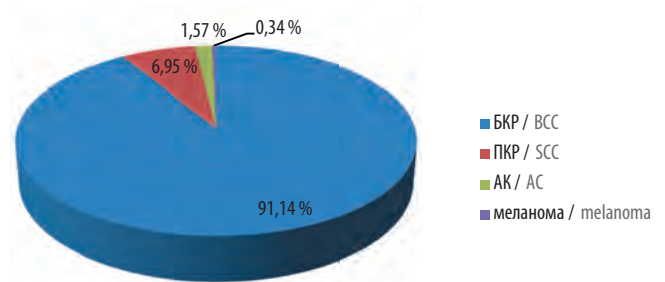


**Рис. 2.** Заболеваемость раком кожи век (медиана стандартизованного показателя) в расчете на 100 тыс. взрослого населения Москвы  
**Fig. 2.** Eyelid skin cancer morbidity (standardized ratio median) per 100,000 adult population of Moscow



**Рис. 3.** Распределение больных по стадиям развития рака кожи век (T1–T4)  
**Fig. 3.** Patient distribution by cancer stage (T1–T4)

бинской области частота заболеваемости раком кожи век среди городского и сельского населения на 2003 г. составляла 3,7 на 100 тыс. населения. Но и этот показатель невысок по сравнению с данными в зарубежной литературе. В США стандартизованный показатель ежегодной заболеваемости раком кожи век (представлен по одному штату Миннесота, г. Рочестер) составляет 146 случаев на 100 тыс. населения [16]. Количество заболевших с возрастом увеличивается, число мужчин превалирует над женщинами [17]. Риск возникновения новых опухолей в пересчете на 100 тыс. населения среди мужчин составляет 56 новых случаев, среди женщин – 61 [18]. Есть основание полагать, что в нашей стране активная и пассивная (при раннем обращении больного к врачу) выявляемость заболевших врачами-офтальмологами находится еще на весьма невысоком уровне (рис. 3). Среди достаточно многочисленных форм рака кожи век преобладают три основные группы рака: базально- и плоскоклеточный рак (БКР и ПКР) и аденокарцинома слюнной железы. По публикациям складывается впечатление, что в южных странах сре-



**Рис. 4.** Частота морфологических форм злокачественных опухолей кожи век

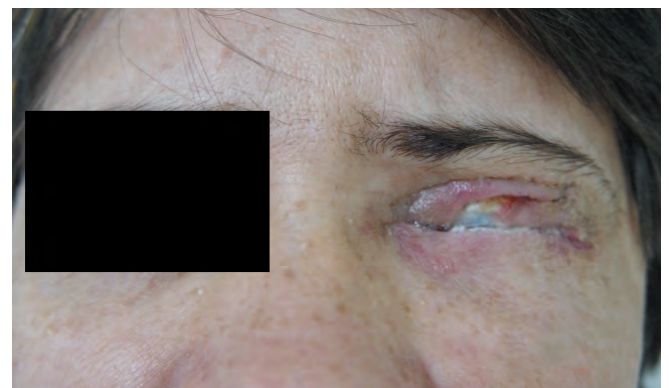
**Сокращения:** БКР и ПКР – базально- и плоскоклеточный рак; АК – аденокарцинома слюнной железы

**Fig. 4.** Rate of morphological types of malignant skin cancer.

**Abbreviations:** BCC and SCC – basal and squamous cell carcinoma; AC – sebaceous gland adenocarcinoma

ди кожных карцином век частота аденокарцином хотя и выше (до 21 %) [19], но 1-е место занимает все же БКР: в Китае – 57,8 % [15], в Греции и Иране соответственно 86 и 83 % [12, 13]. В наших наблюдениях морфологический диагноз БКР имел место в 91,14 % случаев всех групп рака (рис. 4). Это подтверждают сведения в специальной литературе: среди европеоидной расы частота БКР кожи век достигает 90–95 % [20].

Как показывает анализ нашего материала, рак кожи век, который можно диагностировать визуально, в стадии T1 и T2 выявляют в Москве только в 65,7 % случаев, а в стадии T1, когда больной может быть полностью излечен от опухоли, – всего в 34 %. Практически не подлежащий органосохранному лечению БКР в стадии T3 и T4 определяют у 34,2 % больных (рис. 5–6). Планировать в таких ситуациях реабилитационные мероприятия с полным восстановлением пораженного века и хорошим эстетическим эффектом не представляется возможным даже в условиях современных высокотехнологичных методов лечения. А если учесть группу больных с локализацией БКР во вну-



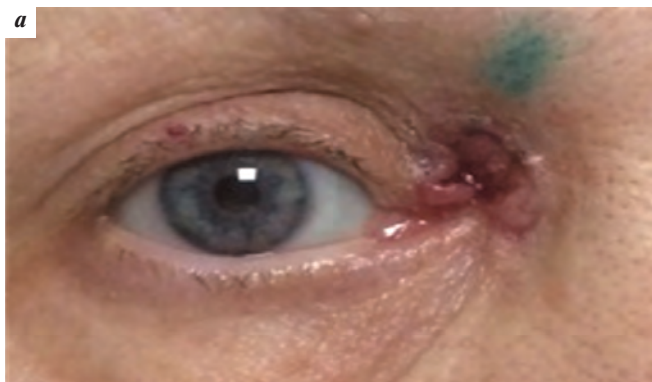
**Рис. 5.** Базально-клеточный рак верхнего века левого глаза (T4) у больной 49 лет с давностью заболевания 4 года

**Fig. 5.** Basal cell carcinoma of the left upper eyelid (T4) in 49-year-old female patient with disease duration of 4 years



**Рис. 6.** Базально-клеточный рак кожи внутреннего угла левого глаза (T4) у женщины 67 лет с давностью заболевания (со слов больной) около 5 лет. Острота зрения: левый — 1,0

**Fig. 6.** Basal cell carcinoma of the skin of the inner corner of the left eye (T4) in 67-year-old female patient with disease duration (according to the patient) of 5 years. Vision acuity: left — 1.0



**Рис. 7.** Базально-клеточный рак кожи внутреннего угла правого глаза (T4): а — у больной 50 лет, острота зрения: правый 1,0; б — у больного 67 лет, острота зрения: правый — 1,0

**Fig. 7.** Basal cell carcinoma of the skin of the inner corner of the right eye (T4): а — in 50-year-old female patient, vision acuity: right — 1.0; б — in 67-year-old male patient, vision acuity: right — 1.0

трением углу глазной щели, которая по частоте находится на 2-м месте после БКР на нижнем веке [8, 13] и при которой опухоль в стадии T2 локально излечить невозможно, то процент больных раком кожи

**Таблица 2.** Частота заболеваемости рака кожи век с учетом возраста и гендерного признака

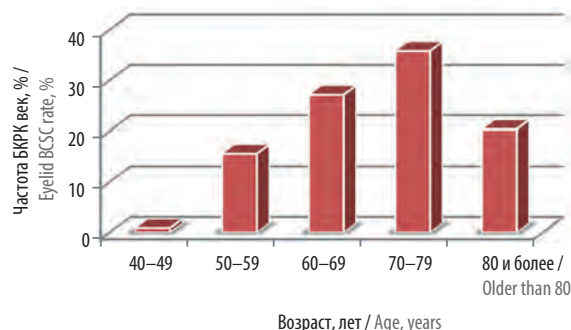
**Table 2.** Incidence of eyelid skin cancer considering age and gender

| Год<br>Year         | Число<br>боль-<br>ных, N<br>Number<br>of<br>patients,<br>N | Число больных (муж./жен.), n<br>Number of patients (m/f), n |                                |                                |                                |                      |
|---------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
|                     |                                                            | 40–49<br>лет<br>40–49<br>years                              | 50–59<br>лет<br>50–59<br>years | 60–69<br>лет<br>60–69<br>years | 70–79<br>лет<br>70–79<br>years | ≥80 лет<br>≥80 years |
| 2006                | 259                                                        | —                                                           | 10/30                          | 32/50                          | 34/58                          | 17/28                |
| 2007                | 259                                                        | —                                                           | 10/23                          | 32/48                          | 37/46                          | 19/44                |
| 2008                | 244                                                        | —                                                           | 15/26                          | 21/45                          | 24/66                          | 14/33                |
| 2009                | 226                                                        | —                                                           | 13/28                          | 17/43                          | 27/53                          | 15/30                |
| 2010                | 258                                                        | —                                                           | 21/25                          | 31/40                          | 34/72                          | 10/25                |
| 2011                | 269                                                        | —                                                           | 17/29                          | 22/49                          | 36/69                          | 13/34                |
| 2012                | 299                                                        | —                                                           | 22/31                          | 25/47                          | 39/64                          | 11/60                |
| 2013                | 324                                                        | 0/10                                                        | 24/40                          | 24/50                          | 32/80                          | 19/45                |
| 2014                | 288                                                        | 3/6                                                         | 8/21                           | 29/47                          | 23/81                          | 24/46                |
| 2015                | 294                                                        | 2/4                                                         | 14/19                          | 29/58                          | 33/67                          | 18/50                |
| Все-<br>го<br>Total | 2720                                                       | 5/20                                                        | 154/272                        | 262/477                        | 319/656                        | 160/395              |

век, как правило, с хорошей остротой зрения на стороне поражения, не подлежащих локальному лечению, значительно возрастает (рис. 7 а, б), а каждая его попытка приводит к появлению рецидивов, усугубляющих опухолевый процесс.

Женщины, по нашим данным, заболевают раком кожи век на 66,65 % чаще мужчин, причем этот показатель повторяется из года в год (табл. 2). Аналогичные данные привела и И.Е. Панова и соавт. [2]. Наряду с этим указывают на практически равное поражение как у женщин, так и у мужчин [12, 21] или на превалирование у мужчин [13, 15]. Таким образом, гендерный признак не может играть роль фактора риска в развитии этих опухолей.

Анализ частоты БКР по возрастным группам (каждые 10 лет) показал увеличение заболеваемости с возрастом, при этом пик частоты БКР наступает в 70–79 лет — 35,85 % всех больных (рис. 8). По данным литературы, средний возраст больных с БКР составляет 64–67 лет [12, 21], наряду с этим показано, что больные старше 70 лет составляют 57 % [13]. Эта группа больных не только превалирует среди заболевших, но и по своему возрасту имеет дополнительный фактор риска развития рецидивов после локального лечения. Хорошо известно, что у лиц старше 70 лет рецидив наблюдают практически у 75,6 % больных [13]. Важно, что частота рецидивов



**Рис. 8.** Распределение частоты базально-клеточного рака кожи (БКРК) век по возрастным группам

**Fig. 8.** Distribution of eyelid skin basal cell carcinoma (BCC) by age groups

зависит и от размеров, и от локализации опухоли, особенно в зоне медиального угла глазной щели [8, 13].

### Заключение

Рак кожи век составляет более 2/3 всех злокачественных опухолей органа зрения, при этом доминирует базально-клеточный рак. Доминирующее число заболевших приходится на 7–8-ю декады жизни. Несмотря на доступность визуальной диагностики, опухоль в ранней стадии (T1) диагностируют только у 1/3 заболевших, что резко снижает возможность локального органосохранного лечения для нормальных функций века и глаза.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Diepgen T.L., Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146:1–6. PMID: 11966724
- Панова И.Е., Важеннин А.В., Усова Р.А. и др. Эпидемиология, клинко-морфологическая характеристика, дифференциальная диагностика базально-клеточного рака кожи век. Челябинск, 2003. 14 с. [Panova I.E., Vazhenin A.V., Usova R.A. et al. Epidemiology, clinical and morphological characteristics, differential diagnosis of eyelid skin basal cell carcinoma. Chelyabinsk, 2003. 14 p. (In Russ.).]
- Cook B.E. Jr, Bartley G.B. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: An evidence-based update. *Ophthalmology* 2001;108:2088–98. PMID: 11713084
- Murchison A.P., Walrath J.D., Washington C.V. Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39:65–83. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02422.x. PMID: 21040309
- Actis A.G., Actis G., De Sanctis U. et al. Eyelid benign and malignant tumors: issues in classification, excision and reconstruction. *Minerva Chir* 2013;68:(Suppl.1)11–25. PMID: 24172760
- Marzuka A.G., Book S.E. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management eyelid masses: A 10-year survey from a tertiary eye hospital in Tehran. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013;20:3:187–92. DOI: 10.4103/0974-9233.114788. PMID: 24014978
- ICD-O Международная классификация онкологических болезней. 2000. С. 184. [International classification of oncological diseases ICD-O. 2000. P. 184. (In Russ.).]
- Allali J., D'Hermies F., Renard G. Basal cell carcinomas of the eyelids. *Ophthalmologica* 2005;219:57–71. DOI: 10.1159/000083263. PMID: 15802929
- Faustina M., Diba R., Ahmadi M.A. et al. Patterns of regional and distant metastasis in patients with eyelid and periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2004;111:1930–2. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.02.009. PMID: 5465559
- Lin H.Y., Cheng C.Y., Hsu W.M. et al. Incidence of eyelid cancers in Taiwan: A 21-year review. *Ophthalmology* 2006;113:2101–7. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.001. PMID: 16962174
- Weinstock M.A., Still J.M. Assessing current treatment options for patients with severe/advanced basal cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30(4 Suppl):10–3. DOI: 10.1016/j.sder.2011.11.004. PMID 22177101
- Asproudis I., Sotiropoulos G., Gartzios Ch. et al. Eyelid tumors at the University Eye Clinic of Ioannina, Greece: A 30-year Retrospective Study. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22:2:230–2. DOI: 10.4103/0974-9233.151881 PMID: PMC4411622. PMID: 25949083
- Bagheri A., Tavakoli M., Kanaani A. et al. Eyelid masses: A 10-year survey from a tertiary eye hospital in Tehran. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013;20:187–92. DOI: 10.4103/0974-9233.114788. PMID: 24014978
- Domingo R.E., Manganip L.E., Castro R.M. Tumors of the eye and ocular adnexa at the Philippine Eye Research Institute: a 10-year review. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1239–47. DOI: 10.2147/OPTH.S87308. Collection. 2015. PMID: 26185414
- Huang Y.Y., Liang W.Y., Tsai C.C. et al. Comparison of the clinical characteristics and outcome of benign and malignant eyelid tumors: an analysis of 4521 eyelid tumors in a Tertiary Medical Center. *Biomed Res Int* 2015;453091. DOI:10.1155/2015/453091. PMID: 26634208
- Samarasinghe V., Madan V. Nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Aesthet Surg* 2012;5:3–10. DOI: 10.4103/0974-2077.94323. PMID: 22557848
- Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguin N. et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (aBCC): 18-month update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl; abstr 9037).
- Suzuki H.S., Serafini S.Z., Sato M.S. Utility of dermoscopy for demarcation of surgical margins in Mohs micrographic surgery. *An Bras Dermatol* 2014;8:38–43. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20142400. PMID: PMC3938352
- Takamura H., Yamashita H. Clinicopathological analysis of malignant eyelid tumor cases at Yamagata university hospital: statistical comparison of tumor incidence in Japan and in other countries. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49(5):349–54. DOI: 10.1007/s10384-005-0229-5. PMID: 16187033
- Rene C. Oculoplastic aspects of ocular oncology. *Eye (Lond)* 2013;27:199–207. DOI: 10.1038/eye.2012.24. PMID: 23196649
- Kale S.M., Patil S.B., Khare N. et al. Clinicopathological analysis of eyelid malignancies – A review of 85 cases. *Indian J Plast Surg* 2012;45(1):22–8. DOI: 10.4103/0970-0358.96572. PMID: PMC3385393



## Неoadъювантная таргетная терапия дифференцированного рака щитовидной железы (клиническое наблюдение)

П.А. Исаев, С.В. Васильков, И.С. Пимонова, Ф.Е. Севрюков, В.В. Полькин,  
Д.Ю. Семин, А.А. Ильин, В.С. Медведев, Н.К. Силантьева, Т.А. Агабабян

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

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

В статье описан случай нерезектабельного дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ). Рецидивная опухоль щитовидной железы деформирует просветы ротоглотки и преддверия гортани, плотно прилежит к левой стенке пищевода и трахеи. Авторы приводят данные литературы об использовании таргетной терапии Нексаваром ДРЩЖ и акцентируют внимание на том, что в литературе до настоящего времени не описаны случаи комбинированного лечения с таргетной терапией и оперативным вмешательством нерезектабельного прогрессирующего ДРЩЖ. В свете этого данное клиническое сообщение является в своем роде уникальным и диктует необходимость определения новых показаний к применению Нексавара (Сорафениба) в неoadъювантном режиме.

**Ключевые слова:** радиоiodоустойчивый рак щитовидной железы, таргетная терапия, Нексавар

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-86-90

### Neoadjuvant target therapy of differentiated thyroid cancer (clinical observation)

P.A. Isaev, S.V. Vasilkov, I.S. Pimonova, F.E. Sevrakov, V.V. Polkin, D.Yu. Syomin,  
A.A. Ilyin, V.S. Medvedev, N.K. Silantyeva, T.A. Agababyan

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center at the Ministry of Health of Russia; 4 Korolyov St., Obninsk 249036, Kaluga Region, Russia

In the article a case of non-resectable differentiated thyroid cancer (DTC) is described. A recurrent thyroid tumor deforms the oropharyngeal lumen and laryngeal vestibule and bears down on the left esophageal wall and trachea. The authors present literature data on Nexavar target therapy and focus on the fact that no cases of combination treatment with target therapy and surgery of non-resectable progressive DTC were described until now. In view of this, this clinical report is unique and dictates a need to determine new Nexavar (Sorafenib) indications for use in a neoadjuvant regimen.

**Key words:** radioiodine-resistant thyroid cancer, target therapy, Nexavar

### Введение

У больных с прогрессирующим нерезектабельным дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), резистентным к терапии радиоактивным йодом, как правило, плохой прогноз: медиана десятилетней выживаемости у них не превышает 10 % [1]. Ранее варианты лечения в этой группе больных ограничивались лишь симптоматической терапией [2]. Однако в последнее десятилетие произошли позитивные сдвиги в области системного лекарственного лечения злокачественных опухолей, в том числе ДРЩЖ, благодаря внедрению в клиническую практику тирозинкиназных ингибиторов рецептора фактора роста эндотелия сосудов. В частности, результаты исследований I и II фазы по оценке Нексавара (Сорафениба) у больных с различными формами рака продемонстрировали неплохие

результаты [3, 4]. На сегодняшний день более тысячи участников прошли монотерапию Нексаваром (Сорафенибом). Монотерапевтическая стратегия исследования I фазы фокусировалась на характеристике профиля безопасности и фармакокинетического профиля препарата при нескольких различных схемах приема. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с применением Нексавара (Сорафениба), были ладонно-подошвенная кожная реакция, дерматит, сыпь, усталость, анорексия и диарея [5]. Информация, полученная в продолжающихся исследованиях II фазы, свидетельствует о токсичности, аналогичной той, что выявлена в исследовании I фазы. Противоопухолевое действие наблюдалось в исследованиях фаз I и II.

Более 5500 участников были включены в исследование III фазы по изучению терапии Нексаваром (Сорафе-



нибом) ряда опухолей, в том числе почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярного рака, немелкоклеточного рака легких, меланомы. Два масштабных рандомизированных, двойных, слепых, плацебо-контролируемых исследования III фазы терапии Нексаваром (Сорафенибом) при метастатическом почечно-клеточном раке и гепатоцеллюлярной карциноме были завершены, и положительные результаты стали основанием для получения их одобрения органами здравоохранения во всем мире [5].

В апреле 2014 г. Минздравом России был зарегистрирован препарат Нексавар (Сорафениб) для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим ДРЩЖ, резистентным к терапии радиоактивным йодом [6]. Основными показаниями к его назначению согласно клиническим рекомендациям Общенациональной онкологической сети США являются случаи, когда опухоль, резистентная ко всем другим методам лечения, представляет угрозу для жизни [7]. Применение препарата в таких наблюдениях направлено на поддержание качества жизни пациентов с нерезектабельными и тяжело протекающими формами ДРЩЖ на максимально возможном при данном их состоянии и комфортном уровне [8].

Пока еще немногочисленные исследования демонстрируют применение Нексавара в монорежиме и в сочетании с другими препаратами у пациентов с прогрессирующим ДРЩЖ, которым было проведено комбинированное лечение, включающее хирургический этап и целевую радионуклидную терапию [5, 9, 10]. В этих работах указаны данные по выживаемости без прогрессии, эффективности и безопасности лечения, но нет данных по результативности сочетанного применения Нексавара в неoadьювантном режиме с другими лечебными манипуляциями.

Целью данной статьи является описание клинического случая нерезектабельного, прогрессирующего ДРЩЖ с применением комбинированного лечения, включающего таргетную терапию и оперативное вмешательство.

### Клинический случай

**Пациентка С., 53 г., диагноз: папиллярный рак щитовидной железы; TNM (UICC, 2002): pT3mN1aM0, клиническая стадия (UICC, 2002): III (третья).**

**Из Anamnesis morbi:** около 15 лет наблюдалась эндокринологом по месту жительства с диагнозом «узловой нетоксический зоб II степени». Лечение не проводилось. В 2013 г. в диагностическом центре по месту жительства выполнено ультразвуковое исследование шеи, заключение: расположение щитовидной железы традиционное, имеет две доли и перешеек. Правая доля  $65 \times 27 \times 18$  мм, практически вся замещена узловым образованием неправильной формы с неровными, бугристыми контурами. Образование размером  $44 \times 28 \times 11$  мм гипэхоген-

но с гиперэхогенными включениями. Узел тесно прилежит к передней поверхности доли, деформирует ее. Левая доля —  $62 \times 21 \times 16$  мм, неоднородная с множественными гиперэхогенными включениями.

Выполнена пункционная биопсия описанного узла, материал направлен на цитологическое исследование. Заключение (№ 428 от 18.11.2013 г.): клеточный зоб.

В ноябре 2015 г. при очередном ультразвуковом исследовании отмечено: рост узла до  $48 \times 32 \times 18$  мм, капсула железы прослеживается нечетко. Выполнена повторная пункционная биопсия. Цитологическое заключение (№ 414 от 15.11.2015 г.): папиллярный рак щитовидной железы. В онкологическом диспансере 22.11.2015 г. проведены гемитиреоидэктомия, селективная шейная диссекция справа (уровень VI). Гистологическое заключение (№ 199 от 18.01.2016 г.): мультифокальный папиллярный рак щитовидной железы. Опухоль прорастает капсулу железы в прилежащие мышцы, отмечаются внутрисосудистые опухолевые эмболы, в одном из лимфатических узлов метастаз рака аналогичного строения.

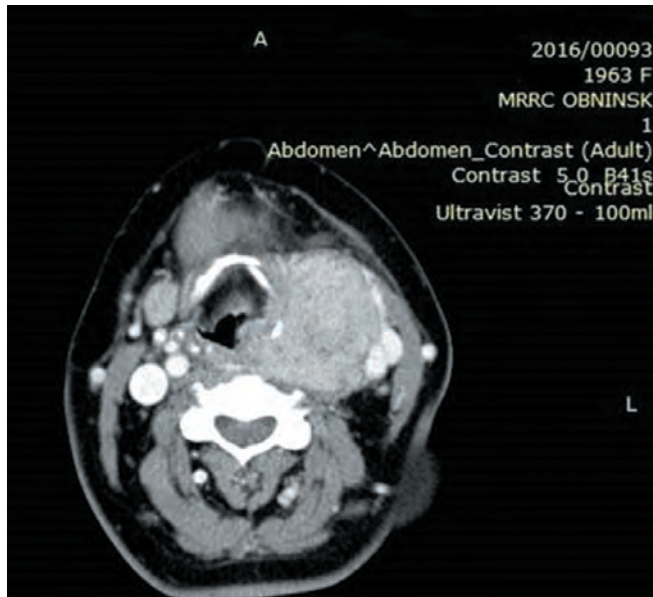
Для решения вопроса о возможном проведении радиойодтерапии пациентку С. направили в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. В ходе комплексного обследования при спиральной компьютерной томографии (СКТ) выявлено образование шеи слева мягкотканной плотности, неомогенной структуры, деформирующее просветы ротоглотки и преддверия гортани, плотно прилежащее к левой стенке пищевода и трахеи (рис. 1). Выполнена пункционная биопсия. Цитологическое заключение (№ 76 от 19.01.2016 г.): клетки папиллярного рака щитовидной железы.

Учитывая то обстоятельство, что необходимым условием для проведения радиойодтерапии является полное удаление щитовидной железы, было рекомендовано оперативное лечение.

Пациентка С. самостоятельно обратилась в два федеральных центра, где процесс был признан нерезектабельным и рекомендовано проведение дистанционной лучевой терапии на ложе щитовидной железы и опухолевый конгломерат шеи слева с паллиативной целью. С 25.01.2016 г. по 04.03.2016 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии разовой очаговой дозой 2,4 Гр, суммарной очаговой дозой 57,2 Гр (Экв 62 Гр). На фоне данного лечения состояние пациентки в целом не ухудшилось, но отмечен незначительный рост опухоли.

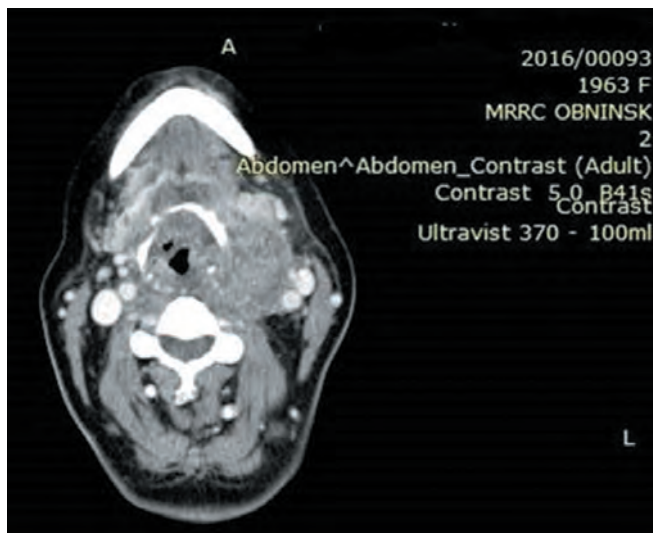
Таким образом, опухоль оказалась резистентной к проведенному лечению и представляла угрозу для жизни. В связи с этим по жизненным показаниям и как один из возможных методов лечения была назначена системная лекарственная терапия таргетным препаратом Нексавар (Сорафениб) перорально в дозе 800 мг/сут.

При обследовании через 2 нед после начала лечения, по данным СКТ шеи, зафиксировано уменьшение опухоли (рис. 2).



**Рис. 1.** Пациентка С., 53 г. Диагноз: папиллярный рак щитовидной железы; TNM (UICC, 2002): pT3mN1aM0, III клиническая стадия (UICC, 2002). Состояние на 20.01.2016 г. после гемитиреоидэктомии справа. На снимке СКТ шеи опухолевое образование шеи слева, мягкотканной плотности, неомогенной структуры, деформирующее просветы ротоглотки и преддверия гортани, плотно прилежащее к левой стенке пищевода и трахеи

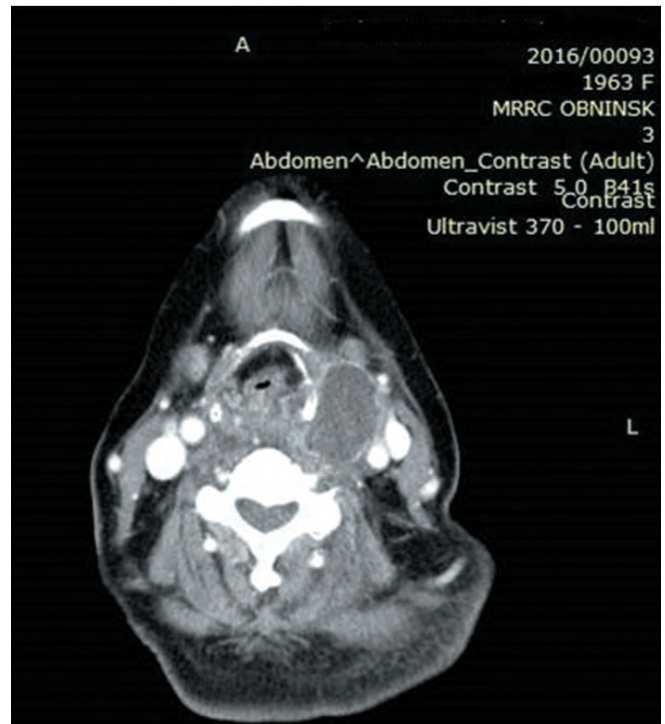
**Fig. 1.** Patient S., female, 53 years old. Diagnosis: papillary thyroid cancer; TNM (UICC, 2002): pT3mN1aM0, clinical stage III (UICC, 2002). State on 20.01.2016 after right hemithyroidectomy. Spiral CT of the neck shows a neck tumor on the left of soft tissue density, non-homogenous structure, deforming the oropharyngeal lumen and laryngeal vestibule and bearing down on the left esophageal wall and trachea



**Рис. 2.** Та же пациентка. СКТ шеи от 05.04.2016 г.: на фоне проводимой терапии некоторое уменьшение размеров образования

**Fig. 2.** The same patient. Spiral CT of the neck performed on 05.04.2016: a limited decrease of the tumor size during treatment

Через полгода после начала лечения отмечена частичная регрессия (рис. 3). Процесс признан резектабельным.



**Рис. 3.** Та же пациентка. СКТ шеи от 06.09.2016 г.: дальнейшая положительная динамика — уменьшение размеров, снижение денситометрической плотности образования, структура более гомогенная

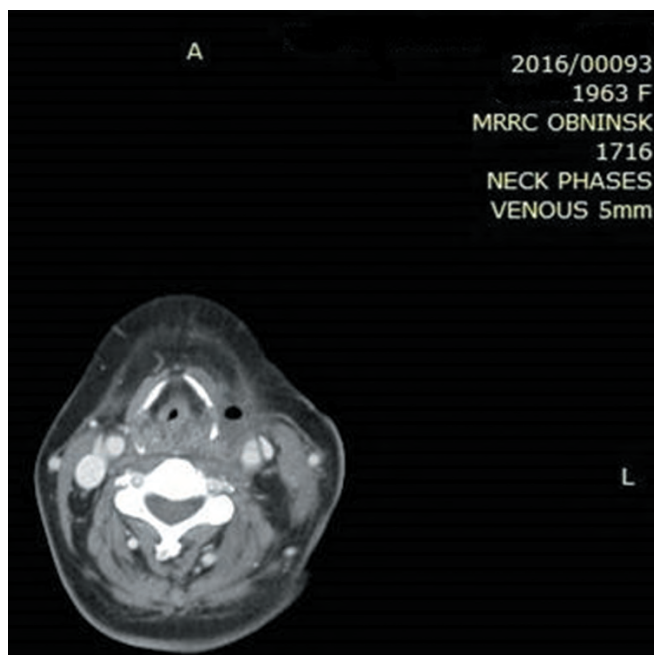
**Fig. 3.** The same patient. Spiral CT of the neck performed on 06.09.2016: continued positive dynamics — decrease of the tumor size, decrease of densitometric density of the tumor, more homogenous structure

Пациентке С. 15.09.2016 г. проведены операция по удалению остаточной опухоли шеи слева и селективная шейная диссекция слева (уровень VI). Течение послеоперационного периода без осложнений. Заживление первичным натяжением. Гистологическое исследование (№ 7590 от 21.09.2016 г.): среди фиброзно-жировой ткани с прилежащими скелетными мышцами — инфильтративный рост папиллярного рака щитовидной железы, преимущественно сосочкового строения с обширными очагами некроза. Имеет место лечебный патоморфоз II степени.

На контрольных КТ-снимках выявлены лишь послеоперационные изменения. КТ-данные об остаточной опухоли не получены (рис. 4).

### Обсуждение

До недавнего времени в качестве системной лекарственной терапии нерезектабельного прогрессирующего ДРЩЖ использовались антрациклиновые антибиотики (Доксициклин), алкилирующие соединения (Циклофосфан), препараты платины (Цисплатин) и другие в монорежиме или в комбинации с неспецифической иммунотерапией с использованием интерферонов-альфа и интерлейкина-2. При этом частота объективных эффектов была относительно невысокой — всего 15 % [11], а токсичность значимой с учетом случаев смерти, связанных с лечением [12].



**Рис. 4.** Та же пациентка. СКТ шеи от 22.09.2016 г.: послеоперационные изменения после гемитиреоидэктомии слева, центральной лимфодиссекции, КТ-данных об остаточной опухоли не получено

**Fig. 4.** The same patient. Spiral CT of the neck performed on 22.09.2016: postoperative changes after left hemithyroidectomy, central lymph node dissection, CT doesn't show any residual tumor

### Заключение

С внедрением в клиническую практику таргетных препаратов удалось значительно улучшить результаты лечения. Относящиеся к данной группе препараты показали свою эффективность в лечении различных опухолей на стадии диссеминированного (метастатического) процесса [13]. В подтверждение этого можно привести успехи химиотерапии в области лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей, дерматофибросарком, рака молочной железы и др. [14–16]. Однако в литературе не описаны случаи комбинированного лечения с таргетной терапией и оперативным вмешательством нерезектабельного прогрессирующего ДРЩЖ. В свете описанного данное клиническое сообщение является в своем роде уникальным и диктует необходимость определения новых показаний к применению Нексавара (Сорафениба) в неoadъювантном режиме.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985. DOI: 10.1155/2012/618985.
2. Романчишен А.Ф., Колосюк В.А., Багатурия Г.О. Рак щитовидной железы. СПб.: Welcome, 2003, с. 132–138. [Romanchishen A.F., Kolosyuk V.A., Bagaturia G.O. Thyroid Cancer. Saint-Petersburg: Welcome, 2003, p. 132–138. (In Russ.).]
3. Eichelberg C., Vervenne W.L., De Santis M. et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol* 2015;68(5):837–47. DOI:10.1016/j.eururo.2015.04.017.
4. Ikeda M., Shimizu S., Sato T. et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2016;27(11):2090–6. DOI:10.1093/annonc/mdw323.
5. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
6. Мудунов А.М., Румянцев П.О., Подвязников С.О. и соавт. Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные подходы к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом». Опухоли головы и шеи 2015;3(5):59–63. [Mudunov A.M., Rumyantsev P. O., Podvyaznikov S.O. et al. Current approaches to therapy for radioactive iodine therapy-resistant differentiated thyroid cancer: Expert council resolution on overall results. *Opukholy golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2015;3(5):59–63. (In Russ.).]
7. Thyroid Carcinoma, Version 2.2015 NCCN.org
8. Delgado Sevilla D., Juarez Vela R., Pellicer Garcia B. et al. Nursing action before the terminal patient physical care. *Rev Enferm* 2014;37(11):26–9. PMID:26118206.
9. Bugalho M.J. Off-label use of Sorafenib in patients with advanced thyroid carcinoma: Retrospective analysis of five cases. *J Cancer Res Ther* 2016;12(2):1084–7. DOI: 10.4103/0973-1482.154011.
10. Takahashi H., Nasu K., Minami M. et al. Organ Atrophy Induced by Sorafenib and Sunitinib – Quantitative Computed Tomography (CT) Evaluation of the Pancreas, Thyroid Gland and Spleen. *Pol J Radiol* 2016;81:557–65. DOI: 10.12659/PJR.898936.
11. Matuszczyk A., Petersenn S., Bockish A. et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res* 2008;40(3):210–13. DOI: 10.1055/s-2008-1046781.
12. Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986;70(3):405–7. PMID: 3955552
13. Жуков Н.В. Почему таргетные препараты неэффективны или малоэффективны при использовании в адъювантном режиме? Практическая онкология 2014;2(15):66–72. [Zhukov N.V. Why target drugs are ineffective or not very effective in adjuvant

- regimen? *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2014;2(15):66–72. (In Russ.)).
14. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii21–iii26. DOI: 10.1093/annonc/mdu255.
15. Rubin B.P., Schuetze S.M., Eary J.F. et al. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3586–91. DOI: 10.1200/JCO.2002.01.027.
16. Родионов В.В. Индивидуализация терапии рака молочной железы. Новые мишени, инновационные препараты, нестандартные подходы. *Практическая онкология* 2013;4(14):195–207. [Rodionov V.V. Personalization of breast cancer therapy. New targets, novel drugs, unorthodox approaches. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2013;(14):195–207. (In Russ.)].



## Метастазы рака почки в щитовидную железу (клиническое наблюдение)

Н.А. Огнерубов<sup>1</sup>, С.В. Барсуков<sup>2</sup>, В.Л. Чанг<sup>2</sup>, Г.Е. Гумарева<sup>3</sup>, Т.С. Антипова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина» Минобрнауки России;  
Россия, 392036 Тамбовская область, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33;

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»;  
Россия, 392000 Тамбовская область, г. Тамбов, ул. Московская, 29в;

<sup>3</sup>ГБУЗ ТО «Патологоанатомическое бюро»; Россия, 392000 Тамбовская область, г. Тамбов, ул. Московская, 29б;

<sup>4</sup>ООО «ПЭТ-Технологии», Центр ядерной медицины; Россия, 392000 Тамбовская область, г. Тамбов, ул. Московская, 29

**Контакты:** Николай Алексеевич Огнерубов ognerubov\_n.a@mail.ru

В статье представлен литературный обзор, посвященный эпидемиологическим аспектам вторичного поражения щитовидной железы. Описано собственное клиническое наблюдение метастаза почечно-клеточного рака в щитовидную железу с развитием опухолевого тромбоза во внутреннюю яремную вену. Авторами подчеркивается необходимость комплексной диагностики и комплексного лечения почечно-клеточного рака.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, метастатическое поражение, почечно-клеточный рак почки

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-91-96

### Metastases of kidney cancer into the thyroid gland (clinical observation)

N.A. Ognerubov<sup>1</sup>, S.V. Barsukov<sup>2</sup>, V.L. Chang<sup>2</sup>, G.E. Gumareva<sup>3</sup>, T.S. Antipova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Tambov State University named after G.R. Derzhavin at the Ministry of Education and Science of Russia;  
33 Internatsionalnaya St., Tambov 392036, Russia;

<sup>2</sup>Tambov Regional Oncology Dispensary; 28v Moskovskaya St., Tambov 392000, Tambov Region, Russia;

<sup>3</sup>Pathoanatomical Bureau; 29b Moskovskaya St., Tambov 392000, Tambov Region, Russia;

<sup>4</sup>PET-Technology, Center of Nuclear Medicine; 29 Moskovskaya St., Tambov 392000, Tambov Region, Russia

The article presents a literature review considering epidemiological aspects of secondary cancer of the thyroid gland. The authors' clinical observation of renal cell carcinoma metastasis into the thyroid gland with tumor thrombus of the internal jugular vein is described. The authors emphasize the necessity of complex diagnostics and treatment of renal cell carcinoma.

**Key words:** thyroid gland, metastases, renal cell carcinoma

### Введение

Рак почки составляет 3,9 % от общего числа онкологической патологии [1] и 90 % всех злокачественных новообразований почки [2]. Пик заболеваемости приходится на 50–60 лет. У мужчин рак почки развивается чаще, чем у женщин (соответственно 4,7 и 3,3 %, или 7-е и 9-е места [1, 3]).

Метастатическое поражение щитовидной железы является редким случаем, хотя эта железа после надпочечников наиболее васкуляризирована [4–8]. В литературе этот факт объясняют, ссылаясь на гипотезу R. Willis (1931), согласно которой быстрый ток крови через щитовидную железу препятствует прилипанию опухолевых клеток и, кроме того, высокое содержание кислорода и йода тормозит развитие злокачественных клеток [9].

Так, Н. Chen и соавт. (1999) при ретроспективном исследовании выявили за 8 лет только 10 случаев метастатического поражения щитовидной железы в 1 учреждении [10]. К. Kobayashi и соавт. (2015) 15 лет наблюдали 10 пациентов с метастатическим раком щитовидной железы при почечно-клеточном раке [11]. В клинике Мейо за период в 55 лет выявлено 14 пациентов с аналогичной патологией [12].

О метастатическом поражении щитовидной железы сообщается в 1,4–3 % случаев среди всех операций на этом органе [13–18]. Причем среди всех злокачественных новообразований чаще всего метастазируют опухоли почки (48,1 %), колоректальный рак (10,4 %), рак легких (8,3 %), рак молочной железы (7,8 %), меланома (4 %) и саркома (4 %) [17, 19–21]. Но по результатам вскрытий частота метастазирования коле-

блется от 1,9 до 24 %, а среди опухолей 1-е место занимают молочная железа, рак легких и меланома [17, 18, 22].

А.У. Chung и соавт. (2012) провели обзор англоязычной литературы с 2000 по 2010 г. в отношении метастазов злокачественных опухолей в щитовидную железу. Ими был найден 131 источник, где сообщалось в общей сложности о 374 случаях метастатического поражения щитовидной железы [21, 23–28], причем у женщин поражений было больше, чем у мужчин, в 1,4 раза, а медиана возраста составила 60 лет [21]. М.К. Nakhjavani и соавт. (1997), наоборот, указывают на преобладание мужчин среди больных с метастатическим поражением щитовидной железы в соотношении 3,6 : 1 [13].

Метастазы первичных опухолей разделяются на 2 группы — синхронные и метакронные. При этом время, прошедшее с момента излечения первичной опухоли до метастатического дебюта, может быть различным. В литературе по этому поводу имеются указания на самый длительный срок — более 20 лет [29, 30]. Авторы публикаций [21] указывают, что при метакронных опухолях этот период составил 5,8 года, а при раке легкого самым коротким был срок в 4,5 мес.

По данным А.У. Chung и соавт. (2012), в 40,3 % наблюдений метастазы в щитовидную железу были единичным признаком возврата заболевания и носили узловой характер [21]. И лишь Р. Jha и соавт. (2016) описали случай диффузного метастатического поражения щитовидной железы при почечно-клеточном раке [31].

Несмотря на то что метастазы в щитовидную железу, как правило, связаны с неблагоприятным прогнозом, раннее выявление и агрессивное хирургическое лечение могут повысить выживаемость пациентов [13]. При этом обязательным этапом в лечении является хирургическое вмешательство в объеме тиреоидэктомии [15, 17]. При сдавлении трахеи и тромбозе яремных сосудов хирургическое лечение является обязательным [32, 33].

С учетом изложенного мы сочли необходимым представить собственное клиническое наблюдение метастаза почечно-клеточного рака в щитовидную железу с развитием опухолевого тромбоза во внутреннюю яремную вену.

### Клиническое наблюдение

**Больной П.**, 63 лет, поступил в 1-е онкологическое отделение ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер» в декабре 2016 г. с жалобами на наличие опухоли в области передней поверхности шеи и затруднение дыхания, охриплость голоса, похудание. Указанные симптомы появились с ноября 2016 г.

Из анамнеза: больному в 2004 г. по поводу рака левой почки стадии T2N0M0 была выполнена нефрэктомия.

**Гистологический диагноз:** почечно-клеточный рак. В послеоперационном периоде на протяжении двух лет получал иммунотерапию интерфероном  $\alpha$ -2 $\beta$  средними дозами. При динамическом наблюдении в июне 2008 г. по результатам рентгеновской компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости в нижнем полюсе правой почки определялось объемное образование размером 4,8 × 3,6 см, деформирующее наружный контур почки. Установлен диагноз «рак правой единственной почки», по поводу чего выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции нижнего полюса. При гистологическом исследовании выявлен светлоклеточный рак с очагами некроза и кровоизлияний. В послеоперационном периоде проводилась адъювантная иммунотерапия интерфероном  $\alpha$ -2 $\beta$  средними дозами на протяжении 2 лет. В октябре 2014 г. установлено прогрессирование заболевания в виде метастазов в среднюю треть большеберцовой кости правой голени. Проведена дистанционная гамма-терапия на область метастатического поражения (разовая очаговая доза 3 Гр, суммарная очаговая доза 39 Гр), назначено лечение бисфосфонатами (Резорба 4 мг 1 раз в 3 недели) в течение двух лет. Последнее введение было в октябре 2016 г.

**Диагноз:** первично-множественное метакронное заболевание. Рак левой почки стадии T2N0M0, состояние после нефрэктомии в 2004 г. Рак правой почки стадии T1N0M0, состояние после резекции нижнего полюса в 2012 г. Генерализация процесса в 2014 г., метастазы в кости, состояние после лучевой терапии.

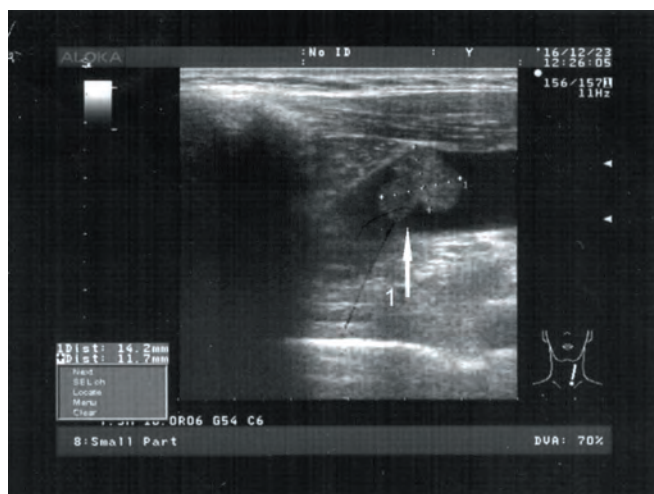
При объективном обследовании в проекции щитовидной железы от срединной линии пальпируется опухоль размером 5 × 6 см, плотная, с инфильтрацией подлежащих тканей, подвижность ограничена. Шейные лимфатические узлы не пальпируются.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) эхоструктура левой доли неоднородная, с наличием в средней и нижней третях объемного образования пониженной эхогенности размером 58 × 35 мм с неровными нечеткими контурами, обильной васкуляризацией при цветовом доплеровском картировании и признаками инвазии в хрящ гортани.

В нижней трети яремной вены слева определяется объемное солидное образование округлой формы, повышенной эхогенности, размером 15 × 11 мм, которое распространяется из левой доли щитовидной железы. Кровоток в нем определяется (рис. 1).

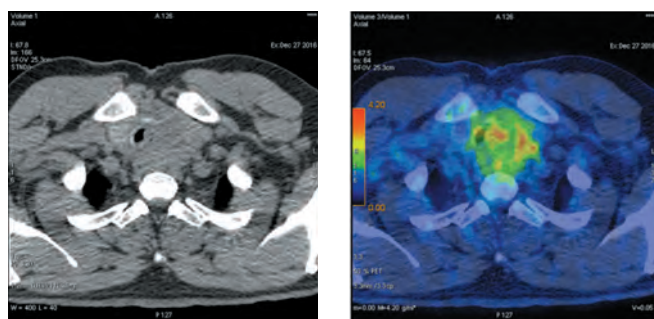
Под контролем УЗИ больной П. выполнена тонкоигльная аспирационная биопсия. При цитологическом исследовании в препарате обнаружены клетки рака без указания на органопринадлежность.

Выполнена совмещенная позитронно-эмиссионная томография с КТ в режиме всего тела. По всем легочным полям определяются множественные очаговые образования с метаболической активностью фтордезоксиглюкозы (ФДГ).



**Рис. 1.** Снимок ультразвукового исследования щитовидной железы больной П., 63 лет: опухолевый эмбол (показан стрелкой) в просвете внутренней яремной вены

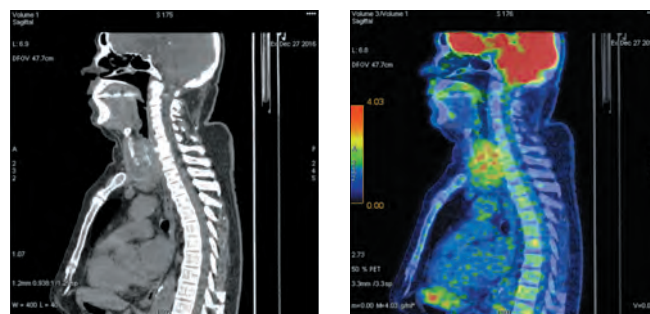
**Fig. 1.** Ultrasound examination of the thyroid in female patient P., 63 years old: tumor embolus (arrow) in the internal jugular vein lumen



**Рис. 2.** Аксиальные срезы компьютерной томографии и совмещенные изображения позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с F18-глюкозой. Образование левой доли щитовидной железы с повышенной неоднородной метаболической активностью фтордезоксиглюкозы ( $SUV_{max} - 5,80$ ), прорастанием в трахею и инвазией в внутреннюю яремную вену

**Fig. 2.** Computed tomography axial sections and superimposed images of positron emission tomography / computed tomography with F18-glucose. Neoplasm of the left thyroid lobe with increased heterogenous metabolic activity of fluorodeoxyglucose ( $SUV_{max} = 5.80$ ), ingrowth into the trachea and invasion into the internal jugular vein

Отмечается асимметричное увеличение размеров левой доли щитовидной железы за счет образования размером  $41 \times 50 \times 48$  мм, с метаболической активностью ФДГ ( $SUV_{max} - 5,80$ ), изоденсного окружающим тканям, с нечетким контуром, инвазией пластинки щитовидного хряща слева трахеи, которое заполняет подсвязочное пространство на ограниченном участке инфильтративной тканью и obtурирует просвет на половину диаметра, спускается вдоль трахеи в верхнее средостение до уровня верхней трети рукоятки грудины, латеральной поверхностью сливается с медиальной стенкой общей сонной артерии и внутренней яремной вены (рис. 2, 3). На фоне неоднородной фиксации радиофармакологиче-



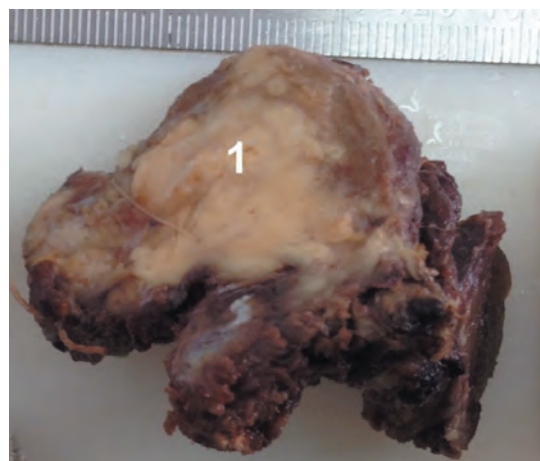
**Рис. 3.** Сагиттальный срез компьютерной томографии и совмещенные изображения позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с F18-глюкозой. Образование левой доли щитовидной железы с повышенной неоднородной метаболической активностью фтордезоксиглюкозы ( $SUV_{max} - 5,80$ ), распространяющееся в верхнее средостение

**Fig. 3.** Computed tomography sagittal section and superimposed images of positron emission tomography / computed tomography with F18-glucose. Neoplasm of the left thyroid lobe with increased heterogenous metabolic activity of fluorodeoxyglucose ( $SUV_{max} - 5.80$ ) expanding into the superior mediastinum

ского препарата в теле подвздошной кости и крыше вертлужной впадины справа определяются очаги неравномерного остеосклероза с метаболической активностью ФДГ ( $SUV_{max} - 3,7$ ).

Учитывая солитарный характер метастаза в щитовидной железе с прорастанием и сдавлением трахеи в сочетании с тромбозом внутренней яремной вены, решено выполнить хирургическое вмешательство.

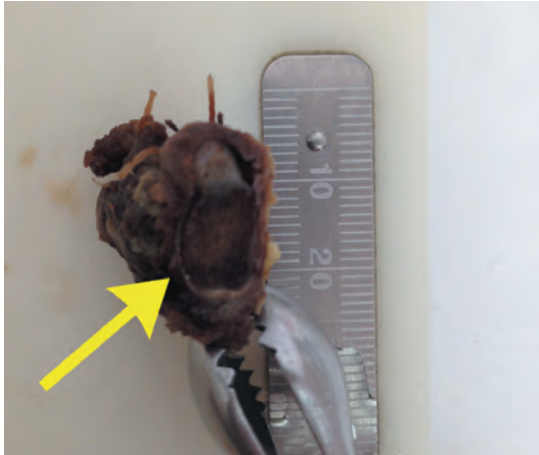
*Проведена операция в объеме расширенной комбинированной тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией, резекции трахеи, перстневидного хряща, левой внутренней яремной вены, трахеостомии. Интраоперационно: в левой доле выявлена опухоль размером 5 × 6 см, врастающая в переднюю стенку трахеи, область перстневидного хряща; в пре- и паратрахеальной клетчатке лимфоузлы увеличены до 1 см; в просвете левой внутренней яремной вены имелся опухолевый тромб диаметром 2 см. Левая внутренняя яремная вена была вы-*



**Рис. 4.** Макропрепарат. Опухолевый узел в левой доле щитовидной железы (1) размером 5 × 6 см

**Fig. 4.** Gross specimen. Tumor node in the left thyroid lobe (1), size  $5 \times 6$  cm





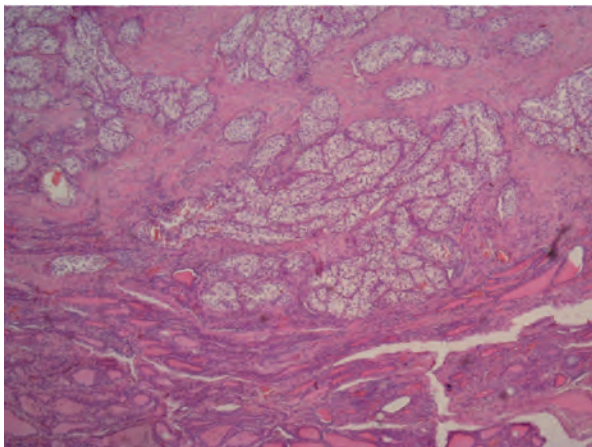
**Рис. 5.** Макропрепарат. Опухолевый тромб в просвете внутренней яремной вены (показан стрелкой)

**Fig. 5.** Gross specimen. Tumor thrombus in the internal jugular vein lumen (arrow)

делена на всем протяжении, пересечена и лигирована выше и ниже тромба. Железа мобилизована в 1-м блоке с передней и боковой частью трахеи с 1-го по 5-е полукольцо, с частью передней стенки перстневидного хряща (рис. 4, 5).

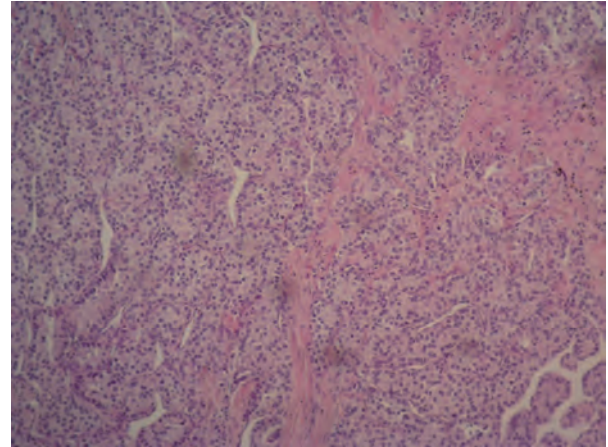
При микроскопическом исследовании в просвете яремной вены и опухолевом узле щитовидной железы — метастаз почечно-клеточного (светлоклеточного) рака. По результатам иммуногистохимического исследования: в опухолевых клетках положительная экспрессия к виментину и антигену CD10, отрицательная экспрессия к тиреоглобулину. Подобная картина характерна для метастазов почечно-клеточного рака (рис. 6–10).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением и частично посредством грануляций.



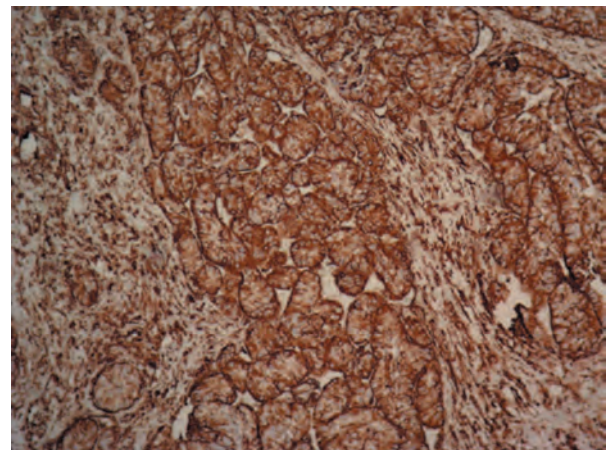
**Рис. 6.** Микрофото. По периферии нормальная ткань щитовидной железы, в центре — метастаз почечно-клеточного рака. Окрашивание гематоксилином и эозином;  $\times 10$

**Fig. 6.** Microphotograph. Normal thyroid tissue on the periphery, renal cell carcinoma metastasis in the center. Hematoxylin and eosin staining;  $\times 10$



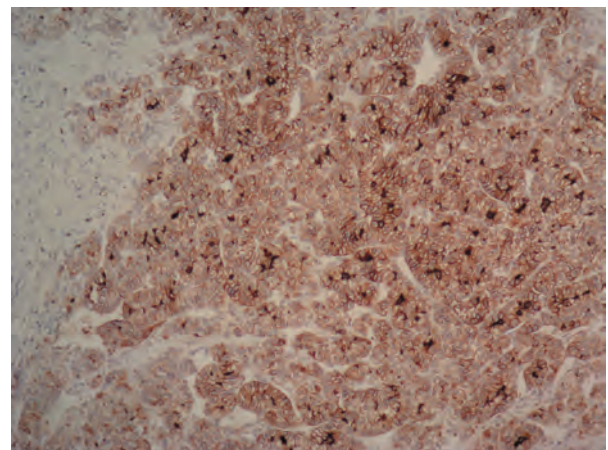
**Рис. 7.** Микрофото. Инфильтрация опухолевыми клетками. Окрашивание гематоксилином и эозином;  $\times 5$

**Fig. 7.** Microphotograph. Infiltration by cancer cells. Hematoxylin and eosin staining;  $\times 5$



**Рис. 8.** Микрофото. Положительная экспрессия к виментину в опухолевых клетках;  $\times 20$

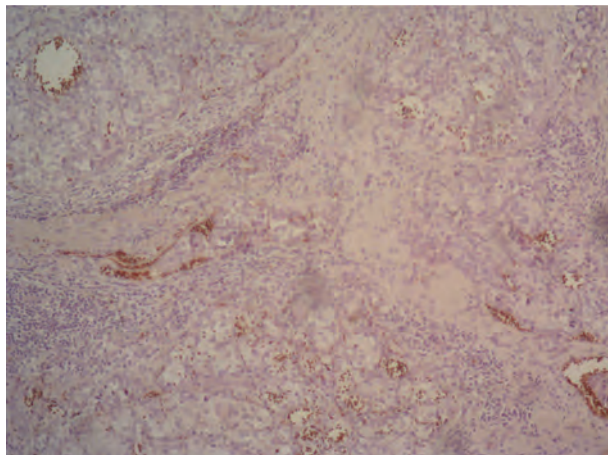
**Fig. 8.** Microphotograph. Positive expression of vimentin in cancer cells;  $\times 20$



**Рис. 9.** Микрофото. Положительная экспрессия к антигену CD10 в опухолевых клетках;  $\times 10$

**Fig. 9.** Microphotograph. Positive expression of CD10 antigen in cancer cells;  $\times 10$





**Рис. 10.** Микрофото. ThyrogI: отрицательная экспрессия к тиреоглобулину в опухолевых клетках;  $\times 5$

**Fig. 10.** Microphotograph. ThyrogI: negative expression of thyroglobulin in cancer cells;  $\times 5$

С учетом распространенности опухолевого процесса, а также объема оперативного вмешательства больному назначен Вотреент.

### Заключение

Приведенный клинический случай является крайне редким наблюдением метастатического поражения щитовидной железы почечно-клеточным раком, особенно в сочетании с опухолевым тромбозом внутренней яремной вены. Описанное наблюдение представляет определенный практический интерес для онкологов смежных специальностей. При постановке диагноза необходимо использовать имеющийся современный диагностический арсенал, включая позитронно-эмиссионную томографию.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Hertzen MNIOI – branch of the FGBU “NMIRC”, Ministry of Health of Russia, 2016. (In Russ.)].
2. Зуков Р.А. Эпидемиологические особенности и факторы риска почечно-клеточного рака. Сибирское медицинское обозрение 2013;5. Доступно по ссылке: <http://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-osobennosti-i-factory-riska-pochечно-kletочноgo-raka>. [Zukov R.A. Epidemiological characteristics and risk factors of renal cell carcinoma. Siberian Medical Review 2013;5. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-osobennosti-i-factory-riska-pochечно-kletочноgo-raka>. (In Russ.)].
3. National Cancer Institute: SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2014. Available online. Last accessed February 3, 2016.
4. Benoit L., Favoulet P., Arnould L. et al. Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland: report of seven cases and review of the literature. Ann Chir 2004;129(4):218–23. DOI: 10.1016/j.anchir.2003.12.004. PMID: 15191848.
5. Duggal N.M., Horattas M.C. Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland. Endocr Pract 2008;14(8):1040–6. DOI: 10.4158/EP.14.8.1040. PMID: 19095607.
6. HooKim K., Gaitor J., Lin O., Reid M.D. Secondary tumors involving the thyroid gland: a multi-institutional analysis of 28 cases diagnosed on fine-needle aspiration. Diagn Cytopathol 2015;43(11):904–11. DOI: 10.1002/dc.23331. PMID: 26302896.
7. Kihara M., Yokomise H., Yamauchi A. Metastasis of renal cell carcinoma to the thyroid gland 19 years after nephrectomy: a case report. Auris Nasus Larynx 2004;31(1):95–100. DOI: 10.1016/j.anl.2003.09.002. PMID: 15041062.
8. Russell J.O., Yan K., Burkey B., Scharpf J. Nonthyroid metastasis to the thyroid gland: case series and review with observations by primary pathology. Otolaryngol Head Neck Surg 2016;155(6):961–8. DOI: 10.1177/0194599816655783. PMID: 27329421.
9. Willis R.A. Metastatic tumours in the thyroid gland. Am J Pathol 1931;7:187–208. PMID: 19969962.
10. Chen H., Nicol T.L., Udelsman R. Clinically significant, isolated metastatic disease to the thyroid gland. World J Surg 1999;23(2):177–80; discussion 181. PMID: 9880428.
11. Kobayashi K., Hirokawa M., Yabuta T. et al. Tumor thrombus of thyroid malignancies in veins: importance of detection by ultrasonography. Thyroid 2011;21(5):527–31. DOI: 10.1089/thy.2010.0099. PMID: 21476893.
12. McCabe D.P., Farrar W.B., Petkov T.M. et al. Clinical and pathologic correlations in disease metastatic to the thyroid gland. Am J Surg 1985;150(4):519–23. PMID: 4051119.
13. Nakhjavani M.K., Gharib H., Goellner J.R., van Heerden J.A. Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. Cancer 1997;79:574–8. PMID: 9028370.
14. Czech J.M., Lichter T.R., Carney J.A., van Heerden J.A. Neoplasms metastatic to the thyroid gland. Surg Gynecol Obstet 1982;55(4):503–5. PMID: 7123465.
15. Cichon S., Anielski R., Konturek A. et al. Metastases to the thyroid gland: seventeen cases operated on in a single clinical center. Langenbecks Arch Surg 2006;391(6):581–7. DOI: 10.1007/s00423-006-0081-1. PMID: 16983577.
16. Mirallie E., Rigaud J., Mathonnet M. et al. Management and prognosis of metastases to the thyroid gland. J Am Coll Surg 2005;200(2):203–7. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.10.009. PMID: 15664095.
17. Papi G., Fadda G., Corsello S.M. et al. Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;66(4):565–71. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02773.x. PMID: 17371476.
18. Wood K., Vini L., Harmer C. Metastases to the thyroid gland: the Royal Marsden

- experience. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(6):583–8.  
DOI: 10.1016/j.ejso.2004.03.012.  
PMID: 15256229.
19. Calzolari F., Sartori P.V., Talarico C. et al. Surgical treatment of intrathyroid metastases: preliminary results of a multicentric study. *Anticancer Res* 2008;28(5B):2885–8. PMID: 19031929.
20. Kumamoto K., Utsumi Y., Sugano K. et al. Colon carcinoma metastasis to the thyroid gland: report of a case with a review of the literature. *Tumori* 2006;92(3):252–6. PMID: 16869247.
21. Chung A.Y., Tran T.B., Brumund K.T. et al. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid* 2012;22(3):258–68.  
DOI: 10.1089/thy.2010.0154.  
PMID: 22313412.
22. Shimaoka K., Sokal J.E., Pickren J.W. Metastatic neoplasms in the thyroid gland. Pathological and clinical findings. *Cancer* 1962;15:557–65. PMID: 13911946.
23. Kameyama K., Kamio N., Okita H., Hata J. Metastatic carcinoma in follicular adenoma of the thyroid gland. *Pathol Res Pract* 2000;196(5):333–6; discussion 337–338. PMID: 10834391.
24. Peteiro A., Duarte A.M., Honavar M. Breast carcinoma metastatic to follicular adenoma of the thyroid gland. *Histopathology* 2005;46(5):587–8.  
DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02016.x.  
PMID: 15842643.
25. Jankowska P., Teoh E.M., Fisher C. et al. Case report. Isolated intrathyroid metastasis from undifferentiated and squamous carcinoma of the head and neck: the case for surgery and re-irradiation. *Br J Radiol* 2008;81(966):e154–61.  
DOI: 10.1259/bjr/26919796.  
PMID: 18487381.
26. Enewold L., Zhu K., Ron E. et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(3):784–91.  
DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0960.  
PMID: 19240234.
27. Aschebrook-Kilfoy B., Ward M.H., Sabra M.M., Devesa S.S. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992–2006. *Thyroid* 2011;21(2):125–34.  
DOI: 10.1089/thy.2010.0021.  
PMID: 21186939.
28. Peparini N., Di Matteo F.M., Maturo A. et al. Unusual metastasis of gastrointestinal stromal tumor misdiagnosed as anaplastic thyroid carcinoma. *Int J Surg* 2008;6(5):415–7.  
DOI: 10.1016/j.ijsu.2006.05.008.  
PMID: 18947815.
29. Mattavelli F., Collini P., Pizzi N. et al. Thyroid as a target of metastases. A case of foregut neuroendocrine carcinoma with multiple abdominal metastases and a thyroid localization after 21 years. *Tumori* 2008;94(1):110–3.  
PMID: 18468344.
30. Brandwein-Gensler M., Urken M., Wang B. Collision tumor of the thyroid: a case report of metastatic liposarcoma plus papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2004;26(7):637–41.  
DOI: 10.1002/hed.20024.  
PMID: 15229907.
31. Jha P., Shekhar M., Wan J., Mari-Aparici C. Diffuse thyroid metastases and bilateral internal jugular vein tumor thrombus from renal cell cancer. *Radiol Case Rep* 2016;11(4):434–7.  
DOI: 10.1016/j.radcr.2016.08.016.
32. De Stefano R., Carluccio R., Zanni E. et al. Management of Thyroid Nodules as Secondary Involvement of Renal Cell Carcinoma: Case Report and Literature Review *Anticancer Research* 2009;29(2):473–6. PMID: 19331189.
33. Seki H., Ueda T., Shibata Y. et al. Solitary thyroid metastasis of renal clear cell carcinoma: report of a case. *Surg Today* 2001;31(3):225–9.  
DOI: 10.1007/s005950170173.  
PMID: 11318125.