

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

HEAD AND NECK TUMORS

В НОМЕРЕ:

*Результаты комбинированного лечения
рака шейного отдела пищевода*

*Современные возможности системной
терапии рака паращитовидных желез*

*Таргетное лечение метастатической
меланомы кожи*

4

2016

ТОМ 6

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

С 2011 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

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

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

Редактор В.А. Наумкина
Корректор В.Е. Ефремова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

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

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору*

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

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

4 **ТОМ 6**
'16

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

Опухоли головы и шеи.
2016. Том 6. № 4. 1—72

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

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Поляков Андрей Павлович, к.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, доцент кафедры онкологии и радиологии 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» (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 ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач России, член Европейской, Азиатской, Американской и Итальянской ассоциаций эндокринных хирургов (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

Чойзонов Евгений Лхамациренович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБГНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии», член президиума Ассоциации онкологов России, председатель Ассоциации онкологов Сибири (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиева Севил Багатуровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бржезовский Виталий Жаннович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Карахан Владислав Борисович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Поляков Владимир Георгиевич, д.м.н., профессор, академик РАН, главный детский онколог, заведующий кафедрой детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России на базе НИИ детской онкологии и гематологии, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Унгуадзе Гурам Вахтангович, д.м.н., профессор, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Алымов Юрий Владимирович (Москва, Россия)

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

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

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



www.hnonco.ru

HEAD and NECK tumors

quarterly
peer-reviewed
scientific-and-practical
journal

www.ogsh.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

Editorial Office:

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

Articles should be sent

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

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

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

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

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

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

The editorial board is not responsible
for advertising content.

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

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

Opukholi Golovy i Shei.
2016. Vol. 6. No 4. 1–72

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

Printed at the Mediacolor
LLC

2000 copies.

4 VOL. 6
'16

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

Alymov Yuriy V. (Moscow, Russia)

Содержание

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

- З.А. Раджабова, Е.В. Левченко, И.В. Дунаевский, Л.В. Горохов, М.А. Котов, Н.В. Хандогин, Д.А. Ракитина, Р.А. Нажмудинов, М.М. Гиришвич, Е.И. Тюреева, Е.В. Ткаченко, О.И. Пономарева*
Анализ результатов комбинированного лечения пациентов с верифицированным раком шейного отдела пищевода и гортаноглотки с применением хирургического лечения с одномоментной пластикой дефекта 11
- Т.Д. Таболинская, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, И.Н. Пустынский, Т.А. Акетова*
Отдаленные результаты лечения рака носоглотки (по материалам канцер-регистра РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период 1980–2010 гг.) 15
- М.Б. Пак, А.М. Мудунов, Л.В. Демидов, Р.И. Азизян, В.Ж. Бржезовский, Д.К. Стельмах, И.А. Утяшев, Г.О. Агабекян*
Особенности хирургического лечения меланомы кожи головы и шеи. Современный взгляд на проблему 19
- И.Е. Панова, А.Э. Аракелян, И.А. Кученкова*
К вопросу рецидивирующего течения злокачественных новообразований кожи век 26
- Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, А.Х. Бекяшев, Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, С.М. Банов, И.В. Самойленко, К.А. Барышников, К.В. Орлова, И.А. Утяшев, Н.Н. Петенко, И.Г. Маркина, Е.А. Москвина, С.В. Медведев*
Вемурафениб в лечении больных меланомой с метастазами в головной мозг 30

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- Р.Б. Самсонов, З.А. Раджабова, Ю.В. Чебуркин, В.А. Ключе, Е.В. Ткаченко, А.В. Малек*
Эпигенетические механизмы регуляции генной экспрессии в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи: терапевтические перспективы 35
- А.П. Поляков, Н.Н. Волченко, Е.Н. Славнова, А.В. Кудрявцева, М.В. Ратушный, В.В. Ратушная, М.М. Филюшин, И.В. Ребрикова, П.А. Никифорович*
Влияние статуса гена BRAF на выбор тактики хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы 45
- А.А. Тхакахов*
Эпидемиология и морфология рака полости рта и красной каймы губ в Кабардино-Балкарской Республике за период 1990–2014 гг. 49
- А.Н. Чернов*
Соотношение рецепторов TrkA и p75 на клетках нейроэпителиальных опухолей — новая мишень воздействия комбинаций фактора роста нервов с цисплатином или темозоломидом 53

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- А.Ф. Бровкина, М.Ю. Лернер*
Рак кожи век: эпидемиология, прогноз 62

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- В.А. Горбунова, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, И.А. Воронкова, Ю.А. Крупинова, Г.С. Емельянова, Л.С. Круглова, С.В. Ширяев, М.Б. Долгушин, М.Е. Билик, Е.А. Кобякова, Д.В. Комов*
Применение сорафениба (Нексавара) в лечении больной диссеминированным раком паращитовидных желез (клинический случай) 67

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

- Z.A. Radzhabova, E.V. Levchenko, I.V. Dunaevskiy, L.V. Gorokhov, M.A. Kotov, N.V. Khandogin, D.A. Rakitina, R.A. Nazhmudinov, M.M. Girshovich, E.I. Tyuryaeva, E.V. Tkachenko, O.I. Ponomareva*
Analysis results of combined treatment of patients with verified cancer of the cervical esophagus and hypopharynx with the application of surgical treatment with one-stage defect's plastic 11
- T.D. Tabolinovskaya, A.M. Mudunov, R.I. Azizyan, I.N. Pustynskiy, T.A. Aketova*
Long-term results of nasopharyngeal carcinoma treatment (based on the analysis of cases from cancer registry of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center during 1980–2010) 15
- M.B. Pak, A.M. Mudunov, L.V. Demidov, R.I. Azizyan, V.Zh. Brzhezovskiy, D.K. Stelmakh, I.A. Utyashev, G.O. Agabekyan*
Surgical treatment of head and neck cutaneous melanoma: a modern approach to the problem 19
- I.E. Panova, A.E. Arakelyan, I.A. Kuchenkova*
Recurrent malignant tumors of the eyelid 26
- D.R. Naskhletashvili, V.A. Gorbunova, A.Kh. Bekyashev, L.V. Demidov, G.Yu. Kharkevich, S.M. Banov, I.V. Samoylenko, K.A. Baryshnikov, K.V. Orlova, I.A. Utyashev, N.N. Petenko, I.G. Markina, E.A. Moskvina, S.V. Medvedev*
Vemurafenib in treatment of melanoma with brain metastases. 30

ORIGINAL REPORT

- R.B. Samsonov, Z.A. Radzhabova, Yu.V. Cheburkin, V.A. Klyuge, E.V. Tkachenko, A.V. Malek*
Epigenetic regulation of gene expression in head and neck squamous cell carcinoma: therapeutic perspectives 35
- A.P. Polyakov, N.N. Volchenko, E.N. Slavnova, A.V. Kudryavtseva, M.V. Ratushnyy, V.V. Ratushnaya, M.M. Filyushin, I.V. Rebrikova, P.A. Nikiforovich*
The role of *BRAF* mutation status in surgical treatment of well-differentiated thyroid cancer 45
- A.A. Tkhakakhov*
Epidemiology and morphology of cancer of oral cavity and border of lips in Kabardino-Balkaria during 1990–2014 49
- A.N. Chernov*
The ratio of TrkA and p75 receptors on the cell neuroepithelial tumors — a new target effect of nerve growth factor with cisplatin and temozolomide and the combinations 53

ORIGINAL ARTICLE

- A.F. Brovkina, M.Yu. Lerner*
Eyelid cancer: epidemiology and prognosis 62

CASE REPORT

- V.A. Gorbunova, E.A. Pigarova, L.Ya. Rozhinskaya, I.A. Voronkova, Yu.A. Krupinova, G.S. Emel'yanova, L.S. Kruglova, S.V. Shiryaev, M.B. Dolgushin, M.E. Bilik, E.A. Kobyakova, D.V. Komov*
The use of sorafenib (Nexavar) in treatment of patient with disseminated parathyroid cancer: a case report. 67

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

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

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

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

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

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

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-11-14

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

Z.A. Radzhabova, E.V. Levchenko, I.V. Dunaevskiy, L.V. Gorokhov, M.A. Kotov, N.V. Khandogin, D.A. Rakitina, R.A. Nazhmudinov, M.M. Girshovich, E.I. Tyuryaeva, E.V. Tkachenko, O.I. Ponomareva

Surgical Department of Head and Neck Tumors, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

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

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

Введение

В структуре онкологической заболеваемости России рак пищевода составляет не более 2–3 %, однако

входит в десятку злокачественных новообразований с высокой долей смертности [1]. Основной причиной высокой смертности является поздняя диагностика,

что обусловлено, прежде всего, отсутствием симптоматики на ранней стадии заболевания и агрессивным характером роста опухоли. Это подтверждается тем фактом, что при первичном обращении больных раком пищевода в 70 % случаев диагностируется III–IV стадия заболевания. В течение 1-го года с момента постановки диагноза умирает 63 % пациентов. Общая 5-летняя выживаемость составляет не более 10 % [2].

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

Распространенность рака гортани в структуре онкологической заболеваемости составляет 1 %. В 95–98 % случаев по данным гистологического исследования определяется плоскоклеточный рак. Местно-распространенные формы регистрируются в 62 % случаев, метастазы в регионарные лимфатические узлы — в 8 %, отдаленные метастазы в легкие, печень и/или кости — также у 8 % пациентов.

Современный взгляд на проблему лечения злокачественных опухолей шейного и верхне-грудного отделов пищевода, гортаноглотки и трахеи состоит в комплексном подходе. Основу при этом составляет хирургическое вмешательство, дополняемое консервативной химиотерапией и лучевой терапией как в адъювантном, так и в неoadъювантном режимах.

Использование современных достижений в хирургии, анестезиологии и реаниматологии при проведении оперативных вмешательств по поводу рака пищевода позволило снизить послеоперационную летальность до 4–10 %, а частоту послеоперационных осложнений до 25–45 %, однако, несмотря на это, показатель резектабельности продолжает колебаться в пределах 60–80 % [3].

В настоящее время комплексное лечение больных с местно-распространенным раком пищевода находит все большее число сторонников, что подтверждается результатами ряда исследований [4, 5] и рекомендовано в странах Европы и США [6, 7].

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

Закрытие дефекта глотки после удаления гортани является сложной задачей, которая решается выполнением различных реконструктивно-пластических операций. Основное внимание при их выполнении следует уделять технике формирования швов. Ряд авторов предлагают использовать кисетный и полукушетный швы, другие отдают предпочтение механическим или непрерывным швам. В целях борьбы с нагноением послеоперационной раны предложены различные способы постановки дренажных трубок. Но, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, осложнения в послеоперационном периоде остаются на уровне 20 % и проявляются в виде свищей шеи и фарингостомы [8].

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

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

Целью исследования является анализ результатов комбинированного лечения пациентов с распространенными формами рака шейного отдела пищевода и гортаноглотки с применением хирургического вмешательства в объеме фаринголарингэзофагэктомии с одномоментной пластикой дефекта.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов комбинированного лечения пациентов с диагнозом рака шейного отдела пищевода и гортаноглотки, проходивших стационарное лечение в хирургическом отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2011 по 2015 г., на основании ретроспективного изучения историй болезни. Число включенных в исследование пациентов составило 28, из них мужчин — 19 (67,85 %), женщин — 9 (32,15 %). Средний возраст больных составил $57,2 \pm 8,3$ года. У всех пациентов был верифицирован плоскоклеточный рак. У 14 (50 %) был установлен диагноз рака шейного отдела пищевода, еще у 14 (50 %) — рака гортаноглотки. Критериями включения пациентов в исследование послужили: возраст от 18 до 75 лет, наличие верифицированного диагноза злокачественного новообразования шейного отдела пищевода, протяженность опухолевого поражения 4 см и более по данным компьютерной, магнитно-

резонансной томографии, фиброэзофагогастродуоденоскопии, наличие подписанного добровольного информированного согласия.

Критериями исключения из исследования явились: возраст старше 75 лет, агональное состояние пациента, наличие гипертонической энцефалопатии с отеком мозга, острая левожелудочковая недостаточность (отек легких), острая почечная и/или печеночная недостаточность, наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, давность которых менее 6 мес, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, наличие острых инфекционных заболеваний, период беременности и лактации, отказ пациента от исследования и/или отсутствие подписанного добровольного информированного согласия.

Всем больным проводили предоперационное обследование, которое включало: оценку жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, объективного статуса, локального статуса, компьютерную томографию органов грудной и брюшной полостей, рентгеноконтрастное исследование пищевода и желудка, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и лимфатических узлов шеи, а также фиброэзофагогастродуоденоскопию с биопсией и последующим гистологическим исследованием биоптата.

Результаты

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

При этом 21 (75 %) пациент был пролечен с применением всех вышеуказанных методов, а 7 (25 %) не были подвергнуты хирургическому лечению ввиду полного регресса опухоли на фоне химиолучевой терапии. Среди больных, оперированных по поводу рака

шейного отдела пищевода и гортаноглотки, 12 пациентам (42,85 %) была выполнена ларингофарингэктомия с пластикой дефекта узким желудочным стеблем, в том числе 3 (10,71 %) с использованием микрососудистого анастомоза; 3 (10,71 %) больным осуществили экстирпацию пищевода с транстрахеальным формированием глоточно-желудочного анастомоза из большой кривизны желудка с последующим восстановлением проходимости трахеи; 2 (7,14 %) пациентам выполнена экстирпация пищевода с пластикой узким желудочным стеблем и формированием глоточно-желудочного анастомоза с левым грушевидным синусом; 1 (4,76 %) больному проведена резекция глотки с пластикой дефекта тонкой кишкой с микрососудистым анастомозом; 3 (10,71 %) пациентам выполнена пластика дефекта глотки комбинированным торакодорзальным лоскутом с микрососудистым анастомозом.

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

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

Выводы

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М., 2010. 256 с. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2008 (morbidity and mortality). Moscow, 2010. 256 p. (In Russ.)].
2. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Вып. 2, ч. 1. СПб., 2011. [Merabishvili V.M. Survival of cancer

- patients. Vol. 2, part 1. Saint Petersburg, 2011. (In Russ.)].
3. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. М.: Практическая медицина, 2007. С. 20–5. [Davydov M.I., Stilidi I.S. Esophageal cancer. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2007. Pp. 20–5. (In Russ.)].
4. Malaisrie S.C., Untch B., Aranha G.V. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer:

- experience at a single institution. Arch Surg 2004;139(5):532–8.
5. Schwer A.L., Ballonoff A., McCammon R.J. et al. Survival effect of neoadjuvant radiotherapy before esophagectomy for patients with esophageal cancer: a surveillance, epidemiology, and end-results study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73(2):449–55. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.022.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric

junction cancers. Version 2. 2016.

7. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Под ред.: С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчиковой.

M., 2010. 436 с. [Minimal clinical recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO). Eds. by: S.A. Tyulyandin, D.A. Nosova, N.I. Perevodchikova. Moscow, 2010. 436 p. (In Russ.)].

8. Mattioli F., Bettini M., Molteni G., Piccinini A. et al. Analysis of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy with particular focus on nutritional status. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35(4):243–8.

Отдаленные результаты лечения рака носоглотки (по материалам канцер-регистра РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период 1980–2010 гг.)

Т.Д. Таболинская, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, И.Н. Пустынский, Т.А. Акетова

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

Контакты: Татьяна Дмитриевна Таболинская 9163847739mail.ru

Материалом для исследования послужили данные 573 историй болезни пациентов с раком носоглотки, находившихся на лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1980 по 2010 г. Анализ материала показал высокий уровень запущенности рака носоглотки (82,9 %), недостаточную онкологическую настороженность, низкий уровень диагностики специалистами первичного поликлинического звена (73,2 %). Активная выявляемость больных раком носоглотки в России практически отсутствует. По результатам исследований, оптимальным методом лечения рака носоглотки является лучевая терапия, при этом для местно-распространенного и регионарного опухолевых процессов — химиолучевая терапия препаратами платины, доксорубицин, блеомицин в режиме гиперфракционирования дозы облучения.

Ключевые слова: носоглотка, рак, диагностика, лечение, эффективность, продолжительность жизни

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-15-18

Long-term results of nasopharyngeal carcinoma treatment (based on the analysis of cases from cancer registry of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center during 1980–2010)

T.D. Tabolinovskaya, A.M. Mudunov, R.I. Azizyan, I.N. Pustynskiy, T.A. Aketova

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

Data on 573 patients with nasopharyngeal carcinoma registered for treatment in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 1980–2010 was used for the analysis. The study revealed high rate of late-stage diagnosis of nasopharyngeal carcinoma (82.9 %), low cancer suspicion, poor diagnostics in general practice (73.2 %). Active screening for nasopharyngeal carcinoma is virtually absent in Russia. According to the study results, combined radiotherapy is an optimal method for nasopharyngeal cancer treatment; chemoradiotherapy with platinum drugs, doxorubicin, bleomycin combined with hyperfractionated radiotherapy is preferable for treatment of locally advanced and regional tumors.

Key words: nasopharynx, cancer, diagnostics, treatment, efficacy, life expectancy

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями удельный вес рака носоглотки составляет 0,1–3,0 %, среди опухолей головы и шеи — 2,0 %. В Северной Америке рак носоглотки встречается в 0,25 % случаев всех злокачественных опухолей, в Юго-Восточной Азии заболеваемость значительно выше и составляет 18 %. Стандартизованные показатели заболеваемости варьируют от 1 на 100 тыс. населения в странах Европы и Северной Америки до 30 на 100 тыс. в странах Юго-Восточной Азии и Северной Африки [1]. В структуре заболеваемости жителей России злокачественными новообразованиями рак носоглотки в 2015 г. составил 0,1 % у взрослых, заняв 27-е место, и 0,02 % у детей, разделив 8-е место с заболеваниями слюнных желез и ободочной кишки. На учет

был поставлен 601 больной раком носоглотки, что составило 0,15 % от всех впервые выявленных случаев злокачественных образований у мужчин и 0,06 % у женщин. Заболеваемость у лиц обоего пола на 100 тыс. населения составляет в России 0,37, европейский показатель — 0,39, мировой — 0,30. Заболеваемость выявлена во всех возрастных группах. Средний возраст заболевших 55,6 года, пик — в возрастной группе 60–69 лет [2].

Выбор тактики лечения рака носоглотки определяется распространенностью первичной опухоли, наличием регионарных и отдаленных метастазов, морфологической структурой опухоли. Применяются лучевой, химиолучевой и комплексный методы терапии. Результаты лечения рака носоглотки варьируют от 12,5 до 70,0 % общей 5-летней выживаемости [3, 4]. Для по-

вышения эффективности лечения широкое внедрение получили методики внутриволостного дополнительного облучения опухоли носоглотки радиоактивными источниками высокой мощности дозы, режимы гиперфракционирования, индивидуальное дозиметрическое планирование, методики конформного облучения с 3D-планированием. Применение неoadъювантной химиотерапии, поддерживающей химиотерапии, новых режимов и схем химиотерапии с антрациклинами, таксанами для лечения местно-распространенного опухолевого процесса, активная хирургическая тактика в отношении регионарных метастазов значительно улучшили результаты лечения, качество жизни больных [4–7]. Разработаны и внедряются новые подходы и технические приемы, высокотехнологические методики лучевого и лазерного воздействия.

Материалы и методы

Клинический материал включил ретроспективное изучение 1646 историй болезни пациентов с раком глотки, из которых больные раком носоглотки составили 573 человека. На основе анализа историй болезни канцер-регистра РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период 1980–2010 гг. был разработан кодификатор для рака носоглотки, куда внесены данные статистики, клинический статус, характер регионарного и отдаленного метастазирования, методики лучевого и лекарственного лечения, отдаленные результаты, продолжительность жизни больных (табл. 1). Материал обработан по методу Каплана–Майера.

Среди всех отделов глотки доля больных раком носоглотки составила 34,8 %. Соотношение пациентов по половому признаку свидетельствует о значительном преобладании в структуре заболеваемости мужчин (в среднем в 2 раза). Дети в структуре заболеваемости всех отделов глотки составили 4,6 %, у них, как и среди взрослых, преобладало поражение мальчиков (в 3,2 раза). Среди детей носоглотка была преимущественной локализацией в 76,3 % (58 из 76) случаев.

Пик заболеваемости у больных раком носоглотки отмечен в группах 40–59 и 60–69 лет, средний возраст

составил 54,4 года. Распределение пациентов по распространенности опухолевого процесса было следующим: I–II стадии выявлены в 98, III–IV – в 475 случаях. Основными методами лечения рака носоглотки были лучевой и химиолучевой.

Лучевая терапия проводилась по радикальной программе 2 расщепленными курсами с перерывом между ними 2 нед в режимах:

- классическое фракционирование (2 Гр ежедневно 5 раз в неделю с суммарной очаговой дозой (СОД) 40 Гр);
- нетрадиционное фракционирование по схемам:
 - 3,3 Гр 3 раза в неделю с СОД 33 Гр, эквивалентная 40 Гр, или
 - 1 Гр 2 раза в день ежедневно 5 раз в неделю с СОД 40 Гр.

Второй этап дистанционной гамма-терапии осуществлялся до СОД 26–30 Гр. В объем облучения мы включали первичную опухоль, основание черепа, парафарингеальное пространство, заглоточные, шейно-надключичные лимфатические узлы и лимфатические узлы передне-верхнего средостения.

Сочетанная лучевая терапия включала:

- наружное облучение до СОД 50–60 Гр;
- внутриволостное облучение радиоактивными препаратами, вводимыми в полость носоглотки на 24–30 ч до достижения в опухолевом очаге СОД 20 Гр.

Воздействие на регионарные зоны выполнялось как в лечебных, так и в профилактических целях с обеих сторон шеи полями 16×14 и 14×12 см в передне-заднем направлении до СОД 50 Гр. При отсутствии полной регрессии метастазов дозу облучения повышали до СОД 70 Гр непосредственно на метастатические узлы, размер полей сокращали.

Химиолучевая терапия. При недифференцированном раке, местно-распространенном процессе и регионарном метастазировании лечение целесообразно начинать с химиотерапии. Используют различные схемы, сочетающие введение препаратов платины (цисплатин), блеомицина, винкристина, винбластин, доксорубицина, метотрексата, циклофосфамида. Оп-

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и локализации опухоли

Локализация	Число пациентов				Мужчины/женщины
	абс.	%	мужчины, n (%)	женщины, n (%)	
Взрослые					
Носоглотка	573	34,8	387 (67,5)	186 (32,5)	2,1:1
Все отделы глотки	1646	100,0	1330 (80,8)	316 (19,2)	4,2:1
Дети					
Все отделы глотки	76	4,6	58 (76,3)	18 (23,7)	3,2:1

Таблица 2. Отдаленные результаты лечения пациентов ($n = 385$)

Локализация опухоли в носоглотке	Прогрессирование	Местный рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
Число пациентов	72	9	250	36	230	155
Процент	18,7	2,4	64,9	9,4	59,7	40,3

тимальным является сочетание цисплатина с фторурацилом.

I схема ХТ: выполняются 2–3 курса в зависимости от эффекта в режиме пролонгированного инфузионного введения цисплатина и фторурацила (PF) в течение 4 дней с последующим лучевым лечением. Лучевой этап начинается через 2 нед после окончания химиотерапии.

II схема ХТ: полихимиотерапия (АСОР + PI), предшествующая лучевой терапии, в перерыве между курсами лучевой терапии, после ее окончания и в последующие 2 мес.

Хирургический этап лечения регионарных метастазов. При излеченной первичной опухоли и наличии остаточных операбельных регионарных метастазов выполняется их хирургическое удаление в объеме операции Крайля через 4–6 нед после завершения консервативного лечения.

Паллиативное лечение. При значительном местном и регионарном распространении и удовлетворительном общем состоянии больного проводится паллиативное химиолучевое лечение по радикальной программе. При отдаленных костных метастазах применяется лучевая терапия на очаги поражения.

Результаты

Наружное лучевое лечение получили 46,4 % (267 из 573) больных. Сравнительный анализ режимов лучевой терапии показал повышение эффективности на 20 % при использовании гиперфракционирования разовой очаговой дозы при условии подведения ее за 2 фракции в сутки с перерывом в 4 ч. Частота полных регрессий при распространенности процесса T4N2–3 увеличилась с 46 % при классическом фракционировании до 56 %. Режим сочетанного лучевого лечения, проведенный у 98 (36,7 %) из 267 больных, повысил 5-летнюю выживаемость у 60 % больных. Химиолучевая терапия была выполнена у 53,4 % (306 из 573) больных. Полная регрессия опухоли зарегистрирована у 82 % больных при использовании схемы I (PF). Однако высокую эффективность продемонстрировала и II схема ХТ – полихимиотерапия (АСОР + PI), предшествующая лучевой терапии, в перерыве между курсами лучевой терапии, после ее окончания и в последующие 2 мес. Трехлетняя выживаемость при раке I стадии составила 96,6 %, при III стадии – 87,7 %, при IV – 51,9 %. Химиолучевая терапия у больных

с метастазами N3 оказалась эффективной при использовании препаратов платины, доксорубицина, блеомицина в сочетании с гиперфракционированием. При данном режиме 5- и 10-летняя выживаемость составила 63 и 60 % соответственно. Поддерживающая химиотерапия циклофосфамидом 2 г на курс в течение 6 мес достоверно уменьшает частоту отдаленного метастазирования на 20 %.

Хирургическое лечение в объеме фасциально-фулярного иссечения по поводу метастазов проведено 4 % больных (21 из 515 за исключением 58 детей).

В процессе лечения осложнения носили местный характер и выражались в виде эпителиита слизистых оболочек орофарингеальной области и эпидермита кожи шеи соответственно зонам лучевого воздействия. Сопутствующая терапия позволила не изменять намеченные сроки лечения у 80 % больных, у остальных возникли вынужденные перерывы в терапии, составившие 7–10 дней. Лечение было продолжено после стихания лучевых реакций. Проведение химиотерапии не увеличивает частоту ранних и поздних лучевых реакций при назначении поддерживающей терапии и проведении адекватной профилактики лучевых повреждений. Лечение оказалось неэффективным у 14 % больных (72 из 515 взрослых, закончивших лечение) в связи с прогрессированием первичной опухоли и регионарным метастазированием (умерли в ближайший срок после выписки из стационара). Отдаленные результаты лечения прослежены у 385 больных (табл. 2).

Общая 5-летняя выживаемость пациентов с раком носоглотки составила $59,7 \pm 7,8$ % в сроки наблюдения от 1 года до 16 лет.

Выводы

1. По данным госпитальной статистики рак носоглотки занимает 2-е место среди опухолей глотки, составляя 34,8 %.

2. Заболеваемость раком носоглотки у мужчин превышает таковую у женщин в 2 раза. Средний возраст пациентов составляет 54,4 года.

3. Дети в структуре заболеваемости всех отделов глотки составили 4,6 % с преимущественной локализацией опухоли в носоглотке (76,3 %) и, как среди взрослых, с более высокой (в 3,2 раза) заболеваемостью мальчиков.

4. Анализ материала показал высокий уровень распространенности рака носоглотки у 82,9 % больных.

5. Недостаточная онкологическая настороженность специалистов поликлинического звена явилась причиной неверно установленного диагноза и неэффективного лечения в 73,2 % случаев. Активная выявляемость больных раком носоглотки в России практически отсутствует.

6. Оптимальным методом лечения рака носоглотки является сочетанная лучевая терапия, для местно-распространенного и регионарного опухолевых процессов — химиолучевая терапия препаратами платины, доксорубицином, блеомицином в режиме гиперфракционирования дозы облучения.

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

1. Корниецкая А.Л. Индукционная химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенных форм рака носоглотки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Kornetskaya A.L. Induction chemotherapy in the combined treatment of locally advanced cancers of the nasopharynx. Author's abstract ... of thesis of candidate of medicine. Moscow, 2011. (In Russ.)].

2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2015 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2015. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS in 2015. Eds. by: M.I. Davydov, E.M. Akseľ. Moscow, 2015. (In Russ.)].

3. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки. Материалы V Российской онкологической конференции, 27–29 ноября

2001 г. М., 2001. [Chuprik-Malinovskaya T.P. Cancer of the nasopharynx. Materials of V Russian Oncology Conference, 27–29 November 2001. Moscow, 2001. (In Russ.)].

4. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Кондратьева А.П. и др. Сравнительная оценка двух вариантов комплексного лечения недифференцированного местно-распространенного рака носоглотки. Вестник РНЦРР 2004;(3). [Alieva S.B., Tkachev S.I., Kondrat'eva A.P. et al. Comparative evaluation of two variants of the complex treatment of undifferentiated locally advanced nasopharyngeal carcinoma. RNCRR Herald 2004;(3). (In Russ.)].

5. Чуприк-Малиновская Т.П., Матякин Г.Г. Химиолучевая терапия рака носоглотки. Материалы IV Российской онкологической конференции, 21–23 ноября 2000 г. М., 2000. [Chuprik-Malinovskaya T.P.,

Matyakin G.G. Chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer. Materials of IV Russian Oncology Conference, 21–23 November 2000. Moscow, 2000. (In Russ.)].

6. Корниецкая А.Л., Болотина Л.В. Лекарственное лечение местно-распространенного рака носоглотки. Российский онкологический журнал 2011;(3):43–6. [Korneitskaya A.L., Bolotina L.V. Drug treatment of locally advanced carcinoma of the nasopharynx. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Oncological Journal 2011;(3):43–6. (In Russ.)].

7. Chissov V.I., Bolotina L.V., Kornetskaya A.L. Chemotherapy of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Materials of 21 Meeting of the European Association for Cancer Research. Lion, France, 2010.

Особенности хирургического лечения меланомы кожи головы и шеи. Современный взгляд на проблему

М.Б. Пак¹, А.М. Мудунов^{1, 2}, Л.В. Демидов^{1, 2}, Р.И. Азизьян²,
В.Ж. Бржезовский², Д.К. Стельмах², И.А. Утяшев², Г.О. Агабекян²

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

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

Контакты: Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

Меланома кожи (МК) относится к числу высокоагрессивных злокачественных опухолей. В структуре общей онкологической заболеваемости МК составляет 1–4 %, их доля среди всех злокачественных новообразований кожи 3–5 %. По данным разных авторов, в области головы и шеи (ГШ) встречаются 22–46 % всех меланом. Несмотря на революционные открытия последних лет в области лекарственной терапии метастатической меланомы, основным методом лечения первичной МК до сих пор остается хирургический. Однако в настоящее время вопрос о ширине хирургического отступа по-прежнему остается открытым, особенно в области ГШ, так как необходимость экономного иссечения тканей наиболее актуальна для этой зоны. Несмотря на появление современных технологий в области диагностики метастазов в лимфатические узлы (ЛУ), остаются также нерешенными вопрос о диагностике скрытых метастазов в ЛУ и дальнейшая тактика лечения этих больных.

Целью настоящей публикации является обзор литературы о современном состоянии проблемы в области хирургического лечения МК ГШ. В данной статье выполнен анализ публикаций, посвященных хирургическому лечению, а также диагностике метастазов МК в ЛУ области ГШ.

Ключевые слова: меланома кожи, голова и шея, общая выживаемость, хирургический отступ, широкое иссечение, сторожевой лимфатический узел

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-19-25

Surgical treatment of head and neck cutaneous melanoma: a modern approach to the problem

M.B. Pak¹, A.M. Mudunov^{1, 2}, L.V. Demidov^{1, 2}, R.I. Azizyan²,
V.Zh. Brzhezovskiy², D.K. Stelmakh², I.A. Utyashev², G.O. Agabekyan²

¹Department of Oncology, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

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

Cutaneous melanoma (CM) is a highly aggressive malignant tumor. The incidence of CM is 1–4 % of all cancers and 3–5 % of all malignant neoplasms of the skin. According to different authors, CM is localized in the area of head and neck (H&N) in 22–46 %. Despite revolutionary discoveries in recent years in the treatment of metastatic melanoma, the main treatment option of primary CM is still surgery. However, the question about the size of surgical margins and tissue sparing excision is still pending, particularly in the area of the head and neck. Despite the possibilities of modern methods of revealing of metastases in lymph nodes (LN), diagnosis of “latent” metastases in LN and further tactics of treatment remains the matter of argument.

The purpose of this publication is to review the literature on the current problem in the surgical treatment of CM of the H&N.

This article is the result of analysis of publication devoted to surgical treatment and diagnosis of CM metastases in the LN of the H&N.

Key words: cutaneous melanoma, head and neck, overall survival, surgical margins, wide excision, sentinel lymph node

Введение

Меланома кожи (МК) относится к числу высокоагрессивных злокачественных опухолей. В структуре общей онкологической заболеваемости МК составляют 1–4 % [1]. Несмотря на то, что данная патология составляет лишь 3–5 % среди злокачественных ново-

образований кожи, 65 % всех случаев смерти, вызванных онкологическими заболеваниями кожи приходится на долю МК (М.И. Давыдов и др., 2011). По данным разных авторов, в области головы и шеи (ГШ) встречаются 22–46 % всех меланом [2]. За последние 3 десятилетия отмечается резкий рост заболеваемости МК

ГШ так же, как и при меланоме других частей тела [3], в основном за счет роста истинной заболеваемости и, конечно, за счет улучшения качества диагностики первичной МК (ПМК). Риск развития меланомы повышен у лиц с I и II фототипами кожи. Наиболее маловероятно развитие заболевания у людей со смуглой кожей и лиц негроидной расы. Пик заболеваемости МК отмечается в возрастной группе 60–64 года. Ежегодно в России регистрируется около 3000 новых случаев МК ГШ. На I–II стадии заболевание выявляется у 73,1 % пациентов, тогда как на III и IV стадиях — у 15,0 и 8,8 % соответственно. По данным литературы, результаты лечения МК зависят напрямую от местной распространенности опухолевого процесса; так, 3-летняя общая выживаемость (ОВ) при IA составляет 97 %, 3-летняя ОВ при IV — 33 %, летальность на 1-м году жизни — 25 %.

Клинико-морфологические особенности

Клиническая картина МК и ее течение очень разнообразно. Чаще мы можем наблюдать бурное развитие с последующей диссеминацией опухоли, реже — благоприятное течение с большим интервалом от момента постановки диагноза ПМК до реализации метастазов [4]. На частоту рецидивов, метастазирования, а также коэффициент выживаемости при ПМК влияют различные клинико-морфологические факторы. Наиболее важными из них являются: толщина опухоли [5], наличие или отсутствие изъязвления и митотический индекс. По данным исследований последних лет установлено, что уровень инвазии по Clark не коррелирует с отдаленными результатами лечения больных с толщиной опухоли ≤ 1 мм, а также то, что пролиферативная активность ПМК определяется по митотическому индексу, который, в свою очередь, является таким же важным независимым прогностическим фактором, как и толщина опухоли. Наибольшее значение эти показатели имеют для ПМК I и II стадий, так как позволяют предсказать наличие субклинических метастазов в регионарные лимфатические узлы (ЛУ), а это является важным фактором, влияющим на выживаемость (С.М. Balch и соавт., 2009). Все вышеописанное послужило поводом для пересмотра классификации TNM (6-е издание) [6]. Таким образом, в 2009 г. на основании Melanoma Staging Database Американского объединенного онкологического комитета (AJCC) был выполнен пересмотр системы стадирования МК. Результатами этих изменений стали следующие положения [7]:

- толщина опухоли, изъязвление и митотический индекс коррелировали больше всего с отдаленными результатами лечения (10-летняя выживаемость больных при толщине опухоли < 1 мм составила 92 %, а > 4 мм — 50 %). Выживаемость при МК с изъязвлением ниже, чем при МК без изъязвления, при одной

и той же толщине опухоли (5-летняя выживаемость при меланоме стадии T2b — 82 %, а при T3a — 79 %);

- основным критерием для МК стадии T1b стал не уровень инвазии, а митотический индекс (!). Уровень инвазии по Clark исключен из новой классификации и используется только в том случае, если нельзя определить митотический индекс опухоли при категории T1;

- наличие метастазов в регионарные ЛУ является фактором, значительно ухудшающим результаты лечения (5-летняя выживаемость больных с метастазами в ЛУ примерно на 40 % ниже, чем в группе пациентов без метастазов) [8]. Даже наличие скрытых метастазов в ЛУ является фактором, который ухудшает результаты лечения (5-летняя выживаемость пациентов с МК при наличии микрометастаза в 1 ЛУ составляет 70 % при T1–4N1aM0 — стадия IIIA и 39 % при T1–4N3M0 — стадия IIIC). Следует отметить, что в случае наличия макрометастазов в ЛУ прогноз заболевания несущественно зависит от характеристик первичной опухоли (М.В. Faries и соавт., 2006).

Таким образом, к III стадии отнесены все случаи МК с микрометастазами в ЛУ, в том числе случаи, когда микрометастазы выявлены иммуногистохимическим (ИГХ) методом.

После ряда исследований стало понятно, что определяющими критериями для категории M являются такие параметры, как локализация отдаленных метастазов и увеличение лактатдегидрогеназы в сыворотке.

История развития хирургического лечения первичной меланомы кожи

Несмотря на революционные открытия последних лет в области лекарственной терапии метастатической меланомы, основным лечением ПМК до сих пор остается хирургическое. Долгие годы считалось, что радикальной для лечения ПМК является операция, при которой кожа вокруг опухоли иссекается не меньше чем на 3 см, но проведенные за последние 20–30 лет исследования изменили эту точку зрения [9].

W. Norris в 1857 г. первым предложил широкое иссечение опухоли как основу хирургического лечения локальной меланомы [10]: он рекомендовал иссекать не только опухоль, но и часть здоровых тканей. Радикальное иссечение состояло из удаления опухоли с частью нормальной ткани вниз до мышечной фасции.

В 1907 г. W.S. Handly определил, что меланома метастазирует по лимфатическим путям [11]. Кроме того, автор считал, что первичную опухоль может окружать «поле следствия» (field effect) [12], что, в свою очередь, является источником местных рецидивов. W.S. Handly предложил операцию для «меланотической саркомы кожи», которая, по сути, стала «золотым стандартом» хирургического лечения ПМК для последующих нескольких десятилетий.

1. Кожа вокруг опухоли иссекается циркулярно.
2. Края резекции должны распространяться на 1 дюйм (приблизительно 2,5 см) нормальной кожи.
3. Кожа вокруг отсепаровывается еще на 1 дюйм.
4. Края лоскута поднимаются, иссечение продолжается вглубь, включая клетчатку, мышцу и глубокую фасцию.

Таким образом, вплоть до 50–60-х годов XX века большинством онкологов выполнялись довольно обширные и даже сверхрадикальные операции для улучшения отдаленных результатов лечения [13].

Только в 1977 г. руководитель Queensland Melanoma Project N. Davis (Австралия) одним из первых поставил под сомнение необходимость такой агрессивной хирургической тактики. Он считал, что объем удаляемых тканей должен напрямую зависеть от прогностических факторов [14].

Среди многочисленных работ, посвященных широкому иссечению, все чаще стали появляться клинические исследования, направленные на более экономное иссечение при ПМК (табл. 1). Таким образом, более чем 30 лет назад основным в хирургическом лечении ПМК во всем мире был вопрос о величине хирургического отступа [15].

С 1985 г. в мире были проведены 6 проспективных клинических исследований, изучавших оптимальные

границы резекции для ПМК в сравнении с различной толщиной опухоли. Все работы были направлены на изучение широкого, на тот момент стандартного отступа против экономного иссечения, и всегда данные были в пользу последнего, так как отдаленные результаты лечения не зависели от величины хирургического отступа. Однако в одном из этих исследований, проведенном British Association of Plastic Surgeons, в котором сравнивали отступ в 1 см против 3 см, показано, что частота локорегионарных рецидивов была достоверно выше в группе с отступом в 1 см. Такие результаты могут свидетельствовать о том, что для ПМК толще 2 мм отступ от краев резекции в 1 см недостаточен. Стоит отметить, что больные с МК ГШ были включены только в один из этих протоколов, где сравнивались экономное иссечение с отступом в 2 см против стандартного широкого в 4 см, отдаленные результаты не отличались в этих группах, что дало авторам основание высказаться в пользу экономного иссечения [16–21].

С учетом вышесказанного можно сделать вывод о том, что вопрос о безопасных границах отступа у больных с любыми стадиями местного процесса, за исключением ПС, был изучен в проспективных исследованиях и всегда результат был в пользу экономного иссечения ПМК. Вопрос о величине оптимального хирургического отступа при резекции ПМК ПС

Таблица 1. Клинические исследования, оценивающие границы резекции при радикальном удалении первичной меланомы кожи

Исследование	Число пациентов	Толщина опухоли	Края резекции	Стадии по AJCC-2009	Общая выживаемость	Частота развития местных рецидивов
French Cooperative Group, 1993	336	≤ 2 мм	2 см против 5 см	I–IIA	87 % против 86 % (10-летняя)	13,6 % против 20,0 %
Swedish Melanoma Group, 2000	989	0,8–2,0 мм	2 см против 5 см	I–IIA	79 % против 76 % (5-летняя)	0,6 % против 2,4 %
World Health Organization, Melanoma Program 10, 1991	612	≤ 2 мм (0,99 мм в группе 1 см отступа, 1,02 мм в группе 3 см отступа)	1 см против 3 см	I–IIA	96,4 % против 96,4 % (10-летняя)	0,98 % против 0,97 %
Intergroup Melanoma Surgical Trial, 1996	740	1–4 мм (средняя толщина в обеих группах 1,8 мм)	2 см против 4 см	I–IIIB	70 % против 77 % (6-летняя)	2,1 % против 2,6 %
UK Melanoma Study Group, 2004	900	≥ 2 мм (средняя толщина в группе 1 см – 3 мм, в группе 3 см – 3,1 мм)	1 см против 3 см	I–IIIC	32,2 % против 30,9 % (5-летняя)	8,27 % против 5,64 %
Swedish Melanoma Trial Group	1000	≥ 2 мм (pT3, pT4)	2 см против 4 см	I–IIIC	По предварительным результатам нет различий в 5-летней выживаемости	Нет данных

Таблица 2. Рекомендации для хирургического лечения первичной меланомы кожи (RUSSCO)

Толщина опухоли, определяемая по данным ультразвукового исследования	Необходимый отступ, см
<i>In situ</i>	0,5
< 2 мм	1,0
2–4 мм	2,0
> 4 мм	2,0

стадии, которая, по нашим данным, наиболее распространена в российской популяции в связи с поздней диагностикой, наименее изучен в проспективных рандомизированных исследованиях [22].

В настоящее время существуют современные рекомендации для хирургического лечения ПМК. Но эти рекомендации относятся к МК всего тела, тогда как вопрос экономного иссечения тканей наиболее актуален в области ГШ (табл. 2).

Оценка поражения регионарных лимфатических узлов при меланоме кожи области головы и шеи

Одной из главных проблем хирургического лечения ПМК остается высокая частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Современные неинвазивные методы диагностики метастазов МК в ЛУ, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных ЛУ, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография (КТ), прямая и непрякая лимфосцинтиграфия, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и др., характеризуются высокой частотой (до 30 %) ложноотрицательных результатов.

Одно из ведущих мест в диагностике ПМК и метастазов в ЛУ занимает УЗИ. Высокочастотное УЗИ позволяет определить с высокой точностью толщину первичной опухоли, при этом коэффициент корреляции варьирует в пределах от 0,88 до 0,97 с результатами гистологического исследования ($p < 0,001$) [23]. В том случае, когда используется цветное доплеровское картирование, точность может возрасти до 90 %, а специфичность до 100 % [24].

Точность УЗИ при выявлении метастазов МК в регионарные ЛУ, по данным разных авторов, составляет 87,0–97,0 %, чувствительность – 82,0–99,2 %, специфичность – 84,0–99,7 % [25].

По различным данным, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под ультразвуковым контролем является достаточно точным методом, чувствительность которого достигает 92,6 %, специфичность – 88,2 %, точность – 89,1 %, диагностическая эффективность – 90,4 %. Также с помощью этой методики

возможна идентификация сторожевого ЛУ и наличия микрометастазов в ЛУ [26].

Сравнивая возможности УЗИ, КТ и магнитно-резонансной томографии в диагностике метастатического поражения ЛУ, следует отметить, что последние не способны распознать микрометастазы [27].

Появившийся метод ПЭТ/КТ оказался более эффективным и информативным в диагностике метастатического процесса, чем только ПЭТ [28]. Наибольшая чувствительность этого метода (90 %) отмечена при метастазах размером > 1 см в диаметре. Также исследования показали низкую чувствительность метода 5,9–1,3 % в случае, когда вторичные проявления болезни были ограничены сторожевым ЛУ, что делает использование этой методики неоправданным [29].

Сторожевой лимфатический узел

С учетом вышеперечисленных методов диагностики становится понятно, что трудно взять под контроль локорегионарный рецидив и отдаленные метастазы на раннем этапе их развития, особенно когда идет речь о микрометастазах. Раннее выявление регионарных метастазов и своевременное хирургическое лечение имеют решающее значение в снижении смертности. Пожалуй, удаление и гистологическое исследование регионарных ЛУ остается наиболее точным методом диагностики распространенности заболевания у данной когорты пациентов.

Пожалуй, одно из самых значимых исследований в этой области, которые были проведены за последние несколько десятилетий, – это исследование International Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT I), целью которого послужил поиск ответа на вопрос: влияет ли выполнение биопсии сторожевого ЛУ на выживаемость больных с МК? Таким образом установили, что выполнение биопсии сторожевого ЛУ с последующей селективной профилактической лимфаденэктомией (СПЛЭ) достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость больных. Кроме того, результаты показали, что с течением времени выявленные метастазы приводят к еще большему вовлечению лимфатических узлов в процесс в группе больных динамического наблюдения [30].

Вопрос о точности методики биопсии сторожевого ЛУ в области головы и шеи был спорным на протяжении последних 10 лет. С. Chao и соавт. вместе с Sunbelt Melanoma Trial Group провели субанализ пациентов с МК области ГШ (Sunbelt Trial). Они обнаружили более низкий уровень эффективности методики и трудности в проведении биопсии ввиду сложной анатомии [31].

Были и другие исследования, опубликованные в 2000-е годы, чьи авторы усомнились в полезности методики биопсии сторожевого ЛУ области ГШ. Исследование MSLT, проведенное в 2005 г., выявило, что уровень успеха в идентификации составил 85 % в области ГШ, что оказалось ниже на 10 % [32].

С. Шао и соавт. выдвинули несколько объяснений сравнительно худших результатов, полученных в области ГШ в отношении биопсии сторожевого ЛУ [31].

Во-первых, вымывание лимфы происходит быстрее в области ГШ. Меньшее количество ЛУ было окрашено синим в испытании Sunbelt в связи с увеличенным кровоснабжением данного региона.

Во-вторых, количество ЛУ меньше в области ГШ, чем на других участках тела.

В-третьих, регионарные лимфатические коллекторы расположены в непосредственной близости с первичным очагом, вследствие чего могут иметь место ложноположительные результаты из-за интенсивного эффекта просвечивания (активного накопления радиофармпрепарата в ткани ввиду его медленного выведения).

В-четвертых, область ГШ содержит сложную анатомию, в связи с чем усложняет биопсию сторожевого ЛУ. Отток лимфы значительной части МК ГШ происходит в околоушную область.

И наконец, МК ГШ может иметь повышенную скорость транзитных метастазов.

Эффективность селективных лимфодиссекций при меланоме кожи области головы и шеи

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый на сегодняшний день в области лекарственного лечения метастатической меланомы (таргетная терапия, иммунотерапия), основным методом лечения регионарного метастазирования остается хирургический. Безусловно, нужно понимать, что достичь локорегионарного контроля посредством только одного метода можно далеко не всегда. Тем не менее из-за отсутствия надежных средств профилактики регионарного метастазирования хирургический метод лечения часто используется самостоятельно.

В настоящее время по-прежнему остается дискуссионным вопрос о целесообразности выполнения СПЛЭ несмотря на то, что многочисленные проведенные исследования подтверждают неэффективность данного метода. Но среди специалистов, как зарубежных, так и отечественных, мы можем встретить сторонников СПЛЭ. Они основываются на том, что современные методы диагностики не всегда способны выявить метастазы в ЛУ (15–50 %) [33, 34], что подтверждают данные плановых гистологических заключений.

Одной из предполагаемых причин неэффективности СПЛЭ, особенно в области ГШ, является сложность анатомии лимфодренажной системы. J. Shah опубликовал доклад, в котором говорится о высокой вариабельности распространения лимфатической системы. В 1993 г. D.L. Morton опубликовал исследование, которое показало, что с частотой до 10 % лимфатический дренаж может осуществляться на контралатеральную

сторону [35]. Сопоставление результатов лимфосцинтиграфии при МК области ГШ с клиническими предикторами возможности метастазирования опухоли в ЛУ шеи показало, что более чем в 30 % случаев при учете только клинических прогностических параметров при выборе объема лимфодиссекции высока вероятность нерадикального хирургического лечения [36]. Эти исследования доказывают, что лимфодренаж в области ГШ — особенно сложный процесс, и селективная лимфаденэктомия для скрытых метастазов может быть предпочтительнее. Возможно, по этим же причинам биопсия сторожевого ЛУ в этой области показала более низкую эффективность в отличие от ее использования на туловище и конечностях.

Обсуждение

Улучшения выживаемости пациентов с метастазами в ЛУ можно добиться только благодаря улучшению ранней диагностики, точной оценке распространенности опухолевого процесса и своевременному адекватному лечению. Несмотря на проведенные многочисленные ретроспективные и проспективные клинические исследования, оценивающие величину хирургического отступа при ПМК, этот вопрос остается обсуждаемым, особенно при ПМК области ГШ.

Методика ТАБ под контролем ультразвуковой КТ несовершенна и напрямую зависит от локализации расположенных ЛУ, а также от их размера и, конечно, от правильного забора материала, однако является достаточно точной и может конкурировать с биопсией сторожевого ЛУ. Хотелось бы отметить, что ультразвуковая КТ доступна и экономически выгодна, что делает ее незаменимой на первых этапах обследования.

Несмотря на успешные проведенные многочисленные исследования в области лимфосцинтиграфии и биопсии сторожевого ЛУ, вопрос об использовании этой методики в области ГШ остается открытым по сей день.

Выполнение СПЛЭ себя не оправдало, поскольку показало улучшение выживаемости лишь в группах пациентов, у которых при морфологическом исследовании обнаружены метастазы в ЛУ. Более чем у 80 % пациентов при СПЛЭ метастатическое поражение ЛУ гистологически не определяется, следовательно, этим пациентам объем хирургического лечения расширяется неоправданно.

В настоящее время нет четких рекомендаций в вопросе оптимальных границ резекции при ПМК области ГШ. В отечественной литературе встречается небольшое число публикаций, которые касаются данного вопроса, каких-либо централизованных исследований не проводилось. Несмотря на сложности в диагностике регионарного метастатического процесса, в том числе на ранних этапах, и с учетом особенностей хирургического лечения СПЛЭ себя не зарекомендовала. На се-

годняшний день методика ТАБ под контролем УЗИ наиболее предпочтительна и является альтернативой биопсии сторожевого ЛУ. Эта методика более доступна

и экономически выгодна. ТАБ менее травматична и более безопасна по сравнению с открытой биопсией ЛУ с учетом особенностей анатомии области ГШ.

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

1. Двойрин В.В., Церковный Г.Ф., Аксель Е.М. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями (1985–1989 гг.). Вопросы онкологии 1991;(4):401–36. [Dvoyrin V.V., Tserkovnyy G.F., Aksel' E.M. Morbidity of malignant neoplasms of the USSR (1985–1989). Voprosy onkologii = Oncology Issues 1991;(4):401–36. (In Russ.)].
2. Пачес А.И., Бржезовский В.Ж., Демидов Л.В. и др. Опухоли головы и шеи: клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2013. С. 60–9. [Paches A.I., Brzhezowski V.Zh., Demidov L.V. et al. Tumors of the head and neck: clinical guidelines. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. Pp. 60–9. (In Russ.)].
3. Friedman R.J., Rigel D.S., Silverman M.K. et al. Malignant melanoma in the 1990s: the continued importance of early detection and the role of physician examination and self-examination of the skin. Cancer 1991;41(4):201–26.
4. Morton D.L., Essner R., Kirkwood J.M., Wollman R.C. Malignant Melanoma. London, 2000.
5. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 1970;172(5):902–8.
6. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Hand-book: TNM Classification of Malignant Tumors. 6th edn. New York: Springer-Verlag, 2002.
7. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S. 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.
8. Демидов Л.В. Изучение факторов прогноза при меланоме кожи. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1982. 188 с. [Demidov L.V. A study of factors and prognosis in cutaneous melanoma. Thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 1982. 188 p. (In Russ.)].
9. Veronesi U., Casinelli N., Adarnus J. et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. N Engl J Med 1988;318:1159–62.
10. Essner R. Surgical treatment of malignant melanoma. Surg Clin North Am 2003;83:109–56.
11. Handley W.S. The pathology of melanotic growths in relation to their operative management. Lancet 1907;1:27.
12. Ames F.S., Balch C.M., Reintgen D. Local recurrences and their management. Philadelphia: JB Lippincott, 1992. 287 p.
13. Balch C.M., Hjugton A.N., Peters L.I. Cutaneous Melanoma. In: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, 1993. Pp. 1612–61.
14. Davis N.C. Cutaneous melanoma: The Queensland experience. Curr Probl Surg 1976;13(5):28–31.
15. Вагнер Р.И., Анисимов В.В. Факторы, способствующие местному рецидивированию и региональному метастазированию меланомы кожи. Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда онкологов. Л., 1986. С. 230. [Wagner R.I., Anisimov V.V. Factors contributing to local recurrence and regional metastasis of cutaneous melanoma. Theses of reports of IV all-Union Congress of oncologists. Leningrad, 1986. P. 230. (In Russ.)].
16. Khayat D., Rixe O., Martin G. et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). Cancer 2003;97(8):1941–6.
17. Cohn-Cedermark G., Rutqvist L.E., Andersson R. et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. Cancer 2000;89(7):1495–501.
18. Cascinelli N., Belli F., Santinami M. et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. Ann Surg Oncol 2000;7(6):469–74.
19. Balch C.M., Soong S.J., Smith T. et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. Ann Surg Oncol 2001;8(2):101–8.
20. Thomas J.M., Newton-Bishop J., Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med 2004;350:757–66.
21. Ringborg U., Brahme E.M., Drewiecki K. Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm. World Congress on Melanoma, 6–10 September 2005. Vancouver, Canada, 2005.
22. Демидов Л.В., Утяшев И.А. Хирургическое лечение меланомы кожи. Практическая онкология 2012;13(2):125–34. [Demidov L.V., Utyashev I.A. Surgical treatment of melanoma. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2012;13(2):125–34. (In Russ.)].
23. Serrone L., Solivetti F.M., Thorel M.F. et al. High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. Melanoma Res 2002;12(3):287–90.
24. Bessoud B., Lassau N., Koscielny S. et al. High-frequency sonography and color Doppler in the management of pigmented skin lesions. Ultrasound Med Biol 2003;29(6):875–9.
25. Voit C., Mayer T., Kron M. et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. Cancer 2000;90(3):186–93.
26. Voit C.A., van Akkooi A.C.J., Hesterberg G.S. et al. Rotterdam Criteria for Sentinel Node (SN) Tumor Burden and the Accuracy of Ultrasound (US) Guided Fine-Needle Aspiration Cytology (FNAC): Can US-Guided FNAC Replace SN Staging in Patients With Melanoma? J Clin Oncol 2009;27(30):4994–5000.
27. Van den Brekel M.W., Pameijer F.A., Koops W. et al. Computed tomography for the detection of neck node metastases in melanoma patients. Eur J Surg Oncol 1998;24(1):51–4.
28. Halpern B.S., Schiepers C., Weber W.A. et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. Chest 2005;128(4):2289–97.
29. Klode J., Dissemmond J., Grabbe S. et al. Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: a retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American joint committee on cancer stages I and II. Dermatol Surg 2010;36(4):439–45.
30. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006;355(13):1307–17.
31. Chao C., Wong S.L., Edwards M.J. et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. Ann Surg Oncol 2003;10(1):21–6.
32. Morton D.L., Cochran A.J., Thompson J.F. et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity

in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242(3):302–11; discussion 311–3.

33. Анисимов В.В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения). Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000. 97 с. [Anisimov V.V. Melanoma of the skin (the prospects for improving diagnosis and treatment). Thesis ... of doctor of medicine.

Saint Petersburg, 2000. 97 p. (In Russ.)].

34. Balch C.M., Smalley R.V., Bartolucci A. et al. A randomized prospective clinical trial of adjuvant C. parvum immunotherapy in 260 patient with clinically localized melanoma (stage I): prognostic factors analysis and preliminary results of immunotherapy. *Cancer* 1982;49(6):1079–84.

35. Morton D.L., Wen D.R., Foshag L.J. et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993;11:1751–6.

36. O'Brien C.J., Uren R.F., Thompson J.F. et al. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg* 1995;170:461–6.

К вопросу рецидивирующего течения злокачественных новообразований кожи век

И.Е. Панова^{1,2}, А.Э. Аракелян³, И.А. Кученкова²

¹ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России;
Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, 21;

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

³ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Ирина Евгеньевна Панова eyeren@yandex.ru

В данной статье по результатам работы специализированного онкоофтальмологического центра представлены данные о частоте, структуре, характере течения рецидивов злокачественных новообразований кожи век у 1657 пациентов в динамике за 14-летний период наблюдения, а также взаимосвязь частоты рецидивирования с проведенным лечением. Установлено, что в структуре рецидивов превалирует базально-клеточный рак. За изучаемый период времени отмечено снижение частоты рецидивирующего течения, что обусловлено внедрением хирургического и комбинированного методов лечения данной патологии.

Ключевые слова: рецидив, базально-клеточный рак, злокачественные новообразования кожи век

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-26-29

Recurrent malignant tumors of the eyelid

I.E. Panova^{1,2}, A.E. Arakelyan³, I.A. Kuchenkova²

¹S.N. Fedorov Eye Microsurgery Research Center, Ministry of Health of Russia;
21 Yaroslava Gasheka St., Saint Petersburg 192283, Russia;

²Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

³South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia

This article is based on the work results of a specialized oncoophthalmology center. The data on frequency, structure and disease course characteristics of recurrent malignant tumors of the eyelid among 1657 patients during 14-year follow up is presented; the relationship between relapse frequency and treatment is established. Basal cell carcinoma was found to prevail in the relapse cases. We observed a decrease in frequency of recurrence during the study period, which can be explained by implementation of surgical and combined treatment of the disease.

Key words: relapse, basal cell carcinoma, malignant tumors of the eyelid

Введение

Злокачественные новообразования кожи век (ЗНКВ), к которым согласно Международной гистологической классификации опухолей кожи (Всемирная организация здравоохранения, 2006) относятся базально-клеточный, метатипический, плоскоклеточный рак и рак придатков кожи, — одни из самых распространенных опухолей человека, что ставит их в ряд важнейших проблем современной медицины. Данная патология имеет значительный удельный вес в структуре заболеваемости злокачественными поражениями органа зрения — до 80 % [1, 2].

Несмотря на успехи отечественной онкологии, данная патология характеризуется рецидивирующим течением, частота которого варьирует в диапазоне от 10,8 до 29,2 % [3, 4]. Возникновение рецидивов

ЗНКВ сопряжено с риском вовлечения в патологический процесс глазного яблока, орбиты, что определяет особую значимость изучения данного вопроса.

Целью данного исследования явилось изучение частоты, структуры, особенностей клинического течения рецидивов ЗНКВ с учетом проведенного лечения по данным специализированного онкоофтальмологического центра.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе онкоофтальмологического центра ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» и кафедры офтальмологии факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Клинико-эпидемиологическое

Таблица 1. Частота рецидивирующего течения при различных нозологических формах злокачественных новообразований кожи век

Нозологическая форма	Число больных с рецидивом	Число первичных больных	Частота рецидивов, %
Базально-клеточный рак	159	1399	11,4 ± 0,8
Плоскоклеточный рак	5	29	17,2 ± 7,0
Аденокарцинома мейбомиевой железы	1	11	9,1 ± 8,7
Метатипический рак	4	43	9,3 ± 4,4

исследование включало ретроспективный анализ следующей медицинской документации: «Извещение о больном с впервые установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования» (форма № 090/у), медицинская карта амбулаторного больного (форма № 025/у-04), медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у) за период с 2001 по 2014 г. Исследуемую когорту составили 1488 первичных и 169 рецидивных пациентов с ЗНКВ. Особенности клинического течения базально-клеточного рака кожи век — наиболее частой формы поражения — изучены в 2 группах пациентов: с рецидивами ($n = 169$) и у первичных больных ($n = 435$), у которых в течение длительного периода (более 7 лет) не было отмечено рецидивов заболевания.

Всем пациентам выполняли общеклиническое и комплексное офтальмологическое обследование, патоморфологическую диагностику (цитологическое и патогистологическое исследования операционного материала), по показаниям для оценки распространенности процесса проводили ультразвуковое исследование и компьютерную томографию орбит. Стадирование патологического процесса проводили по классификации ЗНКВ по TNM (6-го пересмотра, 2003 г.).

Обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2013 и Statsoft Statistica 10.0.

Результаты

В соответствии с целью данного исследования проведен анализ частоты рецидивов ЗНКВ за период с 2001 по 2014 г., который показал, что в среднем она составила $11,4 \pm 0,8$ %. При этом следует отметить положительную динамику снижения частоты возникновения рецидивов по годам: с $22,4$ % в 2001 г. до $7,4$ % в 2014 г. (практически в 3 раза), что обусловлено совершенствованием работы офтальмоонкологического центра, разработкой единых подходов к диагностике и лечению данной патологии.

Исследование структуры рецидивов ЗНКВ с учетом различных нозологических форм показало, что по-

давляющее большинство поражений составляет базально-клеточный рак ($94,1 \pm 1,8$ %), реже диагностированы рецидивы плоскоклеточного ($3,0 \pm 1,3$ %), метатипического ($2,4 \pm 1,2$ %) рака кожи век и аденокарциномы мейбомиевой железы ($0,6 \pm 0,6$ %).

Анализ частоты рецидивирующего течения при различных нозологических формах представлен в табл. 1.

Согласно полученным данным, наиболее часто рецидивировал плоскоклеточный рак кожи век ($17,2 \pm 7,0$ %), реже — базально-клеточный ($11,4 \pm 0,8$ %), метатипический ($9,3 \pm 4,4$ %) и аденокарцинома мейбомиевой железы ($9,1 \pm 8,7$ %).

Анализ частоты возникновения рецидивов с учетом выполненного ранее лечения показал, что наиболее часто рецидивы наблюдали после хирургического лечения ($35,5 \pm 3,7$ %), криодеструкции ($27,2 \pm 3,4$ %) и лучевой терапии ($27,8 \pm 3,4$ %) и реже — после комбинированного лечения ($1,8 \pm 1,0$ %). Однако данные показатели отражают лишь превалирование тех или иных методов лечения пациентов с ЗНКВ в различные промежутки времени. Это послужило основанием для анализа частоты рецидивов во взаимосвязи с основным видом лечения, применяющимся в онкоофтальмологическом центре. Динамическое наблюдение за 568 пациентами с базально-клеточным раком кожи век, прооперированными в период 2001–2009 гг. и ежегодно наблюдавшимися в последующем, показало, что рецидивы заболевания в данной когорте больных имели место в 60 случаях ($10,5 \pm 2,1$ %).

Результаты изучения кратности рецидивов ЗНКВ показали, что у $63,3 \pm 3,7$ % пациентов имел место 1 рецидив заболевания, у $25,4 \pm 3,4$ % — 2 рецидива, у $11,2 \pm 2,4$ % — 3 и более.

При изучении особенностей клинической картины в исследуемых группах с рецидивным и безрецидивным течением базально-клеточного рака кожи век не обнаружено статистически значимых различий по полу и возрасту, а также различий в частоте одно- и двустороннего поражения, стадийности и клинкоморфологическом варианте заболевания. Вместе с тем нами выявлено, что у больных с рецидивирующим течением достоверно чаще имели место распространенная форма поражения ($34,9$ % против $7,8$ %), первично-множественное поражение (в сочетании

Таблица 2. Сроки возникновения рецидива злокачественных новообразований кожи век

Срок	Число пациентов	Удельный вес, %
6 мес — 1 год	41	24,3 ± 3,3
До 2 лет	21	12,4 ± 2,5
До 3 лет	29	17,2 ± 2,9
До 4 лет	23	13,6 ± 2,6
До 5 лет	12	7,1 ± 2,0
5 лет и более	43	25,4 ± 3,4
<i>Всего</i>	<i>169</i>	<i>100</i>

с опухолями половой системы (рак молочной железы, рак шейки матки) и опухолями желудочно-кишечного тракта (рак желудка, рак толстой кишки) (9,5 % в группе с рецидивом против 4,1 % в группе без рецидива).

Анализ возможных закономерностей возникновения многократных рецидивов базально-клеточного рака (2 и более имели место у 59 из 159 (37,1 %)) показал, что у данных пациентов для лечения первичной опухоли чаще применяли криотерапию и лучевое лечение ($p < 0,05$). У больных с множественными рецидивами по сравнению с пациентами с единичным рецидивом достоверно чаще встречалась язвенная форма поражения (42,4 % против 29,6 %), первичная опухоль чаще распространялась на 2 и более анатомические зоны (35,6 % против 7,7 %).

Немаловажным является вопрос изучения сроков возникновения рецидивов заболевания. Анализ полученных данных представлен в табл. 2.

Как показывают наши исследования, у 74,6 % пациентов рецидивы возникают в течение первых 5 лет после проведенного лечения, почти у трети больных с базально-клеточным раком кожи век — спустя 5 лет, когда пациенты снимаются с диспансерного учета. Полученные результаты обосновывают необходимость совершенствования порядка диспансеризации данной группы пациентов.

Для обоснования изменения подходов к диспансерному наблюдению пациентов с базально-клеточным раком кожи век мы сочли целесообразным изучить особенности клинического течения ЗНКВ у пациентов с так называемыми ранними (в сроки до 5 лет) и поздними (в сроки более 5 лет) рецидивами. Сравнительный анализ позволил установить, что у пациентов с поздними рецидивами базально-клеточного рака кожи век первичная опухоль возникала в достоверно более ранние сроки ($55,95 \pm 1,67$ года), чаще

диагностировалась в стадиях T2N0M0 и T3—4N0M0, процесс носил распространенный характер. Достоверно чаще поздние рецидивы имели место у больных с первично-множественным характером поражения.

Обсуждение

Клинико-эпидемиологическое исследование рецидивирующего течения ЗНКВ проведено на основе анализа наблюдений за пациентами, находящимися на лечении в онкоофтальмологическом центре, созданном на базе Челябинского областного клинического онкологического диспансера в 1999 г. До организации специализированного центра больные проходили лечение у врачей различных специальностей — офтальмологов, хирургов, онкологов, радиологов, косметологов с применением различных методик: хирургических, лучевых, лазерных, а также криовоздействия. Создание центра способствовало изменению подходов к тактике лечения данных пациентов, а именно широкому внедрению хирургических вмешательств с одномоментным реконструктивно-восстановительным этапом и комбинированного (хирургического + лучевого) лечения. По нашим данным, именно этот факт обусловил значительное снижение частоты рецидивов (практически в 3 раза). Следует отметить, что принципиально изменилась взаимосвязь частоты возникновения рецидива с видом проведенного лечения: если по данным С.М. Абунамуса (2004 г.), анализирующего данную проблему, и по нашим результатам (2004 г.) рецидивы преимущественно возникали после лучевой (46 %) терапии и криовоздействия (33,8 %), то в настоящее время рецидивы после хирургического лечения имеют место в 10,5 % случаев. В значительной степени это определяется максимальной радикальностью лечения, которая обеспечивается биомикроскопическим контролем, что позволяет более детально визуализировать границы опухоли, тщательным гемостазом, одномоментным реконструктивно-восстановительным этапом и патогистологическим исследованием материала с обязательной маркировкой «подозрительных» на возможный продолженный рост границ новообразования [5, 6]. Не вызывает сомнения тот факт, что в современных условиях удаление опухолей век без использования микроскопа или других увеличительных приспособлений является неприемлемым. Одним из важных вопросов для хирурга является также определение границ иссечения опухоли — при этом важно помнить о различных клинических формах базально-клеточного рака: узловая, плоскостная (требующие границ отступа в области век не менее 3—5 мм), язвенные, склеродермоподобные (не менее 7—10 мм). Полученные нами данные о более высокой частоте рецидивов базально-клеточного рака кожи век при распространенной форме поражения, представленной преимущественно язвенной и склеродермоподобной формой,

определяют важность соблюдения принципов визуализации границ при хирургическом лечении первичных пациентов. Установленная более высокая частота рецидивов ЗНКВ при плоскоклеточном раке и аденокарциноме мейбомиевой железы определяют обязательную необходимость комбинированного лечения с включением лучевой терапии на пред- либо послеоперационном этапе.

В соответствии с приказом № 135 Минздрава России от 19.04.1999 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра» пациенты с базально-клеточным раком кожи век подлежат диспансерному наблюдению на протяжении 5 лет. Согласно нашим данным, у четверти пациентов рецидивы заболевания возникают спустя 5 и более лет. На основе выполненного нами сравнительного анализа рецидивирующего и безрецидивного течения базально-клеточного рака кожи век установлена группа риска па-

циентов с возможным рецидивом в отдаленные сроки наблюдения: распространенная форма поражения, первично-множественный характер течения процесса, стадия T2–4N0M0. Полученные результаты обосновывают целесообразность длительного (пожизненного) диспансерного наблюдения пациентов данной группы, и их следует учитывать при разработке программ индивидуальной реабилитации.

Заключение

Таким образом, проведенное нами клинико-эпидемиологическое исследование рецидивирующего течения ЗНКВ отражает актуальность данной проблемы и обуславливает необходимость совершенствования специализированной помощи данной группе больных с формированием компетентного подхода к диагностике, выбору тактики лечения и диспансерного наблюдения.

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

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: пособие для врачей. М.: Медицина, 2002. 424 с. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology: a handbook for physicians. Moscow: Meditsina, 2002. 424 p. (In Russ.)].
2. Крепышева М.В. Клинико-инструментальная диагностика, комбинированное лечение распространенных стадий злокачественных эпителиальных новообразований кожи век. Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2008. [Krepysheva M.V. Kliniko-instrumentalnaya diagnostika, combined treatment of advanced malignant epithelial tumors of the eyelid skin. Author's ... of thesis of candidate of medicine. Shchelyabinsk, 2008. (In Russ.)].
3. Абунамус С.М. Рецидивирующее течение базально-клеточного рака кожи век: клинико-морфологические особенности, лечение. Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2004. [Abunamus S.M. For recurrent basal cell carcinoma of the eyelids: clinical and morphological features, treatment. Shchelyabinsk, 2004. (In Russ.)].
4. Панова И.Е., Васильева С.А., Семенова Л.Е. Рецидивирующий базально-клеточный рак кожи век (особенности клинического течения, лечение). Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология 2006; 7(1):11–4. [Panova I.E., Vasil'eva S.A., Semenova L.E. Recurrent basal cell carcinoma of the eyelid skin (clinical features, treatment). Russkiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya = Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology 2006;7(1):11–4. (In Russ.)].
5. 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(6 Suppl 1):11–25.
6. Ding, J., Zhang Y., Li B. et al. Repair of fullthickness lower eyelid defect following surgical excision of malignant tumor using Hughes technique. Zhonghua Yan Ke Za Zhi 2014;50(8):579–83.

Вемурафениб в лечении больных меланомой с метастазами в головной мозг

Д.Р. Насхлеташвили¹, В.А. Горбунова¹, А.Х. Бекашев¹, Л.В. Демидов¹, Г.Ю. Харкевич¹, С.М. Банов²,
И.В. Самойленко¹, К.А. Барышников¹, К.В. Орлова¹, И.А. Утяшев¹, Н.Н. Петенко¹, И.Г. Маркина¹,
Е.А. Москвина¹, С.В. Медведев¹

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

²ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Контакты: Давид Романович Насхлеташвили nas-david@yandex.ru

Эффективность традиционной химиотерапии (темозоломид, фотемустин, ломустин) в монорежиме и ее комбинаций с лучевой терапией на весь головной мозг у больных меланомой с церебральными метастазами не превышает 7–10 %, без существенного влияния на общую выживаемость, которая составляет 2–4 мес. Таргетная терапия улучшила выживаемость больных диссеминированной меланомой с мутациями BRAF V600. У пациентов с метастазами в головной мозг таргетные препараты позволяют не только контролировать системный опухолевый процесс, но и достичь эффекта в лечении церебральных метастазов. Так, эффективность таргетной терапии препаратом вемурафениб у больных меланомой с мутациями BRAF V600 при метастатическом поражении головного мозга, по данным литературы, а также по результатам собственных исследований, достигает 18,0–44,5 % с медианой выживаемости больных от 5,3 до 8,0 мес. Представлены данные, свидетельствующие о том, что назначение вемурафениба больным меланомой с метастатическим поражением головного мозга обеспечивает контроль над болезнью у большинства пациентов и обладает существенным преимуществом по сравнению со стандартной химиотерапией и лучевой терапией на весь головной мозг. На основании данных этих исследований можно предложить проведение таргетной терапии вемурафенибом в качестве 1-й линии противоопухолевого лекарственного лечения больных меланомой с мутацией BRAF V600 и с метастатическим поражением головного мозга. Новые таргетные препараты показали обнадеживающие результаты в лечении метастазов в головной мозг, несмотря на наличие гематоэнцефалического барьера и эффлюкс-системы. За последние годы значительно улучшилось понимание биологии и механизмов метастатического поражения головного мозга, работы гематоэнцефалического барьера, проникновения противоопухолевых препаратов в центральную нервную систему. В будущем, с появлением новых мишеней, активно развивающаяся таргетная терапия будет играть все более возрастающую роль в лечении церебральных метастазов меланомы.

Ключевые слова: вемурафениб, меланома, метастатическое поражение головного мозга, таргетная терапия

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-30-34

Vemurafenib in treatment of melanoma with brain metastases

D.R. Naskhletashvili¹, V.A. Gorbunova¹, A.Kh. Bekyashev¹, L.V. Demidov¹, G.Yu. Kharkevich¹, S.M. Banov², I.V. Samoylenko¹,
K.A. Baryshnikov¹, K.V. Orlova¹, I.A. Utyashev¹, N.N. Petenko¹, I.G. Markina¹, E.A. Moskvina¹, S.V. Medvedev¹

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

²N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

The effectiveness of traditional chemotherapy (with temozolomide, fotemustine, lomustine) alone or in combination with whole brain radiotherapy in melanoma patients with cerebral metastases does not exceed 7–10 % with no significant impact on survival, which is around 2–4 months. Targeted therapy helped to improve survival of patients with disseminated melanoma and BRAF V600 mutations. The use of targeted drugs in patients with brain metastases allows to control the tumor process and to succeed in treatment of cerebral metastases. According to currently available research data and our own results, the effectiveness of targeted therapy with vemurafenib in melanoma patients positive for BRAF V600 mutations with brain metastases reaches 18.0–44.5 % with median survival of 5.3–8.0 months. Evidences suggest that the use of vemurafenib in melanoma patients with brain metastases ensure effective disease control in most of the cases and has a significant advantage comparing to conventional chemotherapy and whole brain radiotherapy. According to the results of these studies vemurafenib can be recommended as a 1st line targeted drug for treatment of melanoma patients with BRAF V600 mutations and brain metastases. Despite the existence of blood-brain barrier and efflux systems, new targeted drugs showed promising results in treatment of brain metastases. Over the last few years we have enhanced our understanding of brain metastasis mechanisms, principles of blood-brain barrier functioning, and ways of cancer drugs penetration into the central nervous system. Targeted therapy is constantly developing and will play an increasing role in treatment of melanoma cerebral metastases in the future with finding of new targets.

Key words: vemurafenib, melanoma, brain metastases, targeted therapy

В структуре метастатического поражения головного мозга 1-е место занимает рак легкого (48 %), далее следуют рак молочной железы (15 %) и меланома (9 %). Отмечается рост заболеваемости церебральными метастазами. При этом увеличение частоты клинически проявляемых метастазов в головной мозг связано как с совершенствованием методов диагностики, внедрением в клиническую практику рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и с увеличением продолжительности ремиссии и жизни больных при использовании более эффективных современных программ лечения [1, 2].

Меланома занимает 3-е место после рака легкого и молочной железы по частоте метастазирования в головной мозг. По данным разных авторов, церебральные метастазы определяются примерно у 20 % больных с меланомой при появлении первых отдаленных метастазов, в то время как частота их выявления в процессе лечения диссеминированного опухолевого процесса достигает 50–60 % [3]. Метастатическое поражение головного мозга является непосредственной причиной смерти 20–54 % больных диссеминированной меланомой [4]. До недавнего времени прогноз пациентов с диссеминированной меланомой, имеющих метастатическое поражение головного мозга, оставался крайне неблагоприятным с медианой продолжительности жизни, не превышающей 2–4 мес [4, 5].

Лучевая терапия (ЛТ) на весь головной мозг является общепринятым стандартом в лечении церебральных метастазов. Но эффективность ЛТ различна в зависимости от нозологической формы опухолевого заболевания и биологических характеристик опухоли. Так, если при раке молочной железы эффективность (частота полных и частичных регрессий метастазов в головной мозг) ЛТ на весь головной мозг при церебральных метастазах достигает 60 %, то при меланоме не превышает 10 %. При проведении ЛТ на весь головной мозг (без противоопухолевой лекарственной терапии) медиана выживаемости больных меланомой составляет 1,5–3,0 мес [6–8]. Роль каждого из используемых в настоящее время методов лечения метастатических опухолей головного мозга (хирургические вмешательства, ЛТ на весь головной мозг, стереотаксическая ЛТ/радиохirurgия, противоопухолевая лекарственная терапия) и оптимальную последовательность их применения еще предстоит оценить. При этом очевидно, что группа пациентов с церебральными метастазами меланомы требует мультидисциплинарного подхода для выбора оптимальной лечебной тактики в каждом конкретном случае. Тот факт, что метастатическое поражение головного мозга при меланоме редко бывает изолированным и в большинстве случаев сочетается с наличием висцеральных метастазов, делает противоопухолевую лекарственную терапию основным компонентом лечения.

Известно, что традиционная химиотерапия с использованием классических препаратов, таких как темозоломид, фотемустин, ломустин, обладающих способностью проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), не давала обнадеживающих результатов при меланоме с метастазами в головной мозг. Эффективность химиотерапии в монорежиме и в комбинации с ЛТ не превышала 7–10 %, без существенного влияния на общую выживаемость, которая не превышала 2–4 мес [9–12]. Среди возможных причин, объясняющих низкую эффективность лечения, приводятся: недостаточная степень проникновения через ГЭБ, активное выведение препарата с помощью эффлюкс-системы, химиорезистентность. Таким образом, актуальным является поиск новых, более эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов для лечения диссеминированной меланомы в целом и церебральных метастазов в частности.

В последние годы произошли существенные изменения в тактике лечения опухолевых заболеваний благодаря внедрению в клиническую практику таргетных препаратов, которые показали высокую эффективность в системном контроле опухолевого процесса. Так, при немелкоклеточном раке легкого применяют ингибиторы EGFR и ALK, при раке молочной железы – ингибиторы HER-2, при меланоме – ингибиторы BRAF и MEK. Однако при этом остаются не до конца решенными вопросы об эффективности противоопухолевой лекарственной терапии в лечении метастатического опухолевого процесса в головном мозге. Это связано с относительно небольшим количеством исследований с таргетными препаратами, в которые включаются пациенты с церебральными метастазами, так как метастатическое поражение головного мозга значительно ухудшает прогноз онкологического заболевания.

Чаще всего у больных меланомой выявляются мутации BRAF, SKYT и NRAS [13]. Наличие этих мутаций увеличивает риск метастатического поражения головного мозга у больных диссеминированной меланомой. В исследовании 2012 г. было отмечено повышение частоты возникновения церебральных метастазов меланомы у больных с мутациями BRAF и SKYT (24 и 23 % соответственно) по сравнению с подтипом меланомы без мутаций (12 %) [14]. Мутация BRAF является примерно у 50 % больных метастатической меланомой кожи и играет важную роль в пути MAPK (RAS–RAF–MEK–ERK).

Дабрафениб и вемурафениб – ингибиторы BRAF, эффективные в лечении больных метастатической меланомой с мутациями BRAF V600E или V600K. Результаты исследований ингибиторов BRAF, показавшие их высокую эффективность при метастатической меланоме и благоприятный профиль безопасности, позволили рассчитывать на преимущества этих препаратов

над стандартной химиотерапией и при церебральных метастазах. На сегодняшний день опубликованы данные нескольких исследований, подтверждающих эффективность вемурафениба при церебральных метастазах меланомы, имеющей активирующую мутацию BRAF V600.

Результаты мультицентрового исследования II фазы по оценке эффективности вемурафениба при метастазах меланомы в головной мозг были представлены R. Kefford и соавт. на 10-й Международной конференции Общества по изучению меланомы (Society for Melanoma Research) в 2013 г. [15]. В это исследование были включены 146 пациентов, имеющих метастатическое поражение головного мозга. Допускалось участие пациентов независимо от наличия или отсутствия неврологических симптомов заболевания, предшествующего системного или локального лечения. Эффективность вемурафениба при метастазах меланомы в головной мозг изучалась на 2 группах больных: 1-я группа включала 90 пациентов, не подвергавшихся ранее хирургическому или лучевому лечению по поводу метастатического поражения головного мозга, во 2-й группе локальное лечение проводилось (56 пациентов). Однако обязательным условием включения в исследование было прогрессирование заболевания в головном мозге. В обеих группах допускалась предшествующая системная терапия. Лечение вемурафенибом пациенты обеих групп получали по стандартной схеме: 960 мг внутрь 2 раза в день, постоянно. В обеих группах был достигнут примерно одинаковый эффект в головном мозге — 18 и 20 % соответственно. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 3,7 и 6,5 мес в 1-й группе и 4,0 и 6,4 мес во 2-й. Не было отмечено также существенных различий по частоте и степени выраженности основных побочных эффектов. К наиболее частым нежелательным явлениям, выявленным более чем у 20 % больных, отнесены: кожная сыпь, артралгия, гиперкератоз, увеличение интервала QT, слабость, тошнота, повышенная фоточувствительность кожи. Плоскоклеточный рак кожи зарегистрирован у 11 % больных. Авторами заключено, что вемурафениб проявляет клинически значимую активность при метастазах меланомы в головной мозг, причем эффективность и переносимость лечения не зависят от ранее проведенной локальной терапии.

В 2014 г. R. Dummer и соавт. [16] опубликовали результаты применения вемурафениба у 24 пациентов, имеющих симптомные метастазы меланомы в головной мозг, не подлежащие хирургическому удалению. Основной задачей исследования было изучение безопасности и переносимости лечения у этой крайне тяжелой категории пациентов. Оценивались также частота объективного ответа, его длительность, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Все больные

на момент включения в исследование кроме метастазов в головном мозге имели экстракраниальное поражение, получали предшествующую терапию по поводу церебральных метастазов (хирургическое лечение и/или ЛТ) и кортикостероиды, и более половины (58 %) пациентов нуждались для обезболивания в наркотических анальгетиках. Первые результаты исследования показали, что профиль безопасности вемурафениба у пациентов с симптомными метастазами меланомы в головной мозг не отличается от ранее описанного для пациентов без метастатического поражения головного мозга. Случаи плоскоклеточной карциномы кожи выявлены у 17 % больных. Степень выраженности остальных нежелательных явлений (артралгии, диарея, кожная сыпь, головокружение и др.) не превышала II по критериям STCAE. Полученные данные показывают, что вемурафениб может использоваться в этой тяжелой группе больных без риска возникновения дополнительных осложнений. При оценке эффекта у 7 из 19 пациентов с измеряемыми церебральными метастазами отмечена регрессия опухоли более чем на 30 % и у 3 пациентов была достигнута частичная регрессия. Контроль над заболеванием был достигнут у большинства (80 %) больных. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 3,9 и 5,3 мес соответственно.

Опыт использования вемурафениба у 283 больных с метастазами меланомы в головной мозг был представлен G. Gibney и соавт. [17] на конференции ASCO в 2014 г. Пациенты, включенные в этот анализ, получали вемурафениб вне рамок клинических исследований, поэтому представляют реальную популяцию больных, с которой встречаются онкологи в своей практике. По поводу церебральных метастазов 109 (38,5 %) пациентов ранее уже получали локальное лечение, 23 (8,1 %) — системное лечение. Таким образом, 82 % больных получали вемурафениб в качестве 1-й линии терапии после выявления у них метастатического поражения головного мозга. Частота объективного ответа со стороны интракраниальных и экстракраниальных метастазов составила 48,1 и 45,6 % соответственно, причем полные ответы были достигнуты у 14,1 и 11,3 % больных соответственно. На момент анализа данных медиана общей выживаемости не была достигнута, а 6-месячная общая выживаемость составила 85,6 %. Проведенный авторами анализ показал, что неблагоприятными статистически значимыми прогностическими факторами для пациентов с метастатическим поражением головного мозга, повышающими риск смерти, являются: прогрессирование экстракраниальных метастазов, 5 и более метастазов в головной мозг, 2 и более локализации экстракраниальных метастазов до начала лечения вемурафенибом.

Самый большой на сегодняшний день опыт использования вемурафениба при метастазах меланомы в головной мозг получен в ходе проведения междуна-

родной программы расширенного доступа, в которой участвовали 3226 пациентов с метастатической меланомой из 44 стран мира [18]. Основной задачей программы была оценка безопасности лечения у широкого круга пациентов из реальной клинической практики. Критерии отбора не ограничивали включение пациентов с такими факторами неблагоприятного прогноза, как метастазы в головной мозг, высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), низкий соматический статус (ECOG $\geq$ 2), возраст старше 75 лет. Эффект лечения был оценен у 2708 пациентов, в том числе у 646 с церебральными метастазами меланомы. У 1 % больных была достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге, у 23 % — частичная регрессия, у 58 % — стабилизация [7]. Было показано, что пациенты с факторами неблагоприятного прогноза, в том числе с метастатическим поражением головного мозга, имеют возможность достижения контроля над заболеванием (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация процесса), не уступающую прогностически более благоприятной популяции. Важно отметить, что наличие у пациентов метастатического поражения головного мозга и повышенного уровня ЛДГ, по данным этого исследования, не сопровождалось ухудшением переносимости лечения и увеличением частоты нежелательных явлений.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина в настоящее время также проводится исследование по изучению ингибитора BRAF вемурафениба у больных меланомой с мутацией BRAF V600 и с метастатическим поражением головного мозга. Таргетную терапию препаратом вемурафениб получили 25 пациентов с диссеминированной меланомой с метастазами в головной мозг, в том числе 7 пациентов, у которых вемурафениб применялся в комбинации с локальной терапией церебральных метастазов (ЛТ на весь головной мозг или стереотаксическая радиохирургия (СРХ)).

Эффект лечения вемурафенибом в самостоятельном варианте оценен у 18 пациентов с церебральными метастазами меланомы. У всех 18 больных (100 %) выявлялись также метастазы в другие органы. В 1 (5,6 %) случае была достигнута полная регрессия церебральных метастазов, в 7 (38,9 %) — частичная регрессия, в 9 (50,0 %) — стабилизация процесса. При оценке эффекта лечения метастазов в другие органы зарегистрировано 12 (66,6 %) частичных регрессий и 6 (33,4 %) стабилизаций. Медиана времени до прогрессирования болезни составила 6,0 мес. Медиана общей выживаемости составила 8,0 мес.

У 7 пациентов с меланомой с метастазами в головной мозг вемурафениб сочетался с локальным воздействием на церебральные метастазы: ЛТ на весь головной мозг — у 4 больных, СРХ — у 3. Достигнуты 1 полная регрессия церебральных метастазов (в подгруппе вемурафениб + СРХ), 3 частичные регрессии

(2 — в подгруппе вемурафениб + ЛТ на весь головной мозг; 1 — в подгруппе вемурафениб + СРХ), 2 стабилизации (1 — в подгруппе вемурафениб + ЛТ на весь головной мозг; 1 — в подгруппе вемурафениб + СРХ). У 6 из 7 пациентов определялись также метастазы в другие органы. При оценке эффекта лечения экстрацеребральных очагов зарегистрированы 3 частичные регрессии и 2 стабилизации. Время до прогрессирования болезни варьировало в диапазоне от 3 до 11 мес, а выживаемость пациентов — от 6 до 18 мес.

Предварительные результаты исследования в РОНЦ им. Н.Н. Блохина показали высокую эффективность вемурафениба как в лечении церебральных метастазов меланомы, так и в системном контроле заболевания в целом. Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы с метастатическим поражением головного мозга, в том числе и в сочетании с локальной терапией церебральных метастазов.

Заключение

Таргетная терапия улучшила выживаемость больных диссеминированной меланомой с мутациями BRAF V600. У пациентов с метастазами в головной мозг таргетные препараты позволяют не только контролировать системный опухолевый процесс, но и достичь эффекта в лечении церебральных метастазов. Так, эффективность таргетной терапии вемурафенибом у больных меланомой с мутациями BRAF V600 при метастатическом поражении головного мозга, по данным литературы, а также по результатам собственных исследований, достигает 18,0–44,5 %, с медианой выживаемости больных от 5,3 до 8,0 мес. Представлены данные, свидетельствующие о том, что назначение вемурафениба при метастатическом поражении головного мозга обеспечивает контроль над болезнью у большинства больных и обладает существенным преимуществом по сравнению со стандартной химиотерапией и ЛТ на весь головной мозг. На основании данных этих исследований можно предложить проведение таргетной терапии вемурафенибом в качестве 1-й линии противоопухолевого лекарственного лечения больных меланомой с мутацией BRAF V600 и метастатическим поражением головного мозга. Новые таргетные препараты показали обнадеживающие результаты в лечении церебральных метастазов, несмотря на наличие ГЭБ и эфлюкс-системы. За последние годы значительно улучшилось понимание биологии и механизмов метастатического поражения головного мозга, работы ГЭБ, проникновения противоопухолевых препаратов в центральную нервную систему. В будущем, с появлением новых мишеней, активно развивающаяся таргетная терапия будет играть все более возрастающую роль в лечении церебральных метастазов [19, 20].

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

1. Schouten L.J., Rutten J., Huveneers H.A. et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698–705.
2. Tabouret E., Chinot O., Metellus P. et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res* 2012;32(11):4655–62.
3. Fife K., Colman M., Stevens G. et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004;22:1293–300.
4. Davies M., Liu P., McIntyre S. et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117(8):1687–96.
DOI: 10.1002/cncr.25634.
5. Eigentler T., Figl A., Krex D. et al. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2011;117(8):1697–703.
DOI: 10.1002/cncr.25631.
6. Bezjak A., Adam J., Barton R. et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer* 2002;38(4):487–96.
7. Khuntia D., Brown P., Li J., Mehta M.P. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006;24(8):1295–304.
8. Tsao M.N., Lloyd N., Wong R. et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD003869.
9. Agarwala S., Kirkwood J., Gore M. et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2101–7.
10. Atkins M., Sosman J., Agarwala S. et al. Temozolomide, thalidomide and whole brain radiation therapy for patients with brain metastases from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study. *Cancer* 2008;113(8):2139–45.
DOI: 10.1002/cncr.23805.
11. Margolin K., Atkins B., Thompson A. et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:214–8.
12. Mornex F., Thomas L., Mohr P. et al. A prospective randomized multicenter phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003;13(1): 97–103.
13. Long G.V., Margolin K.A. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma: the emerging role of systemic therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013;393–8.
DOI: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.393.
14. Jakob J.A., Bassett R.L. Jr, Ng C.S. et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012;118(16):4014–23.
DOI: 10.1002/cncr.26724.
15. Kefford R., Malo M., Arance A. et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open label, single arm, phase 2, multicenter study. Paper presented at: 2013 Society for Melanoma Research Congress; November 17–20, 2013. Philadelphia, PA.
16. Dummer R., Goldinger S., Turtshietal C. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014;50(3):611–21.
DOI: 10.1016/j.ejca.2013.11.002.
17. Gibney G., Marynchenko M., Ayas C. et al. Treatment patterns and outcome in BRAF V600E mutant melanoma patients with brain metastases receiving vemurafenib in the real world setting. In: 2014 ASCO Annual Meeting.
18. Larkin J., DelVecchio M., Ascierto P. et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* 2014;15(4):436–44.
DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70051-8.
19. Berghoff A.S., Preusser M. The future of targeted therapies for brain metastases. *Future Oncol* 2015;11(16):2315–27.
DOI: 10.2217/fon.15.127
20. Venur V.A., Ahluwalia M.S. Targeted Therapy in Brain Metastases: Ready for Primetime? ASCO EDUCATIONAL BOOK. 2016.

Эпигенетические механизмы регуляции генной экспрессии в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи: терапевтические перспективы

Р.Б. Самсонов¹⁻³, З.А. Раджабова¹, Ю.В. Чебуркин^{1,2}, В.А. Клюге¹, Е.В. Ткаченко¹, А.В. Малек^{1,2}

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ООО «Онко-система»; Россия, 194356 Санкт-Петербург, ул. Хошимина, 11/1;

³ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;

Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Роман Борисович Самсонов Rom_207@mail.ru

Опухоли головы и шеи (ОГШ) — онкологические заболевания носа, ротовой полости, гортани, глотки, шейного отдела пищевода, околоносовых пазух и слюнных желез, которые в большинстве случаев представляют собой плоскоклеточный рак. Несмотря на то что в большинстве случаев новообразования в области головы и шеи доступны визуальному осмотру, 60–70 % больных поступают на лечение с III–IV стадиями заболевания. Оптимизация диагностических алгоритмов и широкое внедрение методов аппаратной диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, волоконная эндоскопия), к сожалению, не приводят к заметному улучшению ситуации. Динамика показателей заболеваемости и смертности от данной патологии в России (рост как абсолютных, так и относительных показателей заболеваемости и смертности за последние 10–12 лет) наглядно демонстрирует его социальную значимость. С учетом эпидемиологических данных очевидна актуальность фундаментальных исследований патогенеза ОГШ и разработка новых патогенетических методов терапии. Наряду с важностью изучения типичных для ОГШ генетических аномалий практическое значение имеют исследования нарушений эпигенетической регуляции работы генома опухолевых клеток.

Целью обзора явился анализ взаимосвязи между различными механизмами эпигенетической регуляции экспрессионной активности генома и оценка этой взаимосвязи в контексте биологии плоскоклеточных эпителиальных ОГШ. С учетом перспектив разработки новых методов терапии важно понимание комплексного характера системы эпигенетического контроля генной экспрессии, так как оно позволяет создавать и реализовывать оптимальные методы медикаментозной коррекции. Например, противоопухолевый эффект масляной кислоты теоретически мог бы быть модифицирован или усилен с помощью ингибиторов мР-17-92a или «мимиков» мР-31. При этом возможность использования одного из применяемых препаратов местно, а другого системно определяет вероятность достижения максимального терапевтического эффекта в ткани опухоли. Основной задачей авторов этого обзора было представление читателям механизмов действия, перспектив разработки и возможностей применения методов эпигенетической терапии ОГШ, которые могут быть предложены клиницистам в обозримом будущем.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, микроРНК, плоскоклеточный рак, эпигенетика, противоопухолевая терапия, ингибиторы деацетилаз гистонов

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-35-44

Epigenetic regulation of gene expression in head and neck squamous cell carcinoma: therapeutic perspectives

R.B. Samsonov¹⁻³, Z.A. Radzhabova¹, Yu.V. Cheburkin^{1,2}, V.A. Klyuge¹, E.V. Tkachenko¹, A.V. Malek^{1,2}

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;

68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²“Onco-system” Ltd; 11/1 Hoshimina St., Saint Petersburg 194356, Russia;

³Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia;

70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Head and neck tumors (HNT) include cancers of nasal cavity, oral cavity, larynx, pharynx, cervical esophagus, paranasal sinuses, and salivary glands; in most of the cases HNT are presented by squamous cell carcinoma. Despite the fact that tumors of head and neck are generally available for visual inspection, about 60–70 % of the patients are diagnosed with it at advanced (III or IV) stages of the disease. Unfortunately, optimization of diagnostic algorithms and wide implementation of instrumental diagnostics (ultrasound examination, computed tomography, fiber endoscopy) do not improve the situation. Current trends in HNT incidence and mortality in Russia (increasing of both absolute and relative figures of incidence and mortality over the last 10–12 years) clearly demonstrate its social importance. Available epidemiological data suggests the obvious need for fundamental studies devoted to HNT pathogenesis as well as for development of novel meth-

ods of pathogenetic therapy. Along with the importance of investigation of typical for HNT genetic abnormalities, we should also stress studying of epigenetic regulation disorders in tumor cells because of its particular practical value.

This review is aimed to analyze the relationship between different mechanisms of epigenetic regulation of gene expression, and to evaluate this relationship in squamous cell HNT. In terms of new therapy methods development it is important to understand the complex nature of epigenetic control of gene expression as soon as it allows to create and implement optimal methods of chemotherapy. For instance, the antitumor effect of butyric acid could be theoretically modified or enhanced by the inhibitors of miR-17-92a or miR-31 mimics. In this case one of the drugs can be administrated locally, and the other one — systemically, this possibility can help to reach maximum therapeutic effect in the tumor tissue. The main aim of this review was to present mechanisms, development prospects and application possibilities of HNT epigenetic therapy, which can be soon offered to clinicians.

Key words: head and neck tumors, microRNAs, squamous cell carcinoma, epigenetics, antitumor therapy, histone deacetylase inhibitors

Введение

Онкологические заболевания носа, ротовой полости, гортани, глотки, шейного отдела пищевода, околоносовых пазух и слюнных желез, составляющие около 20 % в общей структуре онкологической заболеваемости, традиционно определяются термином «опухоли головы и шеи» (ОГШ) [1, 2]. Большинство злокачественных новообразований головы и шеи представлены плоскоклеточным раком. Аденокарциномы встречаются реже и могут развиваться из эпителия слюнных желез, щитовидной железы и придатков кожи. Неэпителиальные новообразования составляют около 18 % от общего количества опухолей данной локализации [2].

Давно установлено наличие причинно-следственной связи между развитием ОГШ и такими факторами, как курение, злоупотребление алкоголем, регулярное употребление слишком горячей пищи и плохая гигиена полости рта. Исследования последних лет указывают на значимую роль онкогенных ДНК-содержащих вирусов (вирус папилломы человека, вирус Эпштейна—Барр, вирус простого герпеса) в этиологии ОГШ [3, 4]. Несмотря на то что в большинстве случаев новообразования в области головы и шеи доступны визуальному осмотру, 60–70 % больных поступают на лечение с III–IV стадиями заболевания. К сожалению, оптимизация диагностических алгоритмов и широкое внедрение методов аппаратной диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, волоконная эндоскопия) не приводят к заметному улучшению ситуации.

Выбор тактики лечения ОГШ определяется такими параметрами, как локализация, распространенность первичной опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов, онкологический анамнез и соматический статус пациента [5]. Основным методом лечения ОГШ до настоящего времени остается хирургический. Применение неoadъювантной химиотерапии при местно-распространенном процессе позволяет увеличить показатели выживаемости, число органосохраняющих операций и в некоторых случаях перевести первично нерезектабельные опухоли в резектабельное состояние [6, 7]. В лечении ОГШ главным образом применяют препараты платины, фторпиримидины и таксаны.

Лучевую терапию используют в отношении местно-распространенных форм плоскоклеточного рака головы и шеи как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме в сочетании с цитостатиками или таргетными препаратами или в монорежиме [8].

Социальная актуальность данной патологии в нашей стране наглядно отражается динамикой показателей заболеваемости и смертности. Так, распространенность опухолей полости рта возросла с 4,53 до 5,77 случая на 100 тыс. населения за период с 2004 до 2014 г. (прирост 30,09 %). Аналогичные показатели за тот же период наблюдения для опухолей глотки составили 2,86 и 3,44 случая на 100 тыс. населения (прирост 19,46 %). Наблюдался также рост как абсолютных (с 7044 до 7646), так и относительных (с 6,02 до 6,57 на 100 тыс.) показателей смертности, подсчитанных суммарно для опухолей губы, полости рта и глотки [9]. С учетом эпидемиологических данных очевидна актуальность фундаментальных исследований патогенеза ОГШ и разработка новых патогенетических методов терапии. Наряду с важностью изучения типичных для ОГШ генетических аномалий практическое значение имеют исследования нарушений эпигенетической регуляции работы генома опухолевых клеток.

Механизмы и значимость эпигенетических нарушений в процессе развития плоскоклеточного рака головы и шеи

Эпигенетическими называются механизмы обратимого изменения работы генома, не затрагивающие нуклеотидную последовательность ДНК. К числу известных эпигенетических механизмов относят: метилирование ДНК, посттрансляционную модификацию ядерных белков (гистонов) и посттранскрипционную регуляцию стабильности матричных РНК (мРНК) [10]. Нарушение нормальной работы эпигенетических механизмов контроля транскрипционной активности генома играет значимую роль в процессе неопластической трансформации [11]. Детально исследовано участие эпигенетических факторов в регуляции различных клеточных процессов, включая пролиферацию, репарацию «фоновых» повреждений геномной ДНК, апоптоз и межклеточное взаимодействие. Эти механизмы

имеют место и отличаются рядом особенностей в процессе развития ОГШ [12, 13].

Метилирование — обратимая химическая модификация структуры ДНК путем присоединения метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида. Метилирование ДНК является одним из основных механизмов контроля экспрессии генов: изменение структуры цитозина влияет на эффективность связывания транскрипционных факторов с регуляторными участками ДНК. В процессе неопластической трансформации часто наблюдается гиперметилирование цитозина в составе определенных локусов и феномен так называемого глобального гипометилирования, или равномерного снижения степени метилирования всего генома. Так, локальное гиперметилирование может сопровождаться угнетением активности генов тумор-супрессоров и геномной нестабильностью, а глобальное снижение степени метилирования геномной ДНК сопутствует патологической активации онкогенов и накоплению хромосомных aberrаций. Оба варианта нарушений наблюдаются в клетках ОГШ, причем имеют специфические для данной нозологической формы характер и динамику [14, 15].

Гистоны — это семейство ядерных белков с большой долей положительно заряженных аминокислот. Положительный заряд определяет способность гистонов связывать отрицательно заряженную ДНК вне зависимости от ее нуклеотидной последовательности. Основной функцией гистонов является пространственная организация геномной ДНК. Структура и, соответственно, функциональная активность гистонов регулируются путем их посттрансляционной модификации, например ацетилированием, метилированием, фосфорилированием, убиквитинированием, рибозилированием определенных аминокислотных остатков. Среди различных вариантов посттрансляционной модификации гистонов наиболее полно изучена обратимая реакция ацетилирования/деацетилирования. Динамическое равновесие между исходной и модифицированной формами белков-гистонов определяется соотношением активности ядерных ферментов: ацетилаз и деацетилаз. Избыточная активность деацетилаз (HDAC, histone deacetylase), катализирующих удаление ацетильной группы ε-N-ацетил-лизина, рассматривается как один из ключевых факторов канцерогенеза [16]. Особенности профиля ацетилирования и триметилирования гистонов коррелируют с клиническими признаками агрессивности ОГШ (размер опухоли, вовлеченность лимфатических узлов, периневральная инвазия), что свидетельствует о значимой патогенетической роли фактора посттрансляционной модификации гистонов [17].

Феномен посттранскрипционной регуляции генной экспрессии короткими регуляторными молекулами РНК (микроРНК) активно исследуется в течение последних

лет. МикроРНК представляют собой короткие одноцепочечные молекулы РНК, комплементарное взаимодействие которых с молекулами информационных РНК (или мессенджерных РНК, mRNA) блокирует синтез соответствующих протеинов. Молекула микроРНК определяет специфичность и инициирует процесс ферментативной деградации информационной РНК, который осуществляется многокомпонентным протеиновым комплексом (RISC, RNA-induced silencing complex). К настоящему времени описано около 2800–2900 различных молекул микроРНК [18], которые суммарно регулируют экспрессию более 60 % генов, кодирующих белки [19]. Сами микроРНК кодируются соответствующими генами [20]. Изменения профиля экспрессии микроРНК в клетке имеют характерные особенности при различных физиологических и патологических состояниях, включая процесс неопластической трансформации [21]. Попытки выявить специфические изменения профиля микроРНК, сопровождающие развитие ОГШ, были предприняты десятками исследовательских групп [22]. Результаты этих исследований могут найти практическое применение в ранней или дифференциальной диагностике, прогнозировании течения, персонализации режимов радио- и химиотерапии ОГШ [22, 23].

Суммарный вклад эпигенетических нарушений в процесс неопластической трансформации клетки и последующей прогрессии онкологического заболевания многими авторами расценивается как более значимый, чем собственно генетические аномалии [24, 25].

Взаимосвязь между различными механизмами эпигенетической регуляции генной экспрессии

На первый взгляд обсуждаемые механизмы регуляции генной экспрессии имеют мало общего и объединяются термином «эпигенетика» по формальному признаку сохранности последовательности генетического кода. Метилирование пиримидиновых оснований в составе геномной ДНК, модификация гистонов и микроРНК-зависимая инактивация трансляции разделены пространственно и опосредуются различными молекулярными механизмами. Тем не менее идея функциональной взаимосвязи между этими процессами была высказана давно [26]. Р.А. Jones, один из авторов этого предположения, доказал взаимозависимый характер дизрегуляции эпигенетических механизмов контроля генной экспрессии в процессе неопластической трансформации [27] и стал основателем нового лечебного направления — эпигенетической терапии онкологических заболеваний [28, 29]. Принимая во внимание обратимость и принципиальную регулируемость эпигенетических событий, этот новый метод противоопухолевой терапии оценивается как один из наиболее перспективных.

Банальный механизм функциональной взаимосвязи между процессом метилирования остатков цитозина

в составе так называемых CpG-островков и модификацией гистонов можно предположить исходя из молекулярных механизмов каждого из двух феноменов. Так, с одной стороны, синтез генов, кодирующих белки-ферменты, модифицирующие гистоны, может быть ингибирован путем гиперметилирования соответствующих промоторных областей. С другой — экспрессия фермента ДНК-метилтрансферазы зависит от состояния хроматина, регулируемого гистонами [30]. Но в дополнение к каноническим механизмам взаимозависимой регуляции были описаны некоторые примеры непосредственной функциональной связи. Так, например, белок, связывающий метилированные участки CpG-островков, MeCP2 (methyl-CpG-binding protein) и белок, ингибирующий экспрессию генов, препятствуя «посадке» факторов транскрипции, оказались непосредственно вовлечены в процесс модификации гистонов: деацетилирование [31] и метилирование [32]. Другой фермент, участвующий в метилировании ДНК, — Dnmt1 (methyltransferase) — также оказался вовлеченным в процесс деацетилирования гистонов [33]. Эти данные указывают на то, что активность ряда ядерных ферментов может параллельно играть роль как в метилировании CpG-островков, так и в модификации гистонов и определять возможность параллельных и взаимосвязанных эпигенетических событий.

Связь между до- и послетранскрипционными механизмами регуляции генной экспрессии может быть опосредована влиянием микроРНК на стабильность мРНК, кодирующих белки-модификаторы CpG-островков и гистонов, и *vice versa* путем эпигенетической репрессии генов, кодирующих микроРНК [34]. В ряде работ с использованием моделей клеток растений был исследован механизм регуляции и «фокусирования» активности процесса метилирования ДНК с помощью молекул микроРНК [35, 36]. Другим примером взаимодействия двух механизмов эпигенетической регуляции (метилирования промоторного региона ДНК и микроРНК-зависимой блокады трансляции) является угнетение экспрессии Е-кадгерина в процессе развития ОГШ [37].

В ряде исследований было показано участие микроРНК в регуляции экспрессии белков группы поликомб (polycomb). Это семейство эпигенетических регуляторов 3D-архитектуры хроматина, функциональная активность которых особенно значима в процессе клеточной дифференцировки [38]. Белки этого семейства функционируют в составе 2 репрессорных комплексов: polycomb repressor complex 1 (PRC1) и polycomb repressor complex 2 (PRC2). Известно, что многие компоненты этих белковых комплексов регулируются на посттранскрипционном уровне с помощью микроРНК [39]. Так, например, экспрессия белка EZH2 — каталитического компонента комплекса PRC2 — активируется в клетках различных опухолей, включая ОГШ

[40]. В нормальных условиях синтез этой молекулы контролируется на посттранскрипционном уровне рядом микроРНК (miR-26a, miR-101, miR-205, miR-630), уровень экспрессии и функциональная активность которых снижаются в ходе трансформации [40–42]. Компонент другого репрессорного комплекса — PRC1, протоонкоген Bmi-1, контролирует статус ряда генов, вовлеченных в поддержание популяции стволовых клеток в различных тканях [43]. Активация экспрессии этого белка характерна для многих онкологических заболеваний, включая рак мочевого пузыря, предстательной железы, яичников, молочной железы и ОГШ [44]. В недавних исследованиях было показано, что экспрессия Bmi-1 контролируется miR-128 [45] и miR-203 [46], и искажение этого регуляторного механизма имеет значение в развитии плоскоклеточных злокачественных новообразований пищевода, головы и шеи.

Участие микроРНК в регуляции экспрессии HDAC было описано в контексте различных онкологических заболеваний [47]. В ряде работ было показано, что в клетках ОГШ уровень ацетилирования белков-гистонов существенно ниже по сравнению с клетками нормального эпителия, что свидетельствует о патологически высокой активности ферментов деацетилаз [48]. Этот феномен формируется разными регуляторными механизмами, включая регуляторный аппарат микроРНК. Например, патологическая взаимосвязь между ферментами HDAC и miR-31, а также роль этой молекулы в канцерогенезе ОГШ исследовались рядом авторов [49, 50].

Принято считать, что микроРНК контролируют синтез около 60 % белков [19]. Эта оценка является результатом статистического расчета возможных регионов взаимодействия молекул мРНК и микроРНК (*in silico*), без учета регуляторных эффектов микроРНК, опосредованных эпигенетическими факторами. С учетом механизмов, описанных выше, роль микроРНК-системы контроля работы генома представляется существенно более комплексной.

Эпигенетический контроль профиля экспрессии микроРНК в клетках опухолей головы и шеи

Работа систем до- и послетранскрипционного эпигенетического контроля является взаимозависимой. В свете исследований последних лет [26, 51–53] метилирование ДНК и модификация гистонов представляются важными, если не основными механизмами контроля экспрессии клеточных микроРНК. Для ряда молекул (let-7a, miR-9, miR-34a, miR-124, miR-137, miR-148 и miR-203), вовлеченных в карциногенез ОГШ, механизмы такой регуляции исследованы достаточно полно.

Например, miR-9 экспрессируется из трех геномных локусов: miR-9-1, miR-9-2 и miR-9-3, которые связаны с CpG-островками. Гиперметилирование этих

островков наблюдается при различных злокачественных процессах, в том числе ОГШ [54–57]. Причем эти изменения могут выявляться на ранних стадиях развития опухоли. Например, при раке молочной железы locus *miR-9-1* сильно метилирован не только при инвазивной протоковой карциноме, но и при протоковой карциноме *in situ* [57]. Эти данные позволяют предположить, что эпигенетическое выключение локусов *miR-9* является ранним канцерогенным событием. Кроме того, метилирование локусов *miR-9* коррелирует с метастатическим статусом онкологических заболеваний [56]. Гены, ответственные за метастазирование, на которые направлено действие зрелых *miR-9*, пока не определены, однако недавнее исследование показало, что мишенью зрелой *miR-9* является ядерный фактор каппа В (NF-κB), играющий важную роль в процессе иммортализации клеток слизистой оболочки носа и глотки [58].

Уровень *miR-34* является результатом экспрессии трех отдельных генов *miR-34: miR-34a, miR-34b* и *miR-34c*. Промоторные области этих локусов содержат сайты связывания белка p53 и регулируются с его помощью. Скорее всего, именно с этим связана экспрессия зрелой *miR-34a*, вызванная повреждением ДНК и активацией p53, который контролирует клеточный цикл, индуцирует апоптоз и подавляет образование опухоли [59, 60]. «Родительский» ген *miR-34a (FLJ41150)* связан с CpG-островком в сайте инициации транскрипции, который часто метилирован в различных злокачественных опухолях [61]. Эпигенетические механизмы, лежащие в основе регуляции транскрипции *miR-34b/c*, были подробно описаны Toyota и соавт. [62]. «Родительский» ген *miR-34b/c (BC021736)* содержит CpG-островок на границе 1-го интрона и 2-го экзона. Метилирование этого островка является одним из механизмов эпигенетического подавления экспрессии *miR-34* [63], которое повышает инвазивный потенциал клеток плоскоклеточного рака языка [64].

Различные исследования показали, что зрелая *miR-124* играет ключевую роль в нейрогенезе и является наиболее представленной микроРНК в мозге взрослого человека [65]. Эпигенетическое выключение 3 локусов *miR-124 (miR-124-1/2/3)* наблюдается не только в опухолях головного мозга, но и при различных других типах рака, таких как рак толстой кишки (75 % случаев), молочной железы (32–50 %), легких (48 %), лейкозе (36 %) и лимфоме (41 %). В контексте ОГШ рядом авторов был описан антипролиферативный эффект *miR-124* [66, 67], что указывает на возможность аналогичного феномена угнетения синтеза этой молекулы в процессе развития плоскоклеточного рака.

miR-137 регулирует процессы эмбриональной и терминальной дифференциации клеток, так же как и *miR-124*. В эксперименте *in vitro* наблюдалась активация

экспрессии *miR-137* нормальными кератиноцитами в процессе репликативного старения [68]. Причем авторами данной работы была проведена функциональная оценка наблюдаемого феномена: эктопическая гиперэкспрессия *miR-137* индуцировала «старение» культуры активно делящихся кератиноцитов. Участок геномной ДНК, кодирующей *miR-137*, непосредственно перекрыт CpG-островком, который специфически гиперметилирован в ткани опухолей различной локализации [55, 69]. Сравнительный анализ степени метилирования промоторного региона *miR-137* в клетках нормального эпителия слизистой оболочки рта, очагах красного плоского лишая и плоскоклеточной карциномы полости рта выявил закономерное увеличение доли метилированных оснований (цитозина): 0; 35,0 и 58,3 % соответственно [70]. Эти результаты указывают на связь между феноменом гиперметилирования ДНК, кодирующей *miR-124*, снижением уровня экспрессии этой молекулы и иммортализацией клеток. Ключевая регуляторная роль метилирования гена *miR-137*, так же как функциональный эффект реактивации экспрессии в клетках плоскоклеточной карциномы полости рта (арест клеточного цикла в фазе G1 и апоптоз), были продемонстрированы в другом исследовании [71]. Как и в случае *miR-124*, клинические наблюдения и экспериментальные данные указывают на терапевтический потенциал молекулы *miR-137*.

A. Lujambio и соавт. провели скрининг опухолевых микроРНК, связанных с метастазированием, которые инактивируются эпигенетически и выделили среди них *miR-148* [56]. Авторы описали корреляцию степени метилирования геномной ДНК, кодирующей *miR-148*, с метастатическим потенциалом опухолей различных локализаций. В модели *in vivo* авторами было показано, что стабильная экзогенная экспрессия *miR-148* в опухолевых клетках снижает их способность к локальной инвазии и формированию отдаленных метастазов [56]. Кроме того, несколько изоформ ДНК-метилтрансферазы 3b являются мишенями *miR-148*, что указывает на возможность формирования «регуляторных петель» и участие *miR-148* в контроле уровня метилирования геномной ДНК. В недавнем исследовании была показана прогностическая значимость оценки уровня экспрессии этой молекулы в контексте плоскоклеточного рака пищевода [72].

Семейство *miR-200* состоит из *miR-141, miR-200a/b/c* и *miR-429*, которые образуются из сходных по последовательности геномных локусов, расположенных в непосредственной близости друг от друга. В ряде исследований было установлено, что семейство *miR-200* участвует в эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП). ЭМП проявляется в раковых клетках в виде феномена, при котором опухолевые клетки приобретают фенотипические особенности мезенхимальных клеток (веретенообразная морфология, ак-

тивированная клеточная подвижность и инвазивность). U. Wellner и соавт. показали, что один из активаторов ЭМП, транскрипционный фактор ZEB1 (Zinc finger E-box-binding homeobox 1), подавляет экспрессию miR-200с и в то же время является мишенью супрессивного действия этой молекулы. Этот факт позволяет предположить, что miR-200с и ZEB1 формируют «негативную регуляторную петлю», которая поддерживает феномен ЭМП [73]. Дополнительные исследования показали, что кластеры miR-141/200с и miR-200a/b/429 регулируются эпигенетически [74] и функциональное взаимодействие miR-200 и ZEB1 играет значимую роль в формировании инвазивного фенотипа клеток ОГШ [75]. Следовательно, разработка метода «блокады» этого взаимодействия является перспективной стратегией таргетной терапии опухолей данной локализации.

miR-203 регулирует стабильность РНК, транскрибируемой с гена *ABL1* и его онкогенного варианта *BCR-ABL1*, образующегося в результате филадельфийской транслокации [76]. Эпигенетическое «выключение» miR-203 активирует синтез гибридного патологического белка BCR-ABL1, что приводит к ускорению роста опухолевых клеток. Эпигенетическая инактивация miR-203 наблюдается в клетках различных опухолей, включая рак полости рта [71, 77]. Другим потенциальным геном-мишенью miR-203 является *Bmi-1*, член PRC 1 [46, 73], что обсуждалось ранее. Экспериментальное введение в опухолевые клетки молекулы miR-203 индуцирует апоптоз и подавляет рост клеток [77], что, вероятно, является результатом поликомб-опосредованной модификации эпигенетических паттернов и указывает на терапевтический потенциал этой молекулы.

Представленные данные указывают на тот факт, что развитие ОГШ сопровождается эпигенетической супрессией многих «антиопухолевых» микроРНК. Восстановление функциональной активности таких молекул, очевидно, представляет собой новую стратегию противоопухолевой терапии. В настоящее время техника направленного терапевтического воздействия на уровень активности молекул микроРНК в опухолевых клетках широко используется в лабораторной практике в условиях *in vitro*. В обозримом будущем технология усовершенствуется и станет возможно ее внедрение в клиническую практику. Кроме того, анализ профиля микроРНК может рассматриваться как метод предсказания цитостатического эффекта существующих эпигенетических модуляторов, например ингибиторов деацетилаз.

Перспективы эпигенетической противоопухолевой терапии

Ингибиторы HDAC — это большая группа различных по химии соединений, которые могут свя-

зывать и ингибировать ферменты деацетилазы. Снижение активности деацетилаз приводит к гипер-ацетилированию гистонов, что ведет к активации транскрипции, замедлению пролиферации и способствует дифференцировке клеток [78]. С учетом суммарного эффекта ингибиторы HDAC представляют собой перспективный класс противоопухолевых препаратов.

Вальпроевая кислота (ВПК, valproic acid) — хорошо известный противосудорожный препарат, ингибитор HDAC, противоопухолевая активность которого была показана для ряда нозологий, включая ОГШ [79, 80]. ВПК изменяет биологию опухолевой клетки за счет активации процессов дифференцировки, апоптоза, торможения пролиферации и снижения метастатического и ангиогенного потенциалов [81, 82]. В настоящее время препарат тестируется как средство терапии острого миелоидного лейкоза [83]. ВПК подавляет миграцию и инвазию клеток рака предстательной железы [84]. В экспериментах с клетками ОГШ препарат вызывает как острый, так и хронический цитотоксический эффект [85] и повышает цитотоксичность цисплатина в 3–7 раз [79]. S.H. Lee и соавт. наблюдали снижение пролиферативной активности и способности к дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток после воздействия ВПК [86]. Окончательно механизм такого воздействия не ясен, но, по всей видимости, ВПК подавляет экспрессию генов *ABCC2* и *ABCC6* и активирует опосредованный каспазами апоптоз. Таким образом, применение ВПК в сочетании с терапией цисплатином может быть новой терапевтической стратегией для лечения больных ОГШ за счет уничтожения пула опухолевых стволовых клеток [86]. Ряд эффектов ВПК опосредуется молекулами микроРНК (например, miR-124 [87], miR-144/451 [88]). Логичным кажется предположение, что комбинация ВПК с терапевтическими «мимиками» таких микроРНК является перспективным способом оптимизации цитостатического действия препарата.

Еще один ингибитор HDAC — субероиланилид гидроксамовой кислоты (СГК, suberoylanilide hydroxamic acid) — был успешно использован в клинической практике для лечения Т-клеточной лимфомы и тестировался в испытаниях на пациентах с ОГШ. J. Datta и соавт. в исследовании на линиях клеток плоскоклеточного рака головы и шеи CAL27 и SCC25 показали, что применение СГК эффективно снижает онкогенный потенциал клеток. Пролiferация клеток ОГШ, миграционная способность и способность к образованию колоний угнетались даже при использовании СГК в качестве монотерапии [89]. Авторам этой работы удалось доказать, что эффект СГК опосредуется реактивацией экспрессии ряда тумор-супрессорных микроРНК, в частности miR-107 и miR-138. Ранее было показано, что miR-107 существенно снижала туморогенность клеток ОГШ за счет взаимодей-

ствия с генами-мишенями *PKCε*, *HIF1b* и *CDK6*, которые гиперэкспрессированы и играют важную роль в онкогенезе [90, 91]. А *miR-138* снижает экспрессию онкогенных сигнальных молекул *RhoC* и *CDK6* [92–94]. Усиленная экспрессия *miR-138* в клетках ОГШ подавляла экспрессию 194 белков, из которых 51 являются ключевыми регуляторами пролиферативной и метастатической активности. Эти данные подтверждают выводы, сделанные J. Datta: противоопухолевый эффект СГК является результатом эпигенетической реактивации ряда онкопрессионных микроРНК.

Особая роль HDAC III класса сиртуина-3 (*sirtuin 3*) в канцерогенезе слизистой оболочки ротовой полости была показана T.Y. Alhazzazi и соавт. в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [95]. Экспрессия сиртуина-3 в опухолевых клетках оказалась существенно выше, чем в клетках нормального эпителия, а экспериментальная инактивация этой молекулы ингибировала пролиферацию и злокачественный потенциал опухолевых клеток. Кроме этого, снижение уровня сиртуина-3 повышало чувствительность опухолевых клеток к радио- и химиотерапии. Таким образом, использование сиртуина-3 в качестве терапевтической мишени у пациентов с ОГШ и высоким уровнем экспрессии этого белка может иметь самостоятельный эффект или использоваться в качестве адъювантной терапии радио- и химиорезистентных опухолей [95]. Авторами цитируемой работы был синтезирован ингибитор сиртуина-3 — LC-0296 — и исследован эффект этого вещества на пролиферативную активность клеток плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Было показано, что LC-0296 замедляет пролиферацию и индуцирует апоптоз в клетках ОГШ, но не в нормальных кератиноцитах ротовой полости. Помимо этого, LC-0296 повышал чувствительность клеток ОГШ к лучевой терапии и цисплатину [95]. В то же время сиртуин-3 является регуляторной мишенью *miR-421*, что было показано на модели неалкогольного стеатогепатита [96]. Так, возможность контроля синтеза HDAC сиртуина-3 с помощью *miR-421* открывает перспективы разработки новой стратегии лечения ОГШ.

Масляная (бутановая) кислота (*butyric acid*) — одноосновная насыщенная карбоновая кислота алифатического ряда. Определенное количество этого вещества образуется в толстом кишечнике в результате

активности кишечной микрофлоры. Бутановая кислота является природным ингибитором широкого спектра деацетилаз и оказывает антипролиферативное и проапоптотическое влияние на клетки разных типов. Принято считать, что диета, обогащенная растительной клетчаткой, снижает риск развития колоректального рака, и бутановая кислота опосредует этот профилактический эффект. Однако точный механизм защитного действия бутановой кислоты требует изучения [97]. Рядом исследований, опубликованных в течение последних лет, было показано, что бутановая кислота ингибирует экспрессию кластера онкогенных микроРНК: *miR-17-92a* [98, 99], которые играют роль в развитии многих опухолей, включая ОГШ [100]. В то же время бутановая кислота активирует экспрессию *miR-31*, которая регулирует процесс клеточного старения и оказывает противоопухолевый эффект [49]. Таким образом, бутановая кислота может по-разному влиять на активность разных микроРНК, которые, в свою очередь, опосредуют комплексное антипролиферативное воздействие на клетки опухоли.

Заключение

Целями данного обзора явились анализ взаимосвязи между различными механизмами эпигенетической регуляции экспрессионной активности генома и оценка этой взаимосвязи в контексте биологии плоскоклеточных эпителиальных опухолей головы и шеи. С учетом перспектив разработки новых методов эпигенетической терапии ОГШ понимание комплексного характера системы эпигенетического контроля генной экспрессии важно, так как оно позволяет создавать и реализовывать оптимальные методы медикаментозной коррекции. Например, противоопухолевый эффект масляной кислоты теоретически мог бы быть модифицирован или усилен с помощью ингибиторов *miR-17-92a* или «мимиков» *miR-31*. При этом возможность использования одного из применяемых препаратов местно, а другого системно определяет вероятность достижения максимального терапевтического эффекта в ткани опухоли. Основной задачей авторов настоящего обзора было представление читателям механизмов действия, перспектив разработки и возможностей применения методов эпигенетической терапии ОГШ, которые могут быть предложены клиницистам в обозримом будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Суконко О.Г., Красный С.А. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. Минск, 2012. С. 13–30. [Sukonko O.G., Krasnyy S.A. Algorithms

of diagnostics and treatment of malignant neoplasms. Eds. by O.G. Sukonko, S.A. Krasnyy. Minsk, 2012. Pp. 13–30. (In Russ.).
2. Вельшер Л.З., Матякин Е.Г., Дудицкая Т.К., Поляков Б.И. Онкология. М.: ГЭОТАР-

Медиа, 2009. 512 с. [Vel'sher L.Z., Matyakin E.G., Duditskaya T.K., Polyakov B.I. Oncology. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 512 p. (In Russ.).
3. Bychkov V.A., Nikitina E.G., Ibragimova M.K. et al. Comprehensive meta-analytical

- summary on human papillomavirus association with head and neck cancer. *Exp Oncol* 2016;38(2):68–72.
4. Jalouli J., Jalouli M.M., Sapkota D. et al. Human papilloma virus, herpes simplex virus and epstein barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res* 2012;32(2):571–80.
5. Кротонов М.А. Общие принципы лечения больных первичным раком головы и шеи. *Практическая онкология* 2003;4(1):1–8. [Kropotov M.A. General principles of treatment of patients with primary cancer of the head and neck. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2003;4(1):1–8. (In Russ.)].
6. Алферов В.С. Органосохраняющие методы лечения рака гортани. М., 1993. 350 с. [Alferov V.S. Organ-preserving methods of treatment of cancer of the larynx. Moscow, 1993. 350 p. (In Russ.)].
7. Мудунов А.М. Сравнительная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 25 с. [Mudunov A.M. Comparative evaluation of neoadjuvant chemotherapy in the complex and combined treatment of squamous cell carcinoma of the mucosa of the oral cavity and oropharynx. Thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 2002. 25 p. (In Russ.)].
8. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. *Злокачественные опухоли* 2015;(4s):47–54. [Practical recommendations for drug treatment of tumors of the head and neck. *Zlokachestvennye opukholi* = *Malignant Tumors* 2015;(4s):47–54. (In Russ.)].
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2016. (In Russ.)].
10. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра. *Вавиловский журнал генетики и селекции* 2013;17(4/2):805–32. [Vanyushin B.F. Epigenetics today and tomorrow. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii* = *Vavilov Journal of Genetics and Plant Breeding* 2013;17(4/2):805–32. (In Russ.)].
11. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008;358(11):1148–59. DOI: 10.1056/NEJMra072067.
12. Fan C.Y. Epigenetic alterations in head and neck cancer: prevalence, clinical significance, and implications. *Curr Oncol Rep* 2004;6(2):152–61.
13. Bakhtiar S.M., Ali A., Barh D. Epigenetics in head and neck cancer. *Methods Mol Biol* 2015;1238:751–69. DOI: 10.1007/978-1-4939-1804-1_39.
14. Demokan S., Dalay N. Role of DNA methylation in head and neck cancer. *Clin Epigenetics* 2011;2(2):123–50. DOI: 10.1007/s13148-011-0045-3.
15. Shridhar K., Walia G.K., Aggarwal A. et al. DNA methylation markers for oral pre-cancer progression: A critical review. *Oral Oncol* 2016;53:1–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.11.012.
16. Glozak M.A., Seto E. Histone deacetylases and cancer. *Oncogene* 2007;26(37):5420–32.
17. Chen Y.W., Kao S.Y., Wang H.J., Yang M.H. Histone modification patterns correlate with patient outcome in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2013;119(24):4259–67. DOI: 10.1002/cncr.28356.
18. URL: <http://www.mirbase.org/>.
19. Gunaratne P.H., Creighton C.J., Watson M., Tennakoon J.B. Large-scale integration of microRNA and gene expression data for identification of enriched microRNA-mRNA associations in biological systems. *Methods Mol Biol* 2010;667:297–315. DOI: 10.1007/978-1-60761-811-9_20.
20. Gulyaeva L.F., Kushlinskiy N.E. Regulatory mechanisms of microRNA expression. *J Transl Med* 2016;14(1):143. DOI: 10.1186/s12967-016-0893-x.
21. Di Leva G., Garofalo M., Croce C.M. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol* 2014;9:287–314. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104715.
22. Courthod G., Franco P., Palermo L. et al. The role of microRNA in head and neck cancer: current knowledge and perspectives. *Molecules* 2014;19(5):5704–16. DOI: 10.3390/molecules19055704.
23. John K., Wu J., Lee B.W., Farah C.S. MicroRNAs in Head and Neck Cancer. *Int J Dent* 2013;2013:650218. DOI: 10.1155/2013/650218.
24. Choi J.D., Lee J.S. Interplay between Epigenetics and Genetics in Cancer. *Genomics Inform* 2013;11(4):164–73. DOI: 10.5808/GI.2013.11.4.164.
25. Shen H., Laird P.W. Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell* 2013;153(1):38–55.
26. Chuang J.C., Jones P.A. Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res* 2007;61(5 Pt 2):24R–29R.
27. Sharma S., Kelly T.K., Jones P.A. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2010;31(1):27–36.
28. Baylin S.B., Jones P.A. Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(9):a019505. DOI: 10.1101/cshperspect.a019505.
29. Yoo C.B., Jones P.A. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(1):37–50.
30. Cedar H., Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nat Rev Genet* 2009;10(5):295–304. DOI: 10.1038/nrg2540.
31. Nan X., Ng H.H., Johnson C.A. et al. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature* 1998;393(6683):386–9.
32. Fuks F., Hurd P.J., Wolf D. et al. The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. *J Biol Chem* 2003;278(6):4035–40.
33. Fuks F., Burgers W.A., Brehm A. et al. DNA methyltransferase Dnmt1 associates with histone deacetylase activity. *Nat Genet* 2000;24(1):88–91.
34. Sato F., Tsuchiya S., Meltzer S.J., Shimizu K. MicroRNAs and epigenetics. *FEBS J* 2011;278(10):1598–609. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08089.x.
35. Wu L., Mao L., Qi Y. Roles of dicer-like and argonaute proteins in TAS-derived small interfering RNA-triggered DNA methylation. *Plant Physiol* 2012;160(2):990–9. DOI: 10.1104/pp.112.200279.
36. Wu L., Zhou H., Zhang Q. et al. DNA methylation mediated by a microRNA pathway. *Mol Cell* 2010;38(3):465–75. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.03.008.
37. Wong T.S., Gao W., Chan J.Y. Interactions between E-cadherin and microRNA deregulation in head and neck cancers: the potential interplay. *Biomed Res Int* 2014;2014:126038. DOI: 10.1155/2014/126038.
38. Entrevan M., Schuettengruber B., Cavalli G. Regulation of Genome Architecture and Function by Polycomb Proteins. *Trends Cell Biol* 2016;26(7):511–25. DOI: 10.1016/j.tcb.2016.04.009.
39. Simon J.A., Kingston R.E. Mechanisms of polycomb gene silencing: knowns and unknowns. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(10):697–708. DOI: 10.1038/nrm2763.
40. Li X., Lin Y., Yang X. et al. Long noncoding RNA H19 regulates EZH2 expression by interacting with miR-630 and promotes cell invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;473(4):913–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.150.
41. Sander S., Bullinger L., Klapproth K. et al. MYC stimulates EZH2 expression by repression of its negative regulator miR-26a. *Blood* 2008;112(10):4202–12. DOI: 10.1182/blood-2008-03-147645.
42. Varambally S., Cao Q., Mani R.S. et al. Genomic loss of microRNA-101 leads to overexpression of histone methyltransferase EZH2 in cancer. *Science* 2008;322(5908):1695–9. DOI: 10.1126/science.1165395.
43. Siddique H.R., Saleem M. Role of BMI1, a stem cell factor, in cancer recurrence and chemoresistance: preclinical and clinical

- evidences. *Stem Cells* 2012;30(3):372–8. DOI: 10.1002/stem.1035.
44. Lundberg M., Renkonen S., Haglund C. et al. Association of BMI-1 and p16 as prognostic factors for head and neck carcinomas. *Acta Otolaryngol* 2016;136(5):501–5. DOI: 10.3109/00016489.2015.1122227.
45. Hauser B., Zhao Y., Pang X. et al. Functions of MiRNA-128 on the regulation of head and neck squamous cell carcinoma growth and apoptosis. *PLoS One* 2015;10(3):e0116321. DOI: 10.1371/journal.pone.0116321.
46. Yu X., Jiang X., Li H. et al. miR-203 inhibits the proliferation and self-renewal of esophageal cancer stem-like cells by suppressing stem renewal factor Bmi-1. *Stem Cells Dev* 2014;23(6):576–85. DOI: 10.1089/scd.2013.0308.
47. Swierczynski S., Klierer E., Illig R. et al. Histone deacetylation meets miRNA: epigenetics and post-transcriptional regulation in cancer and chronic diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15(5):651–64. DOI: 10.1517/14712598.2015.1025047.
48. Le J.M., Squarize C.H., Castilho R.M. Histone modifications: Targeting head and neck cancer stem cells. *World J Stem Cells* 2014;6(5):511–25. DOI: 10.4252/wjsc.v6.i5.511.
49. Cho J.H., Dimri M., Dimri G.P. MicroRNA-31 is a transcriptional target of histone deacetylase inhibitors and a regulator of cellular senescence. *J Biol Chem* 2015;290(16):10555–67. DOI: 10.1074/jbc.M114.624361.
50. Koumangoye R.B., Andl T., Taubenslag K.J. et al. SOX4 interacts with EZH2 and HDAC3 to suppress microRNA-31 in invasive esophageal cancer cells. *Mol Cancer* 2015;14:24. DOI: 10.1186/s12943-014-0284-y.
51. Taby R., Issa J.P. Cancer epigenetics. *CA Cancer J Clin* 2010;60(6):376–92. DOI: 10.3322/caac.20085.
52. Berdasco M., Esteller M. Aberrant epigenetic landscape in cancer: how cellular identity goes awry. *Dev Cell* 2010;19(5):698–711. DOI: 10.1016/j.devcel.2010.10.005.
53. Guil S., Esteller M. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(1):87–95. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.09.005.
54. Roman-Gomez J., Agirre X., Jiménez-Velasco A. et al. Epigenetic regulation of microRNAs in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1316–22. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3441.
55. Bandres E., Agirre X., Bitarte N. et al. Epigenetic regulation of microRNA expression in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2009;125(11):2737–43. DOI: 10.1002/ijc.24638.
56. Lujambio A., Calin G.A., Villanueva A. et al. A microRNA DNA methylation signature for human cancer metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(36):13556–61. DOI: 10.1073/pnas.0803055105.
57. Lehmann U., Hasemeier B., Christgen M. et al. Epigenetic inactivation of microRNA gene hsa-mir-9-1 in human breast cancer. *J Pathol* 2008;214(1):17–24.
58. Zhu D.D., Zhang J., Deng W. et al. Significance of NF-kappaB activation in immortalization of nasopharyngeal epithelial cells. *Int J Cancer* 2016;138(5):1175–85. DOI: 10.1002/ijc.29850.
59. He L., He X., Lim L.P. et al. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature* 2007;447(7148):1130–4.
60. Chang T.C., Wentzel E.A., Kent O.A. et al. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis. *Mol Cell* 2007;26(5):745–52.
61. Lodygin D., Tarasov V., Epanchintsev A. et al. Inactivation of miR-34a by aberrant CpG methylation in multiple types of cancer. *Cell Cycle* 2008;7(16):2591–600.
62. Saito Y., Liang G., Egger G. et al. Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene BCL6 by chromatin-modifying drugs in human cancer cells. *Cancer Cell* 2006;9(6):435–43.
63. Toyota M., Suzuki H., Sasaki Y. et al. Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer. *Cancer Res* 2008;68(11):4123–32. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0325.
64. Jia L.F., Wei S.B., Mitchelson K. et al. miR-34a inhibits migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma via targeting MMP9 and MMP14. *PLoS One* 2014;9(9):e108435. DOI: 10.1371/journal.pone.0108435.
65. Cao X., Pfaff S.L., Gage F.H. A functional study of miR-124 in the developing neural tube. *Genes Dev* 2007;21(5):531–6.
66. Cheng Y., Li Y., Nian Y. et al. STAT3 is involved in miR-124-mediated suppressive effects on esophageal cancer cells. *BMC Cancer* 2015;15:306. DOI: 10.1186/s12885-015-1303-0.
67. Peng X.H., Huang H.R., Lu J. et al. MiR-124 suppresses tumor growth and metastasis by targeting Foxq1 in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Cancer* 2014;13:186. DOI: 10.1186/1476-4598-13-186.
68. Shin K.H., Pucar A., Kim R.H. et al. Identification of senescence-inducing microRNAs in normal human keratinocytes. *Int J Oncol* 2011;39(5):1205–11. DOI: 10.3892/ijo.2011.1111.
69. Ando T., Yoshida T., Enomoto S. et al. DNA methylation of microRNA genes in gastric mucosae of gastric cancer patients: its possible involvement in the formation of epigenetic field defect. *Int J Cancer* 2009;124(10):2367–74. DOI: 10.1002/ijc.24219.
70. Dang J., Bian Y.Q., Sun J.Y. et al. Micro RNA-137 promoter methylation in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2013;42(4):315–21. DOI: 10.1111/jop.12012.
71. Kozaki K., Imoto I., Mogi S. et al. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer Res* 2008;68(7):2094–105. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5194.
72. Hezova R., Kovarikova A., Srovnal J. et al. Diagnostic and prognostic potential of miR-21, miR-29c, miR-148 and miR-203 in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of esophagus. *Diagn Pathol* 2015;10:42.
73. Wellner U., Schubert J., Burk U.C. et al. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nat Cell Biol* 2009;11(12):1487–95.
74. Wiklund E.D., Bramsen J.B., Hult T. et al. Coordinated epigenetic repression of the miR-200 family and miR-205 in invasive bladder cancer. *Int J Cancer* 2011;128(6):1327–34. DOI: 10.1002/ijc.25461.
75. Tamagawa S., Beder L.B., Hotomi M. et al. Role of miR-200c/miR-141 in the regulation of epithelial-mesenchymal transition and migration in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Med* 2014;33(4):879–86. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1625.
76. Bueno M.J.I., Pérez de Castro I., Gómez de Cedrón M. et al. Genetic and epigenetic silencing of microRNA-203 enhances ABL1 and BCR-ABL oncogene expression. *Cancer Cell* 2008;13(6):496–506. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.04.018.
77. Furuta M., Kozaki K.I., Tanaka S. et al. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2010;31(5):766–76. DOI: 10.1093/carcin/bgp250.
78. Carew J.S., Giles F.J., Nawrocki S.T. Histone deacetylase inhibitors: mechanisms of cell death and promise in combination cancer therapy. *Cancer Lett* 2008;269(1):7–17.
79. Erlich R.B., Rickwood D., Coman W.B. et al. Valproic acid as a therapeutic agent for head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(3):381–9. DOI: 10.1007/s00280-008-0747-1.
80. Starkova J., Madzo J., Cario G. et al. The identification of (ETV6)/RUNX1-regulated genes in lymphopoiesis using histone deacetylase inhibitors in ETV6/RUNX1-positive lymphoid leukemic cells. *Clin Cancer Res* 2007;13(6):1726–35.
81. Cinatl J. Jr, Cinatl J., Driever P.H. et al. Sodium valproate inhibits in vivo growth of human neuroblastoma cells. *Anticancer Drugs* 1997;8(10):958–63.
82. Blaheta R.A., Michaelis M., Driever P.H., Cinatl J. Jr. Evolving anticancer drug valproic acid: insights into the mechanism and clinical studies. *Med Res Rev* 2005;25(4):383–97.
83. Hrebackova J., Hrabeta J., Eckschlagler T. Valproic acid in the complex therapy of malig-

- nant tumors. *Curr Drug Targets* 2010;11(3):361–79.
84. Witt D., Burfeind P., von Hardenberg S. et al. Valproic acid inhibits the proliferation of cancer cells by re-expressing cyclin D2. *Carcinogenesis* 2013;34(5):1115–24. DOI: 10.1093/carcin/bgt019.
85. Gan C.P., Hamid S., Hor S.Y. et al. Valproic acid: growth inhibition of head and neck cancer by induction of terminal differentiation and senescence. *Head Neck* 2012;34(3):344–53. DOI: 10.1002/hed.21734.
86. Lee S.H., Nam H.J., Kang H.J. et al. Valproic acid suppresses the self-renewal and proliferation of head and neck cancer stem cells. *Oncol Rep* 2015;34(4):2065–71. DOI: 10.3892/or.2015.4145.
87. Oikawa H., Goh W.W., Lim V.K. et al. Valproic acid mediates miR-124 to down-regulate a novel protein target, GNAI1. *Neurochem Int* 2015;91:62–71. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.10.010.
88. Trécul A., Morceau F., Gaigneaux A. et al. Valproic acid regulates erythro-megakaryocytic differentiation through the modulation of transcription factors and microRNA regulatory micro-networks. *Biochem Pharmacol* 2014;92(2):299–311. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.07.035.
89. Datta J., Islam M., Dutta S. et al. Suberoylanilide hydroxamic acid inhibits growth of head and neck cancer cell lines by reactivation of tumor suppressor microRNAs. *Oral Oncol* 2016;56:32–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.02.015.
90. Datta J., Smith A., Lang J.C. et al. microRNA-107 functions as a candidate tumor-suppressor gene in head and neck squamous cell carcinoma by downregulation of protein kinase C ϵ . *Oncogene* 2012;31(36):4045–53. DOI: 10.1038/onc.2011.565.
91. Piao L., Zhang M., Datta J. et al. Lipid-based nanoparticle delivery of Pre-miR-107 inhibits the tumorigenicity of head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Ther* 2012;20(6):1261–9. DOI: 10.1038/mt.2012.67.
92. Jiang L., Liu X., Kolokythas A. et al. Downregulation of the Rho GTPase signaling pathway is involved in the microRNA-138-mediated inhibition of cell migration and invasion in tongue squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2010;127(3):505–12. DOI: 10.1002/ijc.25320.
93. Song T., Zhang X., Wang C. et al. MiR-138 suppresses expression of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) in clear cell renal cell carcinoma 786-O cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(5):1307–11.
94. Liu X., Wang C., Chen Z. et al. MicroRNA-138 suppresses epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma cell lines. *Biochem J* 2011;440(1):23–31. DOI: 10.1042/BJ20111006.
95. Alhazzazi T.Y., Kamarajan P., Joo N. et al. Sirtuin-3 (SIRT3), a novel potential therapeutic target for oral cancer. *Cancer* 2011;117(8):1670–8. DOI: 10.1002/cncr.25676.
96. Cheng Y., Mai J., Hou T., Ping J. MicroRNA-421 induces hepatic mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease mice by inhibiting sirtuin 3. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;474(1):57–63. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.065.
97. Sengupta S., Muir J.G., Gibson P.R. Does butyrate protect from colorectal cancer? *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1 Pt 2):209–18.
98. Humphreys K.J., Cobiac L., Le Leu R.K. et al. Histone deacetylase inhibition in colorectal cancer cells reveals competing roles for members of the oncogenic miR-17-92 cluster. *Mol Carcinog* 2013;52(6):459–74. DOI: 10.1002/mc.21879.
99. Hu S., Liu L., Chang E.B. et al. Butyrate inhibits pro-proliferative miR-92a by diminishing c-Myc-induced miR-17-92a cluster transcription in human colon cancer cells. *Mol Cancer* 2015;14:180. DOI: 10.1186/s12943-015-0450-x.
100. Chen H.C., Chen G.H., Chen Y.H. et al. MicroRNA deregulation and pathway alterations in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009;100(6):1002–11. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604948.

Влияние статуса гена *BRAF* на выбор тактики хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы

А.П. Поляков, Н.Н. Волченко, Е.Н. Славнова, А.В. Кудрявцева, М.В. Ратушный,
В.В. Ратушная, М.М. Филюшин, И.В. Ребрикова, П.А. Никифорович

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

Контакты: Андрей Павлович Поляков apolyakov@mail.ru

Введение. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) составляет 80 % в структуре всех высокодифференцированных раков щитовидной железы. Мутация гена *BRAF* (V600E) является одним из самых распространенных прогностических факторов ПРЩЖ. Различные исследования описывают разную степень корреляции между *BRAF* (V600E) и другими прогностическими факторами.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 60 больных с ПРЩЖ, лечившихся в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2014 по 2016 г. Пациентов отбирали по результатам пункционной тонкоигльной аспирационной биопсии и полимеразной цепной реакции. Больные были рандомизированы в 2 группы: 1-ю составили 45 пациентов с наличием мутации гена *BRAF* V600E, 2-ю — 15 пациентов с отсутствием данной мутации. В послеоперационном периоде проводили оценку следующих прогностических факторов: гистологический подтип ПРЩЖ, инвазия/прорастание опухоли в капсулу щитовидной железы, мультицентричность, наличие метастазирования в регионарные лимфатические узлы и отдаленных метастазов, а также стадия и категория TNM. Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета GraphPad Prism.

Результаты. Папиллярный подтип рака щитовидной железы был выявлен у 40 % пациентов, фолликулярный — у 60 % в обеих группах. Инвазия опухоли в капсулу щитовидной железы зарегистрирована в 88 и 40 % случаев в 1-й и 2-й группах соответственно; прорастание капсулы щитовидной железы — в 26 и 10 %; мультицентричность — в 20 и 10 %; микрокарциномы (0,3–1,0 см) — в 57 и 60 %; метастазирование в регионарные лимфатические узлы — в 40 и 30 %. В 1-й группе в 51 % случаев регистрировали рак щитовидной железы pT1 с инвазией в капсулу без выхода за ее пределы. У 23 % пациентов этой группы после оперативного лечения было отмечено изменение символа Т по данным планового гистологического исследования с cT1–2 до pT3. Отдаленные метастазы выявлены у 5 % пациентов в 1-й группе и у 10 % — во 2-й. Прослеживается связь мутации гена *BRAF* (V600E) с инвазией в капсулу щитовидной железы ($p < 0,05$), тогда как мультицентричность и наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы данной корреляции не продемонстрировали ($p > 0,05$).

Выводы. Мутация гена *BRAF* у пациентов с ПРЩЖ коррелирует с инвазией в капсулу щитовидной железы, в этом случае тактика лечения должна быть изменена на более агрессивную (хирургическую). Требуются дальнейшие исследования для уточнения данных.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, высокодифференцированный рак щитовидной железы, ген *BRAF*, мутации, метастазирование

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-45-48

The role of *BRAF* mutation status in surgical treatment of well-differentiated thyroid cancer

A.P. Polyakov, N.N. Volchenko, E.N. Slavnova, A.V. Kudryavtseva, M.V. Ratushnyy,
V.V. Ratushnaya, M.M. Filyushin, I.V. Rebrikova, P.A. Nikiforovich

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

Background. Papillary thyroid carcinoma (PTC) accounts for 80 % of all well-differentiated thyroid cancers. Mutation of the *BRAF* gene (V600E) is one of the most common prognostic factors for PTC. Various studies showed different degree of correlation between *BRAF* (V600E) mutation and other prognostic factors.

Materials and methods. 60 patients with PTC treated in P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute during 2014–2016 were included in this prospective study. Selection of patients was based on the results of fine-needle aspiration biopsy and polymerase chain reaction. Study participants were randomized into 2 groups: the first one included 45 patients harboring *BRAF* V600E mutation, the second one included 15 patients who lack this mutation. The following prognostic factors were evaluated in postoperative period: histological subtype of PTC, tumor invasion into the capsule of thyroid gland, multicentricity, presence of metastases in regional lymph nodes and distant metastases, TNM stage. Statistical data analysis was carried out using GraphPad Prism software.

Results. Papillary thyroid cancer was diagnosed in 40 % of the patients, follicular thyroid cancer — in 60 % in both groups. Tumor invasion into the capsule of thyroid gland was identified in 88 and 40 % of the cases in the first and second group respectively; thyroid capsular inva-

sion — in 26 and 10 %; multicentricity — in 20 and 10 %; microcarcinomas (0.3–1.0 cm) — in 57 and 60 %, metastasis to regional lymph nodes — in 40 and 30 %. 51 % of the patients in the first group were found to have pT1 thyroid cancer with tumor capsular invasion without spreading beyond. After surgical treatment 23 % of the patients from the first group had changes in tumor stage from cT1–2 to pT3 according to routine histological examination results. Distant metastases were observed in 5 % of the cases in the first group and in 10 % in the second group. We found a statistically significant association between *BRAF* (V600E) mutation and tumor invasion into the capsule of thyroid gland ($p < 0.05$). At the same time neither multicentricity nor metastases in regional lymph nodes were associated with *BRAF*-mutation ($p > 0.05$).

Conclusions. *BRAF* mutation in patients with PTC is associated with tumor invasion into the capsule of thyroid gland; this should imply the use of more aggressive treatment strategy (surgery). Further studies are needed to clarify the existing data.

Key words: papillary thyroid carcinoma, well-differentiated thyroid cancer, *BRAF* gene, mutations, metastasis

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой распространенной формой рака эндокринной системы. Частота его встречаемости стремительно растет во всем мире [1]. В России отмечено увеличение числа больных с данной патологией: с 55,0 на 100 тыс. населения в 2003 г. до 93,2 на 100 тыс. в 2013 г. (выявлено 9092 новых случая). Заболеваемость РЩЖ в России в 2014 г. составила 10 358 новых случаев, смертность за 2014 г. — 1117. У 30 % пациентов с высокодифференцированным РЩЖ выявляются рецидивы, из них 66 % — в первое 10-летие после проведенного лечения.

Папиллярный РЩЖ (ПРЩЖ) встречается более чем у 80 % пациентов и является основным гистологическим типом [2]. Особенности и трудности лечения опухолей щитовидной железы связывают с их уникальной биологией. В основе онкогенеза лежит нарушение работы тирозинкиназного пути в клетках щитовидной железы. Большую роль в выборе тактики лечения играет индивидуальный подход. В связи с этим важное значение имеют результаты генетических тестов для определения различных специфичных мутаций с помощью полимеразной цепной реакции (real-time PCR). Молекулярная диагностика индивидуальных мутаций (*BRAF* V600E, *RET*/*PTC*, *RAS*, *PAX8*/*PPAR*) и иммуногистохимический анализ помогают повысить точность определения данных пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии (ПТАБ).

Мутация *BRAF* V600E встречается в 45 % случаев у пациентов с ПРЩЖ и является самой распространенной [3]. Ген *BRAF* кодирует киназу, входящую в семейство *RAF*, участвующее в тирозинкиназном пути щитовидной железы (*RAS*-*RAF*-*MAPK*). Активирующая мутация располагается в 15-м экзоне В-изоформы гена *RAF*-киназы, активируя переход валина в глютен с помощью аминокислоты V600 (*BRAF* V600E). Мутация данного гена активирует канцерогенез с помощью патологического *MAPK*-пути [4]. Многие исследования описывают корреляцию между мутацией и факторами риска при ПРЩЖ, невзирая на размер опухоли, рассматривая его как метод дополнительной диагностики для выработки тактики лечения [5, 6].

Основные факторы риска, ассоциированные с мутацией гена *BRAF* V600E: инвазия капсулы щитовидной железы, экстракапсулярный выход опухоли, мультицентричность, метастазирование в регионарные лимфатические узлы, III и IV стадии заболевания, рецидив [7].

У пациентов со стадией pT1 (TNM) выявляется меньшая частота мутации гена *BRAF*, чем у пациентов с pT3 (40,6 % против 67,5 %). Однако в группе с конверсией символа cT1 в pT3 и группе с исходным pT3 частота *BRAF*-мутаций была одинакова (67,3 и 67,5 %) [7].

Особое место занимает оценка мутации *BRAF* при терапии радиоактивным йодом ^{131}I . Так, при лечении первичного РЩЖ ответ на терапию ^{131}I идентичен как в группе с мутацией гена *BRAF*, так и в группе с нормальной *RAF*-киназой, в то время как при лечении рецидивных форм высокодифференцированного РЩЖ в группе с мутацией гена *BRAF* ответ на терапию ^{131}I снижен и сопровождается дальнейшим переходом в радиойод-резистентную форму (с мутацией *BRAF* — 54 %, с «диким» типом — 0 % ($p = 0,004$)) [8].

Однако по версии III фазы исследования DECISION [3] мутации *BRAF* не являются независимыми прогностическими факторами в определении отдаленных результатов лечения радиойод-резистентных больных.

Полученные данные способствуют улучшению персонализированного подхода у пациентов с РЩЖ при оценке преимуществ и недостатков тиреоид- и гемитиреоидэктомии. Частота развития рецидивов после гемитиреоидэктомии составляет от 5 до 10 %. Примерно 5–15 % пациентов с РЩЖ имеют регионарные или дистанционные метастазы. Две трети этих пациентов становятся радиойод-резистентными. Доля отдаленных рецидивов (20 лет) и регионарного метастазирования после гемитиреоидэктомии составляет от 14 до 19 %, что заметно больше, чем после тиреоидэктомии — от 2 до 6 %.

Таким образом, после органосохраняющего лечения риск рецидивирования выше, чем после тиреоидэктомии. У пациентов с *BRAF*-мутацией число рецидивов по сравнению с больными с «диким» типом

больше — 25 и 9 % соответственно ($p = 0,004$) [9]. У данных пациентов с мутацией также гораздо выше процент радиоiod-резистентности, чем у пациентов без нее, что позволяет рассматривать наличие мутации как фактор риска.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены данные 60 пациентов с ПРЩЖ, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2014 по 2016 г. Морфологический диагноз устанавливали по результатам (ПТАБ). В дальнейшем пациентам выполняли определение наличия *BRAF*-мутации с помощью полимеразной цепной реакции (real-time PCR). По результатам исследования мутации *BRAF* V600E в 15-м экзоне больные были рандомизированы на 2 группы: 1-ю составили 45 пациентов с наличием мутации гена *BRAF* V600E, 2-ю — 15 пациентов с отсутствием данной мутации.

В послеоперационном периоде на основе гистологического заключения оценивали следующие параметры: гистологический тип и подтип РЩЖ, стадия, символ Т (предоперационный/после гистологического исследования), статус регионарных лимфатических узлов, инвазия/прорастание опухоли в капсулу щитовидной железы, мультицентричность, тип выполненной операции, наличие метастазов в лимфатические узлы и отдаленных метастазов. Для обработки полученных данных использовали программу GraphPad Prism.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе пациенты женского пола составили 69 %, мужского — 31 %. Преимущественно данная группа была представлена пациентами в возрасте > 45 лет. Во 2-ю группу вошли больные только женского пола; распределение пациенток по возрастному признаку (> 45 и < 45 лет) было примерно одинаковым. В 1-й группе у больных присутствовали все 4 стадии опухолевого процесса (I — 55 %, II — 6 %, III — 19,5 %, IV — 19,5 %), во 2-й группе пациенты с IV стадией отсутствовали (I — 70 %, II — 20 %, III — 10 %).

По данным гистологического исследования папиллярный подтип опухоли выявлен в 40 % случаев, папиллярно-фолликулярный — в 60 % в обеих группах.

При оценке факторов риска установлено, что инвазия опухоли в капсулу щитовидной железы в 1-й группе имела место у 88 % пациентов, во 2-й — у 40 %; прорастание капсулы щитовидной железы — у 26 и 10 %, мультицентричность — у 20 и 10 %; метастазы в регионарные лимфатические узлы — у 40 и 30 % соответственно. Отдаленные метастазы в 1-й группе зарегистрированы у 6 % больных, во 2-й группе — у 10 % (табл. 1).

Таблица 1. Результаты проведенного исследования

Характеристика	1-я группа	2-я группа
Число пациентов	45	15
Возраст, лет:		
> 45	61 %	50 %
< 45	39 %	50 %
Пол:		
мужской	31 %	—
женский	69 %	100 %
Стадия:		
I	55 %	70 %
II	6 %	20 %
III	19,5 %	10 %
IV	19,5 %	—
T:		
1	56 %	60 %
2	14 %	20 %
3	28 %	10 %
4	2 %	10 %
N:		
1a	19,4 %	10 %
1b	14 %	10 %
Гистологический подтип:		
папиллярный	40 %	40 %
фолликулярный	60 %	60 %
Инвазия в капсулу	88 %	40 %
Экстракапсулярный выход	26 %	10 %
Мультицентричность	20 %	10 %
Метастазирование в регионарные лимфатические узлы	40 %	30 %
Отдаленные метастазы	6 %	10 %

Таблица 2. Выявление корреляции между основными прогностическими факторами и мутацией *BRAF*

Прогностический фактор	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Мультицентричность	20 %	10 %	> 0,05
Инвазия в капсулу щитовидной железы (без выхода)	88 %	40 %	< 0,05
Прорастание капсулы	26 %	10 %	> 0,05
Метастазирование в регионарные лимфатические узлы	40 %	30 %	> 0,05

Выявлена связь наличия мутации с инвазией в капсулу щитовидной железы ($p < 0,05$), тогда как мультицентричность и наличие метастазов в регионарные

Таблица 3. Изменение символа Т на предоперационном и послеоперационном этапах (по данным ультразвукового исследования/гистологического заключения)

Символ Т	1-я группа	2-я группа
сТ3	5 %	10 %
рТ3	28 %	10 %

лимфатические узлы данной корреляции не продемонстрировали ($p > 0,05$) (табл. 2).

Особого внимания заслуживает конверсия символа Т в 1-й группе. На предоперационном этапе 5 % пациентов этой группы имели сТ3, однако при выполнении гистологического исследования произошла

конверсия в рТ3 у 28 %. Во 2-й группе переход сТ3 в рТ3 составил 10 % (табл. 3).

Заключение

Мутация гена *BRAF* способствует менее благоприятному прогнозу у больных ПРЩЖ и большей частоте рецидивирования. В группе рецидивных опухолей частота радиоiod-резистентных опухолей выше при наличии мутации *BRAF*. Наличие инвазии капсулы щитовидной железы, экстракапсулярного распространения и мультицентричность опухоли имеют статистически значимую взаимосвязь с мутацией *BRAF*.

По нашему мнению, наличие мутации *BRAF* V600E при ПРЩЖ является необходимым фактором при планировании объема хирургического лечения в сторону его расширения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hodgson N.C., Button J., Solorzano C. et al. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol* 2004;11:1093–7.
- Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006;295(18):2164–7.
- Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949–54.
- Xing M. *BRAF* mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28(7):742–62.
- Fugazzola L., Puxeddu E., Avenia N. et al. Correlation between B-RAFV600E mutation and clinico-pathologic parameters in papillary thyroid carcinoma: data from a multicentric Italian study and review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(2):455–64.
- Basolo F., Torregrossa L., Giannini R. et al. Correlation between the *BRAF* V600E Mutation and Tumor Invasiveness in Papillary Thyroid Carcinomas Smaller than 20 Millimeters: Analysis of 1060 Cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4197–4205. DOI: 10.1210/jc.2010-0337.
- Xing M., Westra W.H., Tufano R.P. et al. *BRAF* mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6373–9.
- Barollo S., Pennelli G., Vianello F. et al. *BRAF* in primary and recurrent papillary thyroid cancers: the relationship with (131)I and 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake ability. *Eur J Endocrinol* 2010;163(4):659–63.
- Brose M.S., Schlumberger M., Peña C., Kappeler C. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3. *Lancet* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.

Эпидемиология и морфология рака полости рта и красной каймы губ в Кабардино-Балкарской Республике за период 1990–2014 гг.

А.А. Тхакахов

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»; Россия, 364021 Грозный, ул. Шерипова, 32

Контакты: Альмир Ахметович Тхакахов thakahov@mail.ru

Эпителий полости рта и красной каймы губ — самый частый источник злокачественных новообразований головы и шеи. В статье изучены структура, распространенность, тенденции заболеваемости и морфология раковых опухолей слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ среди жителей Кабардино-Балкарской Республики (КБР) за период 1990–2014 гг. Материалом исследования явились годовые отчеты ГУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава КБР, архивный биопсийный и послеоперационный материал ГУЗ «Патологоанатомическое бюро» Минздрава КБР. Рассчитаны интенсивные (грубые) и стандартизованные значения по полу, возрасту и географическим зонам, среднегодовые темпы прироста/убыли заболеваемости с использованием мирового стандарта возрастного распределения. Стандартизация проведена прямым методом. Установлено, что в КБР, в отличие от общероссийских показателей, происходит уменьшение (и значительное) частоты возникновения раковых опухолей полости рта и ротоглотки, особенно среди женского населения. При этом они регистрируются в 4 раза чаще у мужчин и в 1,4 раза чаще у городских жителей, чем у сельских. У карциномы красной каймы губ наблюдается еще более стремительное падение заболеваемости, по темпам убыли превышающее общероссийские показатели. Мужское население поражается в 3 раза чаще женского, а число впервые выявленных больных в сельских и горных районах КБР в 1,6 раза превышает заболеваемость среди горожан и населения степной и лесостепной зон. Заболеваемость раком полости рта и ротоглотки преобладает в возрастных группах 50–59 и 60–69 лет, а при карциноме красной каймы губ — в старческом возрасте (70 лет и старше). Подавляющее большинство случаев рака оральной локализации (94 %) и все случаи карциномы красной каймы губ по гистологическому строению представляли собой плоскоклеточную форму. Знание эпидемиологических и морфологических характеристик позволяет активно выявлять больных на ранних стадиях болезни, эффективнее проводить диспансеризацию и профилактические мероприятия, планировать рациональную тактику лечения пациентов.

Ключевые слова: эпидемиология, морфология, рак, полость рта, красная кайма губ, Кабардино-Балкарская Республика

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-49-52

Epidemiology and morphology of cancer of oral cavity and border of lips in Kabardino-Balkaria during 1990–2014

A.A. Tkhakakhov

Medical Institute of the Chechen State University; 32 Sheripova St., Grozny 364021, Russia

Epithelium of an oral cavity and red border of lips — the most frequent source of malignant new growths of the head and neck. In article the structure, prevalence, tendencies of incidence and morphology of cancer tumors of a mucous membrane of an oral cavity and a border of lips among residents of Kabardino-Balkaria for the period are studied 1990–2014. Material of a research were annual statements Oncologic Dispensary State Healthcare Institution of the Ministry of Health of Kabardino-Balkaria, archival biopsy and postoperative material Patho-anatomical Bureau State Healthcare Institution of the Ministry of Health of Kabardino-Balkaria. The intensive (rough) and standardized values on a sex, age and geographical zones, annual average rates of a surplus/decrease of incidence with use of the international standard of age distribution are calculated. Standardization is carried out by a direct method. It is established that in Kabardino-Balkaria unlike the Russian indicators there is a reduction (and considerable) frequencies of cancer tumors of an oral cavity especially among female population. At the same time they are registered 4 times more among men, is 1.4 times more often at city dwellers, than at rural. At a carcinoma of a border of lips even more rapid fall of incidence on rates of a decrease exceeding the all-Russian indicators is observed. The male population is surprised 3 times more often women's here, and the number for the first time of the revealed patients in rural and mountainous areas of Kabardino-Balkaria by 1.6 times exceeds incidence respectively among citizens and the population of steppe and forest-steppe zones. Cancer cases of a cavity prevail in age groups of 50–59 and 60–69 years, and in case of a carcinoma of a border of lips — at senile age (70 years and are more senior). The vast majority of cancer of oral localization (94 %) and all cases of a carcinoma of a border of lips on a histologic structure represented a planocellular form. Knowledge of epidemiological and morphological characteristics allow revealing actively patients at early stages of diseases, to hold medical examination and preventive events more effectively, to plan rational tactics of treatment of patients.

Key words: epidemiology, morphology, cancer, mouth, border of the lips, Kabardino-Balkaria

Введение

Возникновение опухолевых мутаций в 70–90 % случаев непосредственно обусловлено вредоносными факторами внешней среды [1]. Оральная область человека, постоянно подвергаясь на протяжении всей жизни неблагоприятным воздействиям экзогенных повреждающих агентов, так называемых канцерогенов и промоторов неопластического процесса, является одной из основных мишеней для канцерогенных веществ. Физические и химические свойства пищи, наличие в ней токсинов искусственного и природного происхождения (пищевые добавки, консерванты и стабилизаторы, алкоголь, элементы табачного дыма, лекарственные средства), метеорологические явления, продукты метаболизма инфекционной аутофлоры вызывают местные воспалительные, деструктивные, склеротические процессы, которые в свою очередь инициируют развитие факультативных и облигатных предраковых изменений эпителия каймы губы и слизистой оболочки полости рта с последующей трансформацией в злокачественные новообразования [2–4]. Актуальность проблемы поражения этими злокачественными неопластическими процессами как медико-социальной проблемы сомнений не вызывает. Однако ранее в специальной научной литературе приводились сообщения только об отдельных годах, в отдельных странах, не демонстрируя картину в целом (эпидемиологию, динамику прироста/убыли и проч.) и большее внимание уделяя показателям в структуре смертности. Целенаправленно не исследовалось наличие различий в показателях онкологической патологии в зависимости от природных географических зон, городского или сельского места проживания. Поэтому мы поставили целью выявить тенденции в структуре заболеваемости, распространенности, гистологическую характеристику раковых опухолей красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, гендерные различия, возрастные особенности больных за 25-летний период (1990–2014 гг.) среди жителей Кабардино-Балкарской Республики (КБР).

Согласно данным специальной литературы, заболеваемость злокачественными эпителиальными опухолями слизистой оболочки полости рта и ротоглотки многие десятилетия во всем мире увеличивается. Если число больных с этой патологией в России (РФССР) в 1970 г. по интенсивным (грубым) показателям было 1,0–2,5 случая на 100 тыс. населения, то в конце 90-х – 5–7 [5], а в 2006 г. – 12,5 среди мужчин и 2,9 среди женщин [6]. За период 1998–2013 г. прирост заболеваемости по стандартизированным показателям в России составил 13,6 % (в среднем в год – 0,9 %), увеличившись с 3,1 до 3,7 на 100 тыс. населения [7]. Удельный вес новообразования среди других злокачественных опухолей колеблется от 0,3 до 8,0 %. Возникает у мужчин в 7–10 раз чаще, чем у женщин. Наибольшее ко-

личество больных – лица в возрасте от 50 до 70 лет, однако заболевание встречается и у более молодых людей, крайне редко наблюдается в детском возрасте. По гистологической структуре злокачественные эпителиальные опухоли слизистой оболочки полости рта в 90–95 % случаев составляют плоскоклеточные ороговевающие карциномы, реже – неороговевающие и недифференцированные [8, 9]. По сводным данным, опухоли *слюнных желез* занимают 1–3 % всех новообразований. В 88–90 % случаев они поражают большие слюнные железы и в 10–12 % – малые. Примерно в 90 % случаев опухоли локализируются в околоушной железе, в 9 % – в поднижнечелюстной и в 1 % – в подъязычной. Встречают их в любом возрасте, чаще в 40–46 лет, при этом женщины заболевают несколько чаще, чем мужчины. Гистологически чаще диагностируется аденокарцинома. Рак *красной каймы губ* поражает почти исключительно мужчин, чаще в возрасте 40–60 лет, больше распространен в южных районах и в сельской местности. Значительно чаще локализуется в нижней губе (95–98 %). Возникает из многослойного плоского эпителия каймы и в 80–95 % является ороговевающим, реже – без ороговения (4–18 %), до 2 % – базально-клеточным или недифференцированным. Во второй половине XX века заболеваемость опухолью составляла примерно 5 случаев на 100 тыс. населения и 3–8 % от раков других локализаций, у мужчин занимая 4-е место после рака желудка, легкого, кожи. К XXI в. отмечалась стабилизация частоты, а затем и уменьшение распространенности опухоли [4, 5, 8, 9]. В России с 1998 г. именно рак красной каймы губ показывает наибольшую убыль в структуре заболеваемости онкологическими болезнями: во всей популяции стандартизированные показатели снизились с 2,6 до 1,1 случая на 100 тыс. населения (на 58,8 %, в среднем в год на 5,7 %), среди мужчин – с 5,3 до 2,2 (на 59 %, в среднем в год на 5,7 %), среди женщин – с 0,8 до 0,3 (на 55,5 %, в среднем в год на 5,3 %) [7].

Материалы и методы

Территориальной особенностью региона является наличие множества географических ландшафтов – от степных районов до зон вечной мерзлоты. Изучались и сравнивались эпидемиологические показатели в горных районах республики (Эльбрусский, Черекский, Зольский) и равнинных (Терский, Прохладненский, Майский), а также в 3 наиболее крупных городах (Нальчик, Прохладный, Баксан) и в остальной местности. Численность населения КБР в эти годы колебалась в пределах 860–900 тыс. человек (мужчин – 368,5–420,3 тыс., женщин – 413,3–477,6 тыс.). Материалом для исследования явились годовые отчеты ГУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава КБР за 1990, 1995, 2000, 2005, 2009–2014 гг. и также архивный биопсийный и послеоперационный материал ГУЗ «Патологи-

анатомическое бюро» Минздрава КБР за 2011–2012 гг. Рассчитывали интенсивные (грубые) и стандартизованные значения по полу и возрасту, общие и среднегодовые темпы прироста/убыли показателей заболеваемости злокачественными эпителиальными опухолями полости рта и красной каймы губ. Стандартизацию проводили прямым методом [10].

Результаты и обсуждение

Число впервые диагностированных больных раком полости рта и ротоглотки среди населения КБР и по интенсивным/грубым показателям, и по стандартизованным имеет явную тенденцию к снижению (рис. 1): за 25-летний период уменьшение заболеваемости во всей популяции составило 32,1 % (в среднем в год – 7,5 %), среди мужчин – 19,5 % (4,5 %), женщин – 53,6 % (15,0 %). Если до недавнего времени эти опухоли в структуре злокачественных новообразований в КБР в общей популяции (без учета специфических гендерных случаев) и у мужчин занимали 6–7-е место, то сейчас – одно из последних. У мужчин эта патология диагностировалась намного чаще, чем у женщин: стандартизованные показатели заболеваемости в 2009–2014 гг. – 8,7 и 2,2 на 100 тыс. населения соответственно. Число впервые выявленных больных карциномой данной локализации за этот же интервал времени у горожан превышало показатели жителей сельской местности (6,2 против 4,3 на 100 тыс. населения), а среди жителей равнинных и горных районов региона различия в заболеваемости отсутствовали.

Заболеваемость карциномой красной каймы губ в КБР стремительно уменьшается (рис. 2): стандартизованный тренд убыли за изученный период составил 74,2 % во всей популяции, среди мужчин – 83,9 %, женщин – 61,2 %. Вследствие этого она в общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями в КБР занимает сейчас последнее место среди всех статистически регистрируемых новообразований. Мужское население поражается значительно чаще

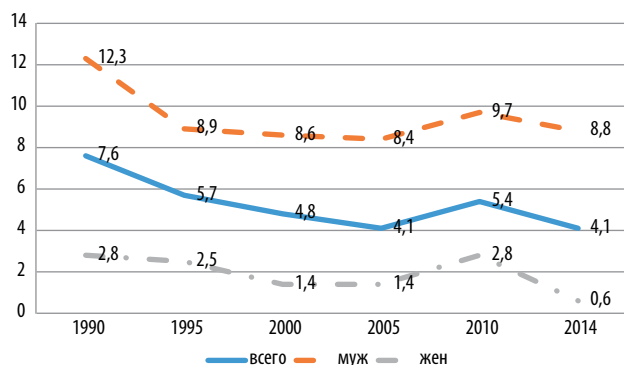


Рис. 1. Стандартизированные показатели заболеваемости раком полости рта и глотки в Кабардино-Балкарской Республике на 100 тыс. населения за 1990–2014 гг.

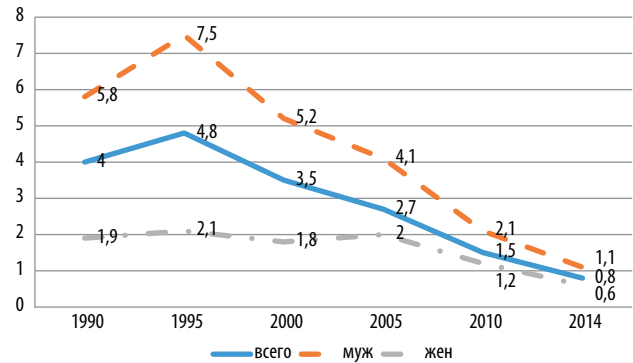


Рис. 2. Стандартизированные показатели заболеваемости раком красной каймы губ в Кабардино-Балкарской Республике на 100 тыс. населения за 1990–2014 гг.

женского: стандартизованные показатели заболеваемости за 2009–2014 гг. составляют 2,4 против 0,8 на 100 тыс. населения. За это же время случаев впервые выявленного рака красной каймы губ у жителей 3 наиболее крупных городов КБР регистрировалось меньше, чем у населения остальной местности: по стандартизованным значениям соответственно 1,1 и 1,8 на 100 тыс. населения. Заболеваемость данным новообразованием в горной и предгорной местностях КБР превышает таковую в равнинных районах: стандартизованные показатели составили соответственно 2,8 и 1,8 на 100 тыс. жителей.

Стандартизованные показатели заболеваемости карциномой каймы губ с использованием мирового стандарта возрастного распределения в возрастной группе 70 лет и старше значительно превышают таковые в остальных (рис. 3). В отличие от этого больные раком полости рта и ротоглотки преобладают в возрастных группах 50–59 и 60–69 лет.

В условиях ГУЗ «Патологоанатомическое бюро» Минздрава КБР всего за 2011–2012 гг. проведено 84 микроскопических исследования биопсийного и послеоперационного материала по поводу злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки и 23 – при подозрении на рак красной каймы губ. Подавляющее большинство наблюдений оральной локализации (94 %) по гистологическому строению представляли

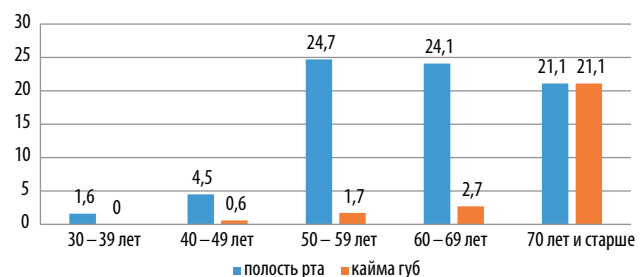


Рис. 3. Заболеваемость раком полости рта и красной каймы губ по возрастным группам в Кабардино-Балкарской Республике на 100 тыс. населения за 1990–2014 гг.

собой плоскоклеточную карциному с ороговением или без такового, единичные случаи пришлось на аденокарциному из малых и околоушной слюнных желез, недифференцированный (анapластический) рак, цилиндрому, ангиосаркому. Все случаи рака каймы губ диагностированы как ороговевающая или неороговевающая плоскоклеточная карцинома.

Выводы

Таким образом, в КБР в отличие от общероссийских показателей происходит уменьшение частоты встречаемости раковых опухолей полости рта и ротоглотки, особенно среди женского населения. При этом они по стандартизированным значениям регистрируются в 4 раза чаще среди мужчин, в 1,4 раза чаще у городских жителей, чем у сельских, а среди населения равнинных областей КБР заболеваемость сопоставима с таковой в горных и предгорных районах. У карциномы каймы губ наблюдается еще более значительное падение заболеваемости, по темпам убыли превышающее общероссийские показатели. Здесь мужское население поражается в 3 раза чаще женского (по стандартизованным значениям заболеваемости), жители сельских районов — в 1,6 раза чаще горожан, а число

впервые выявленных больных в горных районах во столько же раз превышает заболеваемость в степной и лесостепной зонах КБР. Заболеваемость раком полости рта преобладает в возрастных группах 50–59 и 60–69 лет, а карциномой красной каймы губ — в старческом возрасте (70 лет и старше). Подавляющее большинство наблюдений рака оральной локализации (94 %) и все случаи карциномы каймы губ по гистологическому строению представляли собой плоскоклеточную форму с ороговением или без такового.

В целях разработки общегосударственных и региональных программ борьбы с раком, принятия аргументированных управленческих решений основополагающими являются статистические и эпидемиологические данные о заболеваемости различных групп населения злокачественными новообразованиями и смертности от них. Установление факторов, способствующих развитию злокачественных опухолей, их распространенности среди населения, преобладающего гистологического строения позволяет активнее выявлять больных на ранних стадиях, эффективнее проводить диспансеризацию и профилактические мероприятия, планировать и осуществлять более рациональную тактику лечения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu S., Powers S., Zhu W., Hannun Y. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature* 2016;529:43–7.
2. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 208 с. [Gantsev Sh.Kh., Khusnutdinov Sh.M. Pathology and morphological characteristics of tumor growth. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2003. 208 p. (In Russ.)].
3. Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2004. 224 с. [Anichkov N.M., Kvetnoy I.M., Kononov S.S. Biology of neoplastic growth (molecular-medical aspects). Saint Petersburg: Praym-EVROZNAK, 2004. 224 p. (In Russ.)].
4. Профилактика злокачественных опухолей. Под ред. А.И. Серебровой, С.А. Холдина. М.: Медицина, 1974. 292 с. [Prevention of malignant tumors. Eds. by: A.I. Serebrova, S.A. Kholdina. Moscow: Meditsina, 1974. 292 p. (In Russ.)].
5. Шаргородский А.Г., Руцкий Н.Ф. Доброкачественные и злокачественные опухоли мягких тканей и костей лица. М.: ВУНМЦ, 1999. 140 с. [Shargorodskiy A.G., Rutskiy N.F. Benign and malignant tumors of soft tissues and bones of the face. Moscow: VUNMC, 1999. 140 p. (In Russ.)].
6. Клиническая онкология. Под ред. П.Г. Брюсова, П.Н. Зубарева. СПб.: СпецЛит, 2012. 455 с. [Clinical Oncology. Eds. by: P.G. Bryusov, P.N. Zubarev. Saint Petersburg: SpetsLit, 2012. 455 p. (In Russ.)].
7. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Старинский В.В., Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;2(5):5–10. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Gretsova O.P. The incidence of malignant neoplasms in population of Russia. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2014;2(5):5–10. (In Russ.)].
8. Дедков И.П., Позмогов А.И., Ромоданов А.П. Справочник по онкологии. Киев, 1980. 328 с. [Dedkov I.P., Pozmogov A.I., Romodanov A.P. Handbook of oncology. Kiev, 1980. 328 p. (In Russ.)].
9. Справочник по онкологии. Под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова. Киев, 2000. 558 с. [Handbook of oncology. Eds. by: S.A. Shalimov, Yu.A. Grinevich, D.V. Myasoedov. Kiev, 2000. (In Russ.)].
10. Медик В.А., Юрьев В.К. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 608 с. [Medik V.A., Yur'ev V.K. Public health and health care. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 608 p. (In Russ.)].

Соотношение рецепторов TrkA и p75 на клетках нейроэпителиальных опухолей – новая мишень воздействия комбинаций фактора роста нервов с цисплатином или темозоломидом

А.Н. Чернов

ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»;
Республика Беларусь, 220072 Минск, ул. Академическая, 28

Контакты: Александр Николаевич Чернов al.chernov@mail.ru

Цель работы — изучить экспрессию, соотношение TrkA- и p75-рецепторов на клетках анапластической астроцитомы, глиобластомы и медуллобластомы и установить их взаимосвязь с чувствительностью клеток опухолей к фактору роста нервов (ФРН) и его комбинациям с цисплатином или темозоломидом.

Материалы и методы. На первичных культурах клеток анапластической астроцитомы, глиобластомы и медуллобластомы изучены: 1) цитотоксический эффект ФРН и его комбинаций с цисплатином или темозоломидом по определению индекса цитотоксичности; 2) изменение экспрессии и соотношения рецепторов TrkA и p75 методом иммунофлуоресценции; 3) корреляции между экспрессией, соотношением рецепторов TrkA, p75 и индексом цитотоксичности реагентов с помощью методов корреляционного анализа.

Результаты. Установлено, что экспрессия и соотношение рецепторов зависят от типа опухоли и механизма действия реагентов. Экспрессия и соотношение рецепторов TrkA и p75 взаимосвязаны с чувствительностью клеток анапластической астроцитомы и глиобластомы к ФРН и его комбинациям с цисплатином или темозоломидом.

Заключение. Соотносительная экспрессия рецепторов TrkA, p75 и коэффициент ее корреляции с индексом цитотоксичности указывают на механизм (сигнальный путь), по которому идет гибель клеток.

Ключевые слова: фактор роста нервов, комбинация фактора роста нервов с цисплатином или темозоломидом, рецепторы TrkA, p75, соотношение рецепторов, индекс цитотоксичности, корреляции

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-53-61

The ratio of TrkA and p75 receptors on the cell neuroepithelial tumors – a new target effect of nerve growth factor with cisplatin and temozolomide and the combinations

A.N. Chernov

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus;
28 Akademicheskaya St., Minsk 220072, Republic of Belarus

Objective. To study the change of expression of TrkA, p75 receptors and their ratio on the human anaplastic astrocytoma, glioblastoma and medulloblastoma cells cultures exposed to nerve growth factor (NGF) and its combination with cisplatin or temozolomide, to establish participation of expression of the receptors in sensitivity tumor cells to NGF and its combinations with chemotherapeutical drugs.

Materials and methods. In primary cell cultures of anaplastic astrocytoma, glioblastoma and medulloblastoma were studied: 1) cytotoxicity effects of nerve growth factor and its combination with cisplatin or temozolomide; 2) the expression of TrkA, p75 receptors and the its ratio by immunofluorescence; 3) correlation between expression of TrkA, p75 receptors, the its ratio and index of cytotoxicity of reagents.

Results. It is found that the expression of the receptors and the relationship depends on the tumor type and reagents' mechanism of action. Expression of TrkA and p75 receptors and their ratio correlated with sensitivity of anaplastic astrocytoma and glioblastoma cells to NGF and its combination with cisplatin or temozolomide.

Conclusion. Relative expression of TrkA/p75 receptor, and its coefficient of correlation with index of cytotoxicity point to a mechanism (signaling pathway), on which there is cell death.

Key words: nerve growth factor, combination of nerve growth factor with cisplatin or temozolomide, TrkA, p75 receptors, the ratio receptors, index of cytotoxicity, correlations

Введение

В настоящее время злокачественные новообразования по показателям распространенности, инвалидизации и смертности вышли на 2-е место вслед за патологией сердечно-сосудистой системы [1]. У детей и подростков интракраниальные неоплазии по степени распространенности занимают 2-е место после лейкозов, представляя собой гетерогенную по гистологическим типам группу. К наиболее злокачественным опухолям относятся медуллобластомы, нейробластомы, глиобластомы и анапластические астроцитомы [2, 3]. Прогноз для этих пациентов крайне неблагоприятный. Общая 5-летняя выживаемость составляет менее 50–60 % после хирургического вмешательства, дополняемого химио- и лучевой терапией [4–6]. Общеизвестным фактом являются тяжелые токсические последствия химиотерапии на организм пациента. Это делает актуальным поиск новых подходов и стратегий лечения опухолей мозга: антиангиогенная, сонофотодинамическая и таргетная терапия [7, 8]. Последняя подразумевает исследование новых эффективных соединений, а также мишеней их воздействия на опухолевые клетки [7]. Среди таких соединений перспективным выглядит класс эндогенных биорегуляторов полифункциональной природы – ростовых факторов, которых к настоящему времени открыто более 80 [9]. Наиболее хорошо изучен фактор роста нервов (ФРН), способствующий выживаемости и развитию клеток центральной нервной системы, одновременно вызывающий ингибирование ангиогенеза, инвазии опухоли [10, 11]. Обнаружено, что ФРН обладает цитотоксическим противоопухолевым эффектом на культурах клеток интракраниальных неоплазий, который может усиливаться при комбинированном его применении с химиопрепаратами [9]. Поскольку химиотерапия опухолей мозга в клинике проводится с применением темозоломида и препаратов платиновой группы (цисплатина, карбоплатина и т.д.) [1, 4, 13, 14], то для сочетания с ФРН автором были выбраны указанные химиопрепараты. Доказано, что ФРН реализует свои эффекты на клетках через связывание с рецепторами – высокоаффинным тирозинкиназным TrkA и низкоаффинным, содержащим домен смерти p75 [11, 15, 16]. Экспрессия первого из этих рецепторов на нейробластомах является маркером благоприятного прогноза у пациентов с данной патологией, способствуя спонтанной регрессии опухоли в менее злокачественную ганглионеврому [11, 16–19].

Остается неизученным вопрос, могут ли рецепторы TrkA и p75 на клетках анапластической астроцитомы, глиобластомы и медуллобластомы являться мишенями воздействия комбинаций ФРН с цисплатином или темозоломидом.

Цель исследования – изучить экспрессию, соотношение рецепторов TrkA и p75 на клетках анапласти-

ческой астроцитомы, глиобластомы и медуллобластомы и установить их взаимосвязь с чувствительностью клеток опухолей к ФРН и его комбинациям с цисплатином или темозоломидом.

Материалы и методы

Пациенты. Исследование выполнено на 19 пациентах в возрасте от 1 до 16 лет (медиана 8 лет), страдающих анапластической астроцитомой ($n = 5$), глиобластомой ($n = 7$) и медуллобластомой ($n = 7$), находившихся на лечении в детском нейрохирургическом отделении Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска в 2010–2012 гг.

Первичная культура клеток нейроэпителиальных опухолей. Поступавший из клиники в течение 1 ч материал в стерильных условиях ламинарного бокса (Lobconco, США) отмывали от крови, освобождали от соединительно-тканых элементов в растворе Хэнкса (Sigma-Aldrich, США), содержащем 4 % сульфат гентамицина (Белмедпрепараты, РБ), и механически измельчали до мелких частиц. Клетки подвергали 10-минутной ферментативной обработке смесью 0,25 % раствора трипсина и 0,02 % этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в соотношении 1:3 (Sigma-Aldrich, США) при температуре 37 °C. Действие фермента нейтрализовали внесением в чашки Петри с посевами 1 мл эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich, США). Обработанный материал подсчитывали в камере Горяева (Минимед, Россия) и переносили в количестве 500 тыс. клеток/мл в чашки Петри ($d = 35$ мм, Nunc, Дания) с 1 мл среды «Игла» в модификации Дульбекко (DMEM, Sigma-Aldrich, США), содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки. Клетки опухолей культивировали на протяжении 2 сут в стандартных условиях CO₂-инкубатора (Heracell, США) при температуре 37 °C, 95 % влажности и 5 % парциальном давлении CO₂ [20, 21].

Индекс цитотоксичности реагентов. На культурах опухолей тестировали цисплатин (Veropharm, Россия) в дозе $3,3 \times 10^{-6}$ М (1 мкг/мл), темозоломид (Orion Pharma, Финляндия) в дозе $10,3 \times 10^{-6}$ М (2 мкг/мл), 7S-форму рекомбинантного ФРН человека (Sigma-Aldrich, США) в дозе $8,8 \times 10^{-9}$ М (0,1 мкг/мл) и комбинации ФРН с 10-кратно сниженной концентрацией цисплатина или темозоломида (цисплатин – $3,3 \times 10^{-7}$ (0,1 мкг/мл), темозоломид – $10,3 \times 10^{-7}$ М (0,2 мкг/мл)). Внесение реагентов проводили на стадии логарифмического роста культур, достижение которой оценивали визуально по резко возросшему количеству митозов и численности клеток с помощью цифровой фотокамеры Altra20, снабженной программным обеспечением Analysis getIT (Olympus, Япония), на инвертированном микроскопе NY-2E (Carl Zeiss, Германия) при увеличении $\times 312$ [12]. Оценку индекса цитотоксичности (ИЦ) тестируемых соединений проводили спустя 1 сут после

экспозиции опухолевых культур с реагентами. Для этого оценивали чувствительность образцов неоплазий к реагентам на основе изучения гибели клеток, визуализируемой по поглощению 0,2 % раствора трипанового синего (Alta Aesar, Германия) в камере Горяева. Из посевов удаляли среду, добавляли 1 мл 0,25 % трипсина с ЭДТА и инкубировали в течение 5 мин при температуре 37 °С. Клетки пипетировали, вносили 1–2 капли 0,2 % раствора трипанового синего и переносили 20 мкл суспензии в камеру Горяева.

Подсчитывали количество мертвых (окрашенных) и жизнеспособных (прозрачных) клеток в 15 больших квадратах по диагонали и определяли их соотношение [20]. Полученный эффект — степень подавления роста опухолевых клеток химиопрепаратом [22] — был выражен ИЦ:

$$N \% = (1 - \text{Опыт} / \text{Контроль}) \times 100,$$

где N % — ИЦ препаратов; Опыт — выживаемость клеток при действии химиопрепаратов, ФРН и его комбинаций с химиопрепаратами; Контроль — выживаемость клеток в контроле [22].

Иммунофлуоресценция. Выявление рецепторов TrkA, p75 выполнено на первичных культурах, полученных от пациентов с анапластической астроцитомой, глиобластомой и медуллобластомой. В каждую чашку Петри по истечении 2 сут роста культур наносили ФРН либо его комбинацию с 10-кратно сниженными концентрациями цисплатина или темозоломида. Спустя 1 сут среду удаляли и посевы 5-кратно промывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ) (145 мМ хлорида, 7,3 мМ гидрофосфата и 2,7 мМ дигидрофосфата натрия, pH = 7,2), содержащим 1 % бычьего сывороточного альбумина, 4 % козьей сыворотки (Sigma-Aldrich, США) и 0,2 % тритона X-100. На образцы наносили первичные моноклональные антитела к рецепторам ФРН: Anti-TrkA (SAB4902032, Sigma-Aldrich, США) и Anti-p75 (Pan-NGFR, Sigma-Aldrich, США) в разведении 1:100. Указанные антитела разводили ФСБ на 0,3 % тритоне X-100. Клетки с антителами инкубировали в течение 24 ч при температуре 4 °С. После 3-кратной промывки ФСБ культуры подвергали воздействию вторичных кроличьих FITC-конъюгированных антител Anti-Rabbit Ig-FITC (Sigma-Aldrich, США) в разведении 1:1000 и выдерживали в темноте на протяжении 2 ч при комнатной температуре [23]. После инкубации посевы 3 раза отмывали от избытка реагентов и просматривали под флуоресцентным микроскопом Leitz MPV-2 (Германия) с цифровой камерой Leica DC350F (Германия) с возбуждающим 330–390 нм и эмиссионным 455–700 нм фильтрами L2, экспозицией 690 мс, усилением G1 при увеличении объектива $\times 16$. Делали калибровку для данного объектива и переводили пиксели в микрометры. С помощью компьютерной программы ImageJ (версия 1.45g) оценивали:

1) процентное соотношение флуоресцирующих клеток к их общему количеству в 5 полях зрения для каждого образца;

2) интенсивность флуоресценции (пиксель/мкм²) в расчете на 1 клетку;

3) на основании ранее вычисленных показателей рассчитывали соотношение TrkA/p75-рецепторов.

Определяли корреляции между соотношением TrkA/p75-рецепторов и ИЦ ФРН, его комбинаций с химиопрепаратами на клетки опухолей. Проанализировано 800 посевов.

Статистическая обработка данных. Каждый эксперимент проводили не менее чем в 3 (3–5) независимых повторях. Результаты представляли как среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего для выборки объема n ($M \pm m$). Для сравнения 2 групп с относительно большим объемом выборки ($n > 50$) по выраженности количественных признаков применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA one-way) и F -критерий (Фишера) [24]. Предварительно каждую выборку проверяли на нормальность (распределение Гаусса) по критерию Колмогорова–Смирнова/Лиллифора и на однородность дисперсий по F -критерию. Вариабельность признаков оценивали по величине стандартного квадратического отклонения (σ).

С помощью двухфакторного дисперсионного анализа без повторений (ANOVA two-way) рассчитывали уровни значимости для зависимости экспрессии рецепторов TrkA, p75, их соотношения от типа опухоли, механизма действия ФРН и его комбинаций с химиопрепаратами. Установление корреляционных зависимостей между 2 неродственными показателями в выборке, подчиняющейся нормальному распределению, осуществляли с использованием коэффициента ранговой корреляции Пирсона r [24, 25]. Статистическую значимость коэффициентов корреляции в выборках, подчиняющихся нормальному распределению, оценивали по критерию Стьюдента t [25, 24]. Статистическую значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Для проведения описательной статистики и оценки статистической значимости различий между 2 группами использовали программу StatPlus 2005 пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

На 1-м этапе оценивали ИЦ реагентов и их комбинаций при воздействии на культуры опухолевых клеток. Для этого ИЦ ФРН и его комбинаций с химиопрепаратами сравнивали с обособленным действием химиопрепаратов (табл. 1).

Данные табл. 1 показывают, что цитотоксическое действие комбинации ФРН + цисплатин было выше ($p < 0,05$) индивидуального эффекта ФРН на культурах клеток анапластической астроцитомы и медуллоблас-

Таблица 1. Индекс цитотоксичности (%) химиопрепаратов, фактора роста нервов и его комбинаций с химиопрепаратами при воздействии на клетки интракраниальных опухолей

Реагент	Индекс цитотоксичности, %		
	Анапластическая астроцитома	Глиобластома	Медуллобластома
Цисплатин	53,3 ± 6,4	46,9 ± 4,8	47,5 ± 5,1
Темозоломид	46,0 ± 5,4	40,0 ± 5,6	36,5 ± 3,3
Фактор роста нервов	55,8 ± 5,4	48,2 ± 4,7	37,4 ± 3,2
Фактор роста нервов + цисплатин	84,7 ± 3,6*	43,2 ± 4,2	47,3 ± 2,6*
Фактор роста нервов + темозоломид	52,4 ± 9,0	41,2 ± 6,4	52,2 ± 5,9*

*Статистически значимые ($p < 0,05$) отличия индекса цитотоксичности комбинаций реагентов от обособленного действия фактора роста нервов.

томы. Противоопухолевый эффект комбинации ФРН + темозоломид был выше ($p < 0,05$) действия ФРН на клетках медуллобластомы. Эффективность ФРН была сопоставима с цитотоксическим действием химиопрепаратов на клетках всех тестируемых опухолей.

Аддитивный эффект комбинации реагентов на культурах неопластических клеток поставил вопросы: могут ли рецепторы ФРН – TrkA и p75 – являться мишенями комбинаций ростового фактора с химиопрепаратами? Как изменяется экспрессия рецепторов на опухолевых клетках при воздействии комбинаций ФРН с цисплатином или темозоломидом?

Определяли количество неопластических клеток, экспрессирующих рецепторы TrkA и p75 под воздействием ФРН и его комбинаций с цисплатином или темозоломидом.

В целях изучения экспрессии TrkA- и p75-рецепторов и их соотношения на опухолевые клетки наносили антитела к рецепторам и реагенты, определяя интенсивность FITC-флуоресценции рецепторов в пересчете на 1 клетку (рис. 1, 2).

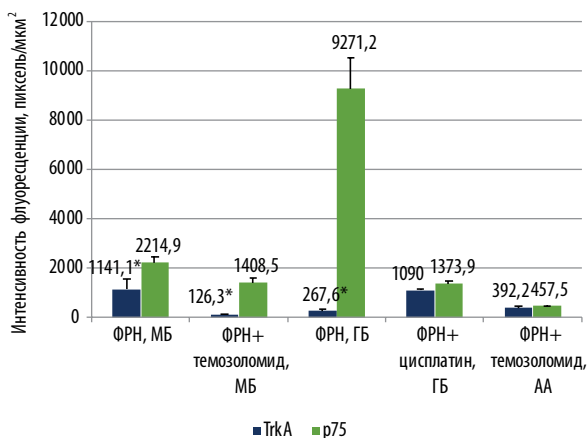


Рис. 1. Серии экспериментов, где в опухолевых клетках преобладала интенсивность FITC-флуоресценции антител к p75-рецепторам (группа «p75»). *Статистически значимые ($p < 0,05$) отличия интенсивности флуоресценции TrkA-рецептора от p75 в пределах 1 серии

Анализ результатов позволил распределить серии экспериментов при воздействии ФРН и его комбинаций с цисплатином или темозоломидом по 2 группам, в каждой из которых статистически значимо ($p < 0,05$) преобладала экспрессия рецепторов TrkA или p75 (см. рис. 1, 2).

К группе «p75» (см. рис. 1) были отнесены 5 серий опытов (в каждой из которых на клетки одного типа опухоли воздействовали одним из реагентов): при воздействии ФРН и комбинации ФРН + темозоломид – на клетки медуллобластомы; ФРН, комбинации ФРН + цисплатин – на клетки глиобластомы; ФРН + темозоломид – на клетки анапластической астроцитомы.

К группе «TrkA» (см. рис. 2) – 4 серии: при воздействии комбинации ФРН + цисплатин – на клетки медуллобластомы; комбинации ФРН + темозоломид – на клетки глиобластомы; ФРН, комбинации ФРН + цисплатин – на клетки анапластической астроцитомы.

Из рис. 1 и 2 видно, что экспрессия TrkA-рецептора в пределах каждой серии статистически значимо

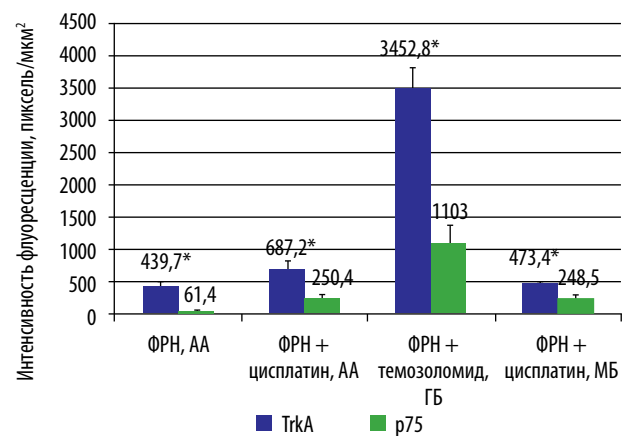


Рис. 2. Серии экспериментов, где в опухолевых клетках преобладала интенсивность FITC-флуоресценции антител к TrkA-рецепторам (группа «TrkA»). *Статистически значимые ($p < 0,05$) отличия интенсивности флуоресценции TrkA-рецептора от p75 в пределах 1 серии

Таблица 2. Зависимость экспрессии TrkA-, p75-рецепторов и их соотношения от механизма действия реагентов

Зависимость экспрессии TrkA-, p75-рецепторов и их соотношения	Реагент			
	все реагенты	фактор роста нервов	фактор роста нервов + цисплатин	фактор роста нервов + темозоломид
От типа опухоли, <i>p</i>	$2,0 \times 10^{-11}$ (90)	$0,0028$ (18)	$0,011$ (18)	$0,52$ (18)

Примечание. Здесь и в табл. 3: курсивом выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$). В скобках — число степеней свободы для образцов опухолей пациентов, подвергнутых воздействию фактора роста нервов и его комбинаций с цисплатином или темозоломидом.

Таблица 3. Зависимость экспрессии TrkA-, p75-рецепторов и их соотношения от типа опухоли

Зависимость экспрессии TrkA-, p75-рецепторов и их соотношения	Тип опухоли			
	все типы	анapластическая астроцитомы	глиобластома	медуллобластома
От механизма действия реагента, <i>p</i>	$1,1 \times 10^{-23}$ (90)	$0,00074$ (25)	$1,0 \times 10^{-18}$ (30)	$5,8 \times 10^{-9}$ (30)

($p < 0,05$) отличалась от таковой для рецептора p75. Исключение составили серии при применении комбинации ФРН + цисплатин на клетки глиобластомы и ФРН + темозоломид на клетки анапластической астроцитомы.

Следует обратить внимание на то, что в пределах 1 серии все пациенты с одним типом опухоли относились к одной группе («TrkA» или «p75»), т.е. для всех пациентов было характерно преобладание экспрессии одного типа рецепторов. Тогда как клетки тех же пациентов (с указанным типом опухоли) под действием другого реагента (в другой серии) проявляли доминирование другого типа рецепторов во всех случаях. Например, все исследуемые пациенты ($n = 7$), страдающие медуллобластомой, при воздействии ФРН и комбинации ФРН + темозоломид были отнесены к группе «p75», а при воздействии ФРН + цисплатин — к группе «TrkA». Такое доминирование того или иного типа рецепторов в каждой серии опытов связано с механизмом действия реагентов и зависит от типа опухоли. Необходимо отметить, что экспрессия p75-рецепторов статистически значимо ($p < 0,05$) отличалась от TrkA-рецепторов как внутри каждой из указанных групп («TrkA», «p75»), так и между ними (табл. 2, 3).

В группе «p75» преобладала экспрессия рецептора p75, которая была статистически значимо ($p = 0,001$) выше экспрессии в группе «TrkA», и наоборот.

Методом двухфакторного дисперсионного анализа установлена зависимость экспрессии TrkA-, p75-рецепторов и их соотношения от типа опухоли и механизма действия реагентов (см. табл. 2). Экспрессия рецепторов TrkA, p75 и их соотношение статистически значимо зависят от типа опухоли ($p = 2,0 \times 10^{-11}$) и механизма действия реагентов ($p = 1,1 \times 10^{-23}$). Зависимость от типа опухоли была установле-

на при действии ФРН и комбинации ФРН + цисплатин. Зависимость от механизма действия реагента была констатирована для всех рассматриваемых типов опухолей. Таким образом, зарегистрирована более сильная зависимость экспрессии TrkA-, p75-рецепторов от механизма действия реагента, чем от типа опухоли.

Изучали соотношение рецепторов TrkA/p75 на клетках опухолей (табл. 4).

Данные табл. 4 показывают, что в группах «TrkA» и «p75» значения интенсивности флуоресценции антител к TrkA- и p75-рецепторам, а также соотношение TrkA/p75 статистически значимо отличались как в своей группе, так и между группами ($p = 0,04$; $p = 0,0002$ и $p = 0,0004$ соответственно). Между группами были выявлены статистически значимые ($p = 0,03$) различия для величин, выражающих в процентном отношении разницу интенсивностей флуоресценции преобладающего над меньшим типами экспрессирующихся рецепторов (разница %), данный показатель был статистически значимо выше в группе «p75». При одинаковом уровне ИЦ в группах «TrkA» и «p75» этот факт свидетельствует о большей аффинности TrkA-рецептора и различиях в механизмах взаимного функционирования рецепторов. Он подтверждается показателями соотношения TrkA/p75-рецепторов, отличающимися между группами в 12,8 раза ($p = 0,0004$).

На основании анализа полученных результатов возник вопрос: существует ли взаимосвязь экспрессии TrkA-, p75-рецепторов и их соотношения (TrkA/p75) с чувствительностью клеток опухолей к ФРН и его комбинациям с цисплатином или темозоломидом? С этой целью автор рассчитывал коэффициент корреляции между ИЦ неопластических клеток пациентов, обработанных ФРН и его комбинациями с цисплатином или

Таблица 4. Интенсивность флуоресценции антител к TrkA- и p75-рецепторам, их соотношение и индекс цитотоксичности в группах пациентов с преобладанием TrkA- и p75-рецепторов*

Показатель	Группа «TrkA»		Группа «p75»		Уровень значимости между группами
Интенсивность флуоресценции к TrkA, пиксель/мкм ²	1379,9 ± 316,7	<i>p</i> внутри группы 0,01	616,2 ± 137,1	<i>p</i> внутри группы 0,0005	<i>p</i> = 0,04
Интенсивность флуоресценции к p75, пиксель/мкм ²	459,2 ± 153,4		3095,9 ± 652,7		<i>p</i> = 0,0002
Разница, %	842,4 ± 455,3		1587,9 ± 206,5		<i>p</i> = 0,03
Соотношение TrkA/p75	7,7 ± 0,2		0,6 ± 0,2		<i>p</i> = 0,0004
Индекс цитотоксичности, %	48,8 ± 3,5		45,4 ± 4,8		<i>p</i> = 0,39

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели (*p* < 0,05). Разница, % – это различие между преобладающим и меньшим значениями интенсивности флуоресценции в % в серии эксперимента, рассчитывали по формуле: ((экспрессия TrkA/экспрессия p75) × 100) – ((экспрессия p75/экспрессия TrkA) × 100) в серии, где преобладала экспрессия TrkA-рецептора, и ((экспрессия p75/экспрессия TrkA) × 100) – ((экспрессия TrkA/экспрессия p75) × 100) в серии, где преобладала экспрессия p75 рецептора.

*Приведены средние значения ± ошибка среднего, вычисляемые по данным всех пациентов (во всех сериях) в пределах 1 группы.

темозоломидом, и экспрессией TrkA-, p75-рецепторов, их соотношением.

В целях выявления механизмов действия ФРН и его комбинаций с химиопрепаратами в опухолевых клетках определяли изменение экспрессии TrkA-, p75-рецепторов относительно их экспрессии на клетках контрольных серий.

Статистически значимые корреляции экспрессии рецепторов TrkA и p75 с ИЦ реагентов выявлены для клеток анапластической астроцитомы и глиобластомы. В сериях опытов документировано наличие различных вариантов корреляций ИЦ с экспрессией рецепторов и их соотношением. Это свидетельствует о наличии различных механизмов действия реагентов, некоторые из которых можно установить путем сопоставления коэффициентов корреляций со значениями, отражающими в процентах экспрессию рецепторов TrkA и p75 по отношению к экспрессии рецепторов в контрольных сериях. Противоположные знаки коэффициентов корреляций TrkA- и p75-рецепторов с ИЦ документируют антагонизм действия указанных рецепторов по отношению к гибели клеток (табл. 5).

Например, на клетках анапластической астроцитомы при воздействии ФРН преобладала экспрессия TrkA-рецептора, при этом, как и в контрольной серии, была отмечена положительная корреляция (*p* < 0,05) ИЦ с соотношением TrkA/p75-рецепторов. Следовательно, цитотоксический эффект ФРН реализуется преимущественно через TrkA-рецепторы (см. табл. 4). Воздействие комбинации ФРН + цисплатин на клетки анапластической астроцитомы приводило к снижению экспрессии преобладающего в серии TrkA-рецептора по отношению к экспрессии рецептора p75 в сравнении с контрольной серией. Положительная (*p* < 0,0001) корреляция ИЦ с экспрессией p75-рецептора свидетельствует о наличии сигнального пути, запускаемого

через него (см. табл. 4). Механизм действия данной комбинации, проявляющийся значительным увеличением экспрессии p75-рецептора (при менее интенсивном росте TrkA), совпадает с механизмом гибели клеток опухоли через p75-рецепторы, что свидетельствует о потенциальной эффективности данной комбинации реагентов. На клетках анапластической астроцитомы при воздействии комбинации ФРН + темозоломид установлены положительные (*p* < 0,05) корреляции ИЦ с экспрессией TrkA-рецептора, соотношением TrkA/p75-рецепторов и отрицательная (*p* < 0,01) корреляция с экспрессией p75-рецептора, что свидетельствует о запуске гибели неопластических клеток в основном через TrkA-путь. Тогда как механизм действия комбинации ФРН + темозоломид, выраженный отсутствием преобладающего типа рецептора в соотношении (в отличие от контроля, где преобладает TrkA) и значительным ростом экспрессии p75-рецептора, препятствует ее эффективному цитотоксическому действию.

При воздействии ФРН на клетки глиобластомы установлена положительная корреляция (*p* < 0,02) ИЦ реагента с соотношением TrkA/p75-рецепторов и отрицательная (*p* < 0,0001) ИЦ реагента с экспрессией p75-рецептора, что указывает на запуск гибели клеток через TrkA-путь. Противоположные знаки корреляционных зависимостей указывают на антагонизм TrkA- и p75-рецепторов в гибели опухолевых клеток. Механизм действия ФРН в клетках глиобластомы характеризовался преобладанием экспрессии p75-рецептора (так же, как в контроле), уменьшением соотношения TrkA/p75 (по сравнению с контролем).

Экспрессия TrkA-рецептора статистически значимо не изменялась. Такой механизм действия ФРН препятствует гибели опухолевых клеток через TrkA-рецепторы. При воздействии комбинации ФРН +

Таблица 5. Коэффициент корреляции между экспрессией TrkA-, p75-рецепторов, их соотношением и индексом цитотоксичности реагентов при воздействии на клетки опухолей

Серия эксперимента	Число степеней свободы	Преобладающий тип рецептора в серии	Интенсивность флуоресценции антител к рецепторам по отношению к контрольной серии, %		Коэффициент корреляции с индексом цитотоксичности, r , уровень значимости, p		
			TrkA	p75	TrkA	p75	соотношение TrkA/p75
АА – контроль	54	TrkA (6,7)	100,0	100,0	—	—	—
АА – ФРН	54	TrkA (7,2)	112,9	106,4	0,13	–0,32	0,43 $p < 0,05$
АА – ФРН + ЦП	54	TrkA (2,7)*	176,4**	434**	–0,19	0,68 $p < 0,0001$	–0,20
АА – ФРН + ТД	54	Нет преобладания	100,7	792,9**	0,42 $p < 0,05$	–0,51 $p < 0,01$	0,46 $p < 0,05$
ГБ – контроль	68	p75 (20,8)	100,0	100,0	—	—	—
ГБ – ФРН	68	p75 (34,6)*	94,6	157,9**	0,27	–0,71 $p < 0,0001$	0,44 $p < 0,02$
ГБ – ФРН + ЦП	68	Нет преобладания	385,4**	23,4**	–0,65 $p < 0,0001$	–0,06	–0,47 $p < 0,02$
ГБ – ФРН + ТД	68	TrkA (3,1)	1221**	18,8**	0,50 $p < 0,001$	–0,53 $p < 0,001$	0,63 $p < 0,0001$
МБ – контроль	66	p75 (2,1)	100,0	100,0	—	—	—
МБ – ФРН	66	p75 (1,9)	117,4	110,3	0,12	–0,28	0,26
МБ – ФРН + ЦП	66	TrkA (1,9)	48,7**	12,4**	–0,04	–0,3	0,25
МБ – ФРН + ТД	66	p75 (11,2)*	13**	70,1	0,27	0,34	–0,01

Примечание. В скобках указаны значения экспрессии преобладающего типа рецептора по отношению к меньшему в каждой серии (количество преобладающего в соотношении типа рецепторов/количество рецепторов противоположного типа). Жирным шрифтом, символом * обозначены статистически значимые ($p < 0,05$; $p < 0,01$) отличия значений экспрессии преобладающего рецептора по отношению к меньшему в каждой серии по сравнению с контролем. Интенсивность флуоресценции антител к рецепторам по отношению к контрольной серии, %, вычислялась по формуле: (экспрессия TrkA (или p75) под воздействием реагента/экспрессия TrkA (или p75) в контроле) $\times 100$. Условно интенсивность флуоресценции антител к TrkA- или p75-рецепторам в контрольных сериях для каждого типа опухоли принята за 100 %. Жирным шрифтом, символом ** обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия интенсивности флуоресценции антител к рецепторам по отношению к контрольной серии. Жирным шрифтом обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции индекса цитотоксичности с экспрессией TrkA- и p75-рецепторов и их соотношением. Знак прочерка в графах для корреляций в контрольных сериях указывает на то, что данные корреляции не рассчитаны, поскольку индекс цитотоксичности в контрольных посевах равен нулю. АА – анапластическая астроцитома; ФРН – фактор роста нервов; ЦП – цисплатин; ТД – темозоломид; ГБ – глиобластома; МБ – медуллобластома.

темозоломид на клетки глиобластомы выявлены положительные корреляции между ИЦ комбинации и экспрессией TrkA-рецептора ($p < 0,001$), соотношением TrkA/p75-рецепторов ($p < 0,001$) и отрицательная ($p < 0,0001$) корреляция между ИЦ комбинации и экспрессией p75-рецептора. Такие показатели констатируют активацию гибели клеток опухоли через TrkA-сигнальный путь. При этом механизм действия комбинации ФРН + темозоломид по своим показателям соответствовал установленным корреляционным зависимостям. Например, при положительной корреляции

между ИЦ и экспрессией TrkA-рецептора, соотношением TrkA/p75 в механизме действия наблюдали доминирование TrkA-рецептора над p75 (в отличие от контроля, где доминировал p75-рецептор), увеличение численности TrkA-рецептора (в 12 раз) по сравнению с контролем. При отрицательной корреляции между ИЦ и p75-рецептором его экспрессия была статистически значимо ингибирована (в 5 раз по отношению к контролю). Таким образом, комбинация ФРН + темозоломид обладает потенциальной противоопухолевой эффективностью.

При воздействии ФРН и его комбинаций с цисплатином или темозоломидом на клетки медуллобластомы не было установлено статистически значимых корреляций экспрессии TrkA-, p75-рецепторов и их соотношения с ИЦ реагентов.

В сериях при воздействии ФРН и комбинации ФРН + темозоломид на клетки медуллобластомы преобладал рецептор p75. Применение ФРН стимулировало на неопластических клетках экспрессию p75 в большей степени, чем TrkA-рецептора, по отношению к контролю, при этом их численность становилась примерно одинаковой. Воздействие комбинации ФРН + темозоломид на клетки медуллобластомы приводило к статистически значимому ($p < 0,001$) ингибированию на них экспрессии TrkA-рецептора (в 7,5 раза) при незначительном подавлении экспрессии p75, что явилось причиной статистически значимого преобладания p75-рецептора на клетках опухоли по сравнению с контролем. При воздействии комбинации ФРН + цисплатин на клетки медуллобластомы преобладала ($p < 0,05$) экспрессия TrkA-рецепторов, явившаяся результатом стимулирования ($p < 0,01$) комбинацией синтеза молекул TrkA-рецептора и сильного ингибирования p75-рецептора на клетках опухоли. Вследствие наличия функционального антагонизма у данных рецепторов и более выраженного подавления экспрессии p75-рецептора, чем TrkA-рецептора (образующих структурные гетерокомплексы на мембранах клеток), p75-рецептор препятствует значительному увеличению численности TrkA и гибели клеток медуллобластомы через TrkA-сигнальный путь. Приведенные механизмы действия ФРН и его комбинаций с цисплатином или темозоломидом на клетки медуллобластомы, отсутствие статистически значимых корреляций с ИЦ свидетельствуют о том, что гибель клеток осуществляется через альтернативные сигнальные пути.

Таким образом, установлены статистически значимые положительные и отрицательные корреляции между ИЦ реагентов и экспрессией TrkA-, p75-рецепторов, их соотношением (TrkA/p75) на клетках анапластической астроцитомы и глиобластомы. Различные варианты корреляционных зависимостей указывают на доминирование разных сигнальных каскадов, запускающих гибель опухолевых клеток. Среди них для исследованных типов опухолей преобладал TrkA-путь: при воздействии ФРН, комбинации ФРН + темозоломид на клетки анапластической астроцитомы и глиобластомы. Гибель клеток анапластической астроцитомы и глиобластомы через p75-рецепторы установлена при воздействии комбинации ФРН + цисплатин. На клетках медуллобластомы статистически значимых корреляций экспрессии указанных рецепторов с ИЦ не выявлено.

Во всех сериях экспериментов и на всех типах опухолей зарегистрирован функциональный антагонизм

экспрессии TrkA-, p75-рецепторов по отношению к гибели клеток (только в случае применения ФРН + цисплатин на клетках глиобластомы он маскируется экспрессией aberrантных TrkAIII-рецепторов). Соотношение TrkA/p75-рецепторов и коэффициент его корреляции с ИЦ документируют механизм (сигнальный каскад), по которому идет гибель клеток опухоли при воздействии ФРН и его комбинаций с цисплатином или темозоломидом. На гибель опухолевых клеток также влияют тип доминирующего рецептора, его статус, описываемый соотношением TrkA/p75 (сверхэкспрессия, ингибирование или одинаковое количество), возможно формирование структурных гетерокомплексов рецепторов TrkA–p75 [26]. На наличие последнего факта указывают коэффициенты корреляций между ИЦ реагентов и экспрессией TrkA-, p75-рецепторов одного знака и соответствующие им функциональные изменения экспрессии рецепторов [27–31].

Выводы

Установлено присутствие TrkA- и p75-рецепторов на клетках анапластической астроцитомы, глиобластомы и медуллобластомы при воздействии на них ФРН и его комбинаций с цисплатином или темозоломидом.

При воздействии любого из указанных реагентов на клетки опухоли наблюдали различия в экспрессии TrkA- и p75-рецепторов и их соотношения (в пересчете на 1 клетку) в пределах одного и различных типов опухолей.

В каждой серии эксперимента статистически значимо ($p = 0,001$) преобладала экспрессия TrkA- либо p75-рецептора, на основании чего сформированы группы «TrkA» и «p75». Экспрессия рецепторов TrkA и p75 также статистически значимо ($p = 0,03$) различалась между указанными группами.

Верифицирована зависимость экспрессии рецепторов TrkA, p75 от механизма действия реагента ($p = 1,1 \times 10^{-23}$) и от типа опухоли ($p = 2,0 \times 10^{-11}$).

Установлены статистически значимые ($p < 0,05$; $p < 0,0001$) положительные ($r = 0,42–0,68$; число степеней свободы 54–68) и отрицательные ($r = -0,42–(-0,71)$; число степеней свободы 54–68) корреляции между ИЦ ФРН, его комбинаций с цисплатином, темозоломидом и показателями экспрессии рецепторов TrkA, p75, их соотношением на клетках анапластической астроцитомы и глиобластомы. Различные варианты корреляционных зависимостей указывают на доминирование разных сигнальных каскадов (TrkA-, p75-пути), запускающих гибель опухолевых клеток при воздействии реагентов. Соотносительная экспрессия TrkA/p75-рецепторов и коэффициент ее корреляции с ИЦ указывают на механизм (сигнальный путь), по которому идет гибель клеток.

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

1. Grauer O., Pascher Ch., Hartmann Ch. et al. Temozolomide and 13-cis retinoic acid in patients with anaplastic gliomas: a prospective single-arm monocentric phase-II study (RNOP-05). *J Neurooncol* 2011;104(3):801–9.
2. Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей Беларуси: заболеваемость, выживаемость, смертность, подходы к паллиативной помощи. Минск, 2008. 180 с. [Savva N.N., Zborovskaya A.A., Aleynikova O.V. Malignant tumors in children of Belarus: incidence, survival, mortality approaches to palliative care. Minsk, 2008. 180 p. (In Russ.)].
3. Lafai-Cousin L., Strother D. Current treatment approaches for infants with malignant central nervous system tumors. *Oncologist* 2009;14:433–44.
4. Конопля Н.Е. Лечение медуллобластомы у детей младше 4 лет. *Медицинский журнал* 2009;(1):112–4. [Konoplya N.E. Treatment of medulloblastoma in children younger than 4 years. *Meditsinskiy zhurnal* = Medical Journal 2009;(1):112–4. (In Russ.)].
5. Bobustuc G.C., Baker C.H., Limaye A. et al. Levetiracetam enhances p53-mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Neurooncology* 2010;12(9):917–27.
6. Kokunai T., Iguchi H., Tamaki N. Differentiation and growth inhibition of glioma cells induced by transfer of trk A proto-oncogene. *J Neurooncol* 1999;42(1):23–34.
7. Борисов К.Е., Сакаева Д.Д. Таргетная терапия злокачественных глиом: состояние проблемы. *Российский онкологический журнал* 2011;(3):47–53. [Borisov K.E., Sakaeva D.D. Targeted therapy of malignant gliomas: state of the problem. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal* = Russian Oncological Journal 2011;(3):47–53. (In Russ.)].
8. Церковский Д.А. Соно-фотодинамическая терапия — новый метод лечения злокачественных опухолей мозга. *Онкологический журнал* 2015;9(1):94–106. [Tserkovskiy D.A. Sono-photodynamic therapy — a new method in the treatment of malignant brain tumors. *Onkologicheskiy zhurnal* = Oncological Journal 2015;9(1):94–106. (In Russ.)].
9. Pimentel E. Handbook of growth factors. In 3 vol. London, Tokyo: CRC Press Inc, 1994. Vol. 2, Ch. 5: Neurotrophic growth factors. Pp. 217–40.
10. Калюнов В.Н. Биология фактора роста нервной ткани. Минск: Наука и техника, 1986. 206 с. [Kalyunov V.N. Biology of the growth factor of nervous tissue. Minsk: Nauka i tekhnika, 1986. 206 p. (In Russ.)].
11. Tacconelli A., Farina A.R., Cappabianca L. et al. TrkA alternative splicing: a regulated tumor-promoting switch in human neuroblastoma. *Cancer Cell* 2004;6(4):347–60.
12. Чернов А.Н., Талабаев М.В., Конопля Н.Е. и др. Влияние химиопрепаратов и фактора роста нервов на выживаемость клеток первичной культуры нейроэпителиальных опухолей. *Вестник Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук* 2013;(1):46–51. [Chernov A.N., Talabaev M.V., Konoplya N.E. et al. Action of the nerve growth factor and chemotherapeutic drugs upon the viability of the cells of the neuroepithelial tumor primary culture. *Vestnik Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk* = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Medical Sciences 2013;(1):46–51. (In Russ.)].
13. Чу Э., де Вита В. мл. Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Практика, 2008. 447 с. [Chu E., de Vita V. Jr. Chemotherapy of malignant tumors. Moscow: Praktika, 2008. 447 p. (In Russ.)].
14. Wolff J.E., Kortmann R.-D., Wolff B. et al. High-dose methotrexate for pediatric high grade glioma — results of the HIT-GBM-D pilot study. *J Neurooncol* 2011;102(3):433–42.
15. Korade M.Z., Yan C., Portugal C. et al. Expression and p75 neurotrophin receptor dependence of cholesterol synthetic enzymes in adult mouse brain. *Neurobiol Aging* 2007;28(10):1522–31.
16. Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development. *Cancer Let* 2001;169(2):107–14.
17. Brodeur G.M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev* 2003;3(3):203–15.
18. Brodeur G.M., Nakagawara A., Yamashiro D.J. et al. Expression of TrkA, TrkB and TrkC in human neuroblastomas. *J Neurooncol* 1997;31(1):249–56.
19. Harel L., Costa B., Fainzilber M. On the death Trk. *Dev Neurobiol* 2010;70(5):298–303.
20. Божкова В.П., Вепринцев Б.П., Викторов И.В. и др. Руководство по культивированию нервной ткани. Методы. Техника. Проблемы. М.: Наука, 1988. 318 с. [Bozhkova V.P., Veprintsev B.P., Viktorov I.V. et al. Guidance for cultivation of nervous tissue. Methods. Technics. Problems. Moscow: Nauka, 1988. 318 p. (In Russ.)].
21. Freshney R.I. Animal Cell Culture: a Practical Approach. Eds. by: W. Masters 3rd. London: Oxford University Press, 2000. 315 p.
22. Миронов А.Н., Бабаян Н.Д., Васильева А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических испытаний лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Mironov A.N., Babayan N.D., Vasil'eva A.N. et al. Guidance for the testing of pre-clinical investigation of medicinal drugs. P. 1. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (In Russ.)].
23. Ghinelli E., Johansson J., Rios J.D. et al. Presence and localization of neurotrophins and neurotrophin receptors in rat lacrimal gland. *Inv Ophthalmol Visual Sci* 2003;44(8):3352–7.
24. van Belle G., Fisher L.D., Heagerty P.J. et al. Biostatistics: a methodology for the health sciences. Canada: John Wiley and Sons Inc, 2004. 889 p.
25. Гланц С. Медицинская и биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 356 с. [Glants S. Medical and biological statistics. Moscow: Praktika, 1999. 356 p. (In Russ.)].
26. Krüttgen A., Schneider I., Weis J. The dark side of the NGF family: neurotrophins in neoplasias. *Brain Pathol* 2006;16(4):304–10.
27. Chen J., Zhe X. Cotransfection of TrkA and p75NTR in neuroblastoma cell line IMR-32 promotes differentiation and apoptosis of tumor cells. *Chin Med J* 2003;116(6):906–12.
28. Evangelopoulos M.E., Weis J., Krüttgen A. Neurotrophin effects on neuroblastoma cells: correlation with Trk and p75NTR expression and influence of TrkA receptor bodies. *J Neurooncol* 2004;66(1–2):101–10.
29. Heymach J.V., Shooter E.M. The biosynthesis of neurotrophin heterodimers by transfected mammalian cells. *J Biol Chem* 1995;270(20):12297–304.
30. Pflug B.R., Colangelo A.M., Tornatore C. et al. TrkA induces differentiation but not apoptosis in C6–2B glioma cells. *J Neurosci Res* 2001;64(6):636–45.
31. Wadhwa S., Nag T.C., Jindal A. et al. Expression of the neurotrophin receptors TrkA and TrkB in adult human astrocytoma and glioblastoma. *J Biosci* 2003;28(2):181–8.

Рак кожи век: эпидемиология, прогноз

А.Ф. Бровкина¹, М.Ю. Лернер²

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

²филиал № 1 «Офтальмологическая служба» ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Алевтина Федоровна Бровкина anab@list.ru

В канцер-регистр г. Москвы за 2006–2015 гг. внесены сведения о 3597 больных с первично выявленными злокачественными опухолями органа зрения. Частота возникновения рака кожи век составила 75,62 %, расчетная встречаемость – 3,4 на 100 тыс. населения. Заболевают лица в возрасте 46–85 лет, при этом пик приходится на 7–8-ю декады жизни. У женщин показатели заболеваемости на 66,65 % выше, чем у мужчин. Доля базально-клеточного рака составила 91,14 %. В 65,7 % случаев опухоль первично выявлена на стадиях T1–2, из них на стадии T1, когда больной может быть полностью излечен, всего в 34,0 %.

Ключевые слова: злокачественные опухоли органов зрения, рак кожи век, базально-клеточный рак, эпидемиология

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-62-66

Eyelid cancer: epidemiology and prognosis

A.F. Brovkina¹, M.Yu. Lerner²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²Branch No 1 “Eye Care Service” of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Data on 3597 newly diagnosed patients with malignant tumors of the eye was entered in the Moscow cancer registry during 2006–2015. The frequency of eyelid cancer was 75.62 %, its incidence was 3.4 per 100000. People usually develop the disease at the age of 46–85 with the peak at 70–80 years. Incidence in females was 66.65 % higher than in males. The rate of basal cell carcinoma was 91.14 %. In 65.7 % of the cases tumor was diagnosed on T1–2 stages; out of them only 34 % of the patients were diagnosed at T1 stage, when the disease can be completely cured.

Key words: malignant tumors of the eye, eyelid cancer, basal cell carcinoma, epidemiology

Введение

Злокачественные опухоли кожи составляют около 1/3 всех вновь выявленных злокачественных новообразований человека. В последние 4 десятилетия отмечают ежегодный прирост частоты заболеваемости этой нозологией на 3–8 % [1], при этом у каждого 5–10-го больного диагностируют карциномы кожи век [2–5]. Столь значительные расхождения оценки частоты рака кожи век, по мнению международных экспертов, обусловлены 2 факторами.

1. Канцер-регистры по раку кожи не включают данные о карциномах кожи век, в связи с чем их распространенность и заболеваемость трудно оценить [6]. Между тем это крайне важные показатели, имеющие не только медицинское, но и социальное значение. По международной классификации [7], размер кожной карциномы стадии T1 должен быть менее или равен 20 мм, в то время как рак кожи век

T1 по той же системе не должен превышать в максимальном диаметре 5 мм (!). И это очень важный момент. Анатомо-физиологические особенности придаточного аппарата глаза таковы, что опухоли, локализующиеся в зоне внутреннего или наружного углов глазной щели, рано прорастают конъюнктиву с быстрым распространением в орбитальные ткани. При этом размер первичного узла может быть и менее 5 мм в диаметре. Таким образом, кожные карциномы век, имея вполне благоприятный витальный прогноз, при стадиях T2–3 требуют более агрессивного лечения, приводящего к нарушению функции век, утрате зрения и негативному косметическому эффекту. По данным литературы, такую операцию, как экзентерация орбиты, у больных раком кожи век вынуждены совершать в 9,7 % случаев, а 3,5 % таких пациентов 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 ультрафиолетовых лучей, а также влияние генетических факторов, в том числе и степень пигментации кожи [3, 10, 11].

Среди всех новообразований кожи век частота возникновения рака колеблется в пределах 5–55 %. К примеру, в Греции рак кожи век составляет 41,2 % [12], в Иране – 54,94 % [6], на Филиппинах – 32,07 % [13], в Китае – всего 5,00 % [14]. Работ, оценивающих эпидемиологию рака кожи век, немного, в отечественной литературе этой теме посвящено исследование И.Е. Пановой и соавт., опубликованное в 2003 г. [2].

Цель исследования – на материале городского офтальмоонкологического центра, офтальмоонкологического отделения филиала № 1 «Офтальмологическая служба» ГКБ им. С.П. Боткина изучить частоту злокачественных опухолей век эпителиального генеза, их прогностические особенности.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных канцер-регистра, отчетов городского офтальмоонкологического центра, амбулаторных карт больных со злокачественными новообразованиями органа зрения, постоянно проживающих в г. Москве, за 10 лет (2006–2015 гг.). Во всех случаях диагноз был подтвержден патоморфологически. Злокачественные опухоли органа зрения зарегистрированы у 3597 пациентов, из них рак кожи век установлен в 2720 случаях (рис. 1). Распределение впервые выявленных случаев заболевания по годам представлено в табл. 1. Число женщин, включенных в исследование, составило 1820, мужчин – 900; медиана возраста – 46–85 лет.

Результаты и обсуждение

Доля злокачественных опухолей кожи век эпителиального генеза среди всех больных, направленных в городской офтальмоонкологический центр в течение изучаемого периода, составила 75,62 %. По данным литературы, этот показатель в структуре всех опухолей органа зрения может достигать 90 % [4]. Стандарти-



Рис. 1. Частота злокачественных опухолей кожи век в структуре злокачественных новообразований органа зрения

Таблица 1. Распределение пациентов с раком кожи век, впервые поставленных на учет, по годам наблюдения

Год	Число пациентов, n
2006	259
2007	259
2008	244
2009	226
2010	258
2011	269
2012	299
2013	324
2014	288
2015	294

рованный показатель заболеваемости раком кожи век, по данным городского канцер-регистра (даже при отсутствии сведений из других медицинских учреждений г. Москвы, проводивших лечение таким больным), свидетельствует об увеличении заболеваемости в последние годы (рис. 2).

В период с 2006 по 2010 г. медиана этого показателя составила 2,61 на 100 тыс. взрослого населения г. Москвы, а в последующие 5 лет увеличилась до 3,4 на 100 тыс. По данным И.Е. Пановой и соавт. [2], в Челябинской области частота заболеваемости раком кожи век в 2003 г. составила 3,7 на 100 тыс. населения. Но и этот показатель невысок по сравнению с данными, приводимыми в зарубежной литературе. В г. Рочестере (штат Миннесота, США) стандартизированный показатель ежегодной заболеваемости раком кожи век составляет 146 случаев на 100 тыс. населения [15]. Доля заболевших с возрастом увеличивается, и число мужчин превалирует над числом женщин [16]. А между тем риск возникновения новых опухолей в пересчете на 100 тыс. населения среди мужчин составляет 56 новых случаев, среди женщин – 61 [17]. Есть основания полагать, что в нашей стране ранняя

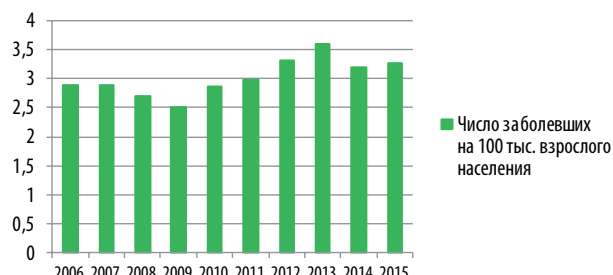


Рис. 2. Заболеваемость раком кожи век в расчете на 100 тыс. взрослого населения г. Москвы

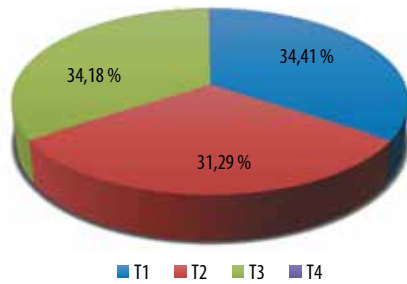


Рис. 3. Распределение больных по стадиям развития рака кожи век

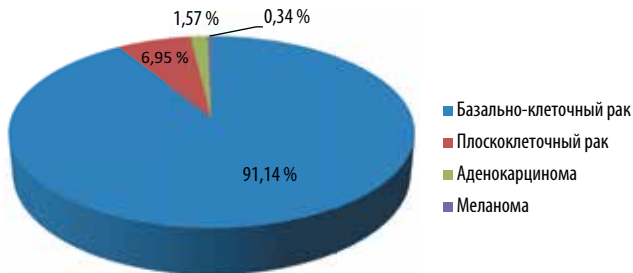


Рис. 4. Частота морфологических форм злокачественных опухолей кожи век

активная выявляемость заболевших врачами-офтальмологами находится еще на весьма невысоком уровне (рис. 3). Среди достаточно многочисленных форм рака кожи век преобладают 3 основные: базально-клеточный рак (БКР), плоскоклеточный рак и аденокарцинома слюнной железы. По данным литературы, в южных странах среди кожных карцином век хотя и увеличена (до 21 %) частота встречаемости аденокарцином [18], все же 1-е место занимает БКР: в Китае — 57,8 % [14], в Греции и Иране 86 и 83 % соответственно [6, 12]. Морфологический диагноз БКР в наших наблюдениях имел место в 91,14 % случаев (рис. 4), что подтверждает данные литературы: среди европеоидной расы доля БКР кожи век достигает 90–95 % [19].

Как показывает анализ, рак кожи век стадии T1 и T2, который можно диагностировать визуально, в г. Москве встречается только в 65,7 % случаев, а стадии T1, когда больной может быть полностью излечен от опухоли — всего в 34,0 %. Практически не подлежащий органосохранному лечению БКР стадии T3 и T4 регистрируют 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 высокотехнологических методов лечения. А если учесть группу больных, имеющих локализацию БКР во внутреннем углу глазной щели, доля которых занимает 2-е место после пациентов с раком нижнего века (как правило, с хорошей остротой зрения на стороне поражения) [6, 8],



Рис. 5. Базально-клеточный рак верхнего века левого глаза (T4) у больной 49 лет. Давность заболевания 4 года



Рис. 6. Базально-клеточный рак кожи внутреннего угла левого глаза (T4) у женщины 67 лет. Острота зрения слева — 1.0. Давность заболевания, со слов больной, около 5 лет

а



б



Рис. 7. Базально-клеточный рак кожи внутреннего угла правого глаза (T4): а — у больной 50 лет. Острота зрения справа 1.0; б — у больной 67 лет. Острота зрения справа — 1.0

и у которых опухоль в стадии T2 локально излечить невозможно, то процент их значительно возрастает (рис. 7), а каждая попытка локальной терапии приводит к появлению рецидивов, усугубляющих опухолевый процесс.

Женщины, по нашим данным, заболевают раком кожи век на 66,65 % чаще мужчин, причем этот показатель практически не меняется из года в год (табл. 2). Аналогичные данные сообщили и И.Е. Панова и соавт.[2].

Таблица 2. Заболеваемость раком кожи век с учетом возраста и гендерного признака

Год	Всего больных	Соотношение мужчины/женщины				
		40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70–79 лет	≥ 80 лет
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
Всего	2720	5/20	154/272	262/477	319/656	160/395

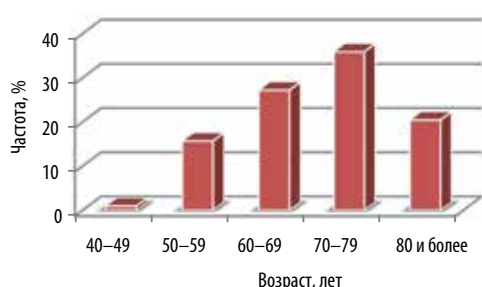


Рис. 8. Распределение частоты базально-клеточного рака кожи век по возрастным группам

Но в литературе встречаются данные о практически равном поражении как женщин, так и мужчин [12, 20] или преобладании мужчин [6, 14]. 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 с возрастом, при этом пик заболеваемости БКР приходится на возраст 70–79 лет (35,85 %) (рис. 8). По данным

литературы, средний возраст больных БКР составляет 64–67 лет [12, 20], но наряду с этим показано, что пациенты старше 70 лет составляют 57 % [6], Именно старческий возраст является дополнительным фактором риска развития рецидивов после локального лечения. Известно, что у лиц старше 70 лет рецидив наблюдается в 75,6 % случаев [6]. Важно, что частота возникновения рецидивов зависит и от размеров и локализации опухоли, особенно в зоне медиального угла глазной щели [6, 8].

Заключение

Рак кожи век составляет более 2/3 среди всех злокачественных опухолей органа зрения; доминирует БКР. Пик заболеваемости приходится на 7–8-ю декады жизни. Несмотря на доступность визуальной диагностики, опухоль в ранней стадии (T1) выявляют только у 1/3 пациентов, что резко снижает возможность локального лечения с сохранением функции век и глаза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Diepgen T.L., Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol 2002;146 Suppl 6: 1–6.
- Панова И.Е., Важенин А.В., Усова Р.А. и др. Эпидемиология, клинично-морфологическая характеристика, дифференциальная диагностика базально-клеточного рака кожи век. Челябинск, 2003. 14 с. [Panova E.I., Vazhenin A.V., Usova R.A. et al. Epidemiology, clinical-morphological characteristics, differential diagnosis basal cell carcinoma of the eyelid skin. Chelyabinsk, 2010. 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(11):2088–98.
- 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(1):65–83. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02422.x.
- 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(6 Suppl 1):11–25.
- 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(3):187–92. DOI:10.4103/0974-9233.114788.
- Международная классификация онкологических заболеваний-2000. Доступно

- no: <http://who-fic.ru/icd/adaptations/oncology/>. [International classification of diseases for oncology-2000. Available at: <http://who-fic.ru/icd/adaptations/oncology/>. (In Russ.)].
8. Allali J., D'Hermies F., Renard G. Basal cell carcinomas of the eyelids. *Ophthalmologica* 2005;219(2):57–71.
9. Faustina M., Diba R., Ahmadi M.A., Esmaeli B. Patterns of regional and distant metastasis in patients with eyelid and periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2004;111(10):1930–32.
10. Lin H.Y., Cheng C.Y., Hsu W.M. et al. Incidence of eyelid cancers in Taiwan: a 21-year review. *Ophthalmology* 2006;113(11):2101–7.
11. 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):S10–S3. DOI: 10.1016/j.sder.2011.11.004.
12. Asproudis I., Sotiropoulos G., Gartzios C. 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.
13. 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: 0.2147/OPTH.S87308.
14. 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;2015:453091. DOI: 10.1155/2015/453091.
15. Samarasinghe V., Madan V. Nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Aesthet Surg* 2012;5(3): 3–10. DOI: 10.4103/0974-2077.94323.
16. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguín 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.
17. 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;89(1):38–43. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20142400. PMID: PMC3938352.
18. 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.
19. Rene C. Oculoplastic aspects of ocular oncology. *Eye (Lond)* 2013;27(2):199–207. DOI: 10.1038/eye.2012.243.
20. 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.

Применение сорафениба (Нексава) в лечении больной диссеминированным раком паращитовидных желез (клинический случай)

В.А. Горбунова¹, Е.А. Пигарова², Л.Я. Рожинская², И.А. Воронкова², Ю.А. Крупинова², Г.С. Емельянова³, Л.С. Круглова⁴, С.В. Ширяев¹, М.Б. Долгушин¹, М.Е. Билик¹, Е.А. Кобякова¹, Д.В. Комов¹

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

²ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

Контакты: Вера Андреевна Горбунова veragorbounova@mail.ru

Рак паращитовидных желез является крайне редкой патологией, частота ее встречаемости составляет 0,005 % среди всех злокачественных заболеваний и менее чем 1 % среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Диагностика может быть затруднена в связи со сходством клинической картины с аденомой паращитовидных желез и отсутствием четких морфологических признаков опухоли. Для диссеминированного рака паращитовидной железы нет стандартов лекарственной терапии вследствие редкой встречаемости данной патологии. Химиотерапия и лучевая терапия не показали значительной эффективности в лечении. Мы представляем клиническое наблюдение 27-летней больной диссеминированным раком паращитовидных желез с метастазами в легкие, которой ошибочно был установлен диагноз аденомы паращитовидной железы. После проведения иммуногистохимического исследования и установления диагноза больная успешно получает лечение мультикиназным ингибитором сорафенибом.

Ключевые слова: рак паращитовидных желез, метастазы в легкие, первичный гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, мультитаргетные ингибиторы, сорафениб

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-67-72

The use of sorafenib (Nexavar) in treatment of patient with disseminated parathyroid cancer: a case report

V.A. Gorbunova¹, E.A. Pigarova², L.Ya. Rozhinskaya², I.A. Voronkova², Yu.A. Krupinova², G.S. Emel'yanova³, L.S. Kruglova⁴, S.V. Shiryaev¹, M.B. Dolgushin¹, M.E. Bilik¹, E.A. Kobyakova¹, D.V. Komov¹

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

²Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia;

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

⁴Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation; Build. 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Parathyroid carcinoma (PC) is a rare neoplasm with a prevalence of only 0.005 % of all malignancies, and less than 1 % among patients with primary hyperparathyroidism. The diagnosis can be challenging due to the rarity of the disease, similarity of clinical features to parathyroid adenoma, and lack of reliable morphological signs of the tumor.

For metastatic cancer of the parathyroid gland does not exist standard drug therapy due to the rare occurrence of this disease. Chemotherapy and radiotherapy failed to show any significant effect on the course of the disease.

We report the case of a 27-year old woman with PC previously misdiagnosed as benign thyroid nodule and multiple lung metastases. After the immunohistochemical study and confirm of diagnosis PC the patient was treatment with multikinase inhibitor sorafenib successfully.

Key words: parathyroid carcinoma, lung metastases, primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, multikinase inhibitors, sorafenib

Введение

Паращитовидные железы (ПЩЖ) представлены 2 парами мелких желез массой около 0,05 г и диаметром 4–6 мм каждая. Это удлинённые или округлые

образования, которые располагаются на задней стороне боковых долей щитовидной железы, прилегают к ее собственной капсуле. Они, как и щитовидная железа, покрыты общей с ней фиброзной капсулой.

Кровоснабжаются железы из нижней щитовидной артерии.

Рак (карцинома) ПЩЖ встречается редко, в основном преобладают аденомы. Рак ПЩЖ визуально практически не отличается от аденомы этого органа. Морфологические критерии диагностики рака околощитовидной железы (ОЩЖ) до конца не разработаны. В 1973 г. A. Shantz и B. Castleman предложили ряд морфологических критериев для диагностики рака ОЩЖ, которые остаются актуальными и на сегодняшний день. К ним относятся: мономорфные поля клеток (обычно главные), разделенные плотными фиброзными трабекулами, инвазия капсулы или сосудистая инвазия, фигуры митозов. При этом ни один из этих признаков не является патномоничным для карциномы ОЩЖ. Как правило, несколько критериев выявляются в раке ОЩЖ. Инвазия капсулы и сосудистая инвазия более всего коррелируют с последующим рецидивом [1].

Карцинома ПЩЖ, как правило, гормонально-активна. Опухоль автономно секретирует паратиреоидный гормон (ПТГ), что проявляется клиникой первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). ПГПТ — первичная, т. е. не спровоцированная пониженным уровнем кальция в крови, гиперпродукция ПТГ, которая приводит к нарушению обмена кальция.

Распространенность рака ПЩЖ составляет 0,005 % среди всех злокачественных заболеваний и менее чем 1 % среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом [2, 3]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости, что, по-видимому, в большей степени связано с улучшением диагностики.

ПГПТ занимает 3-е место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [4, 5]. Основные клинические симптомы ПГПТ затрагивают многие системы организма и в совокупности составляют достаточно специфический симптомокомплекс: поражение костей — паратиреоидная остеодистрофия, миопатия, мочекаменная болезнь, гипертония, проявления со стороны пищеварительной системы (повышенная жажда, сниженный аппетит, рецидивирующие боли в животе) [6, 7].

Местные симптомы опухоли проявляются в образовании узла и очень медленном его увеличении. На начальном этапе рост опухоли может протекать без жалоб со стороны больного. В дальнейшем ее можно пропальпировать. Значительно реже встречаются случаи, когда опухоль оказывает давление на трахею или возвратный нерв, вызывая одышку, осиплость голоса или парез голосовой связки на стороне поражения.

Лабораторные исследования при опухолях ПЩЖ выявляют увеличение уровня ПТГ, гиперкальциемию и гипофосфатемию, повышенную экскрецию кальция и фосфора с мочой. При этом гиперкальциемия должна быть подтверждена более чем в одном исследо-

вании, прежде чем больному будет назначено углубленное обследование. Повышенный уровень общего кальция может регистрироваться при гемоконцентрации, например при гиперальбуминемии (при этом ионизированный Са остается в норме). Определение содержания кальция и уровня ПТГ в целях выявления ПГПТ необходимо проводить у больных с рецидивирующей мочекаменной болезнью, с нейроэндокринными опухолями, при инсипидарном синдроме, а также у родственников пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии и раком ПЩЖ (для исключения семейных форм) [7].

Для топической диагностики опухолей ПЩЖ проводятся ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография шеи, субтракционная скintiграфия ПЩЖ. Селективная ангиография позволяет не только визуализировать опухоль ПЩЖ, но и провести забор венозной крови для определения в ней уровня ПТГ. Компьютерная и магнитно-резонансная томография также используется для определения локализации патологических очагов в ПЩЖ, особенно при их эктопической локализации (например, в средостении).

Ангиография и исследование уровня ПТГ в яремных венах позволяют локализовать патологические аденомы, но эта техника используется лишь в отдельных исследовательских клинических центрах и у специально отобранных больных. В целях выявления атипично расположенных аденом используется также интраоперационное УЗИ.

Тонкоигольная аспирационная биопсия, выполняемая в целях цитологического исследования, не нашла широкого применения в клинической практике ввиду низкой информативности и наличия риска распространения опухолевого процесса во время проведения процедуры [8, 9]. В случае подозрения на метастатическое поражение рака ОЩЖ возможно проведение «смыва с пункционной иглы» на определение уровня ПТГ. В случае значительно повышенного значения образование можно расценить как ткань или метастаз рака ОЩЖ.

Для оценки распространенности процесса допускается проведение УЗИ органов брюшной полости, почек, фиброгастроуденоскопии, эхокардиографии, рентгенографии грудной клетки и пищевода. В целях комплексной оценки состояния больного и выработки лечебной тактики показаны денситометрия и консультации специалистов (гастроэнтеролога, невролога, кардиолога, нефролога, офтальмолога, оториноларинголога).

Стандартом лечения ПГПТ служит паратиреоидэктомия (ПТЭ). Солитарное новообразование ОЩЖ является моноклональной опухолью, удаление которой приводит к излечению пациента. При гиперплазии ПЩЖ возможна паллиативная субтотальная ПТЭ (удаление 3 и резекция 4-й ПЩЖ). Карцинома ПЩЖ

требует иссечения единым блоком с долей щитовидной железы с селективной лимфаденэктомией или без нее.

Однако для диссеминированного рака ПЩЖ не разработано методов лекарственной терапии вследствие редкой встречаемости данной патологии.

Клинический случай

Представляем вашему вниманию клиническое наблюдение лечения больной диссеминированным раком ПЩЖ препаратом сорафениб (Нексавар).

Больная П., 28 лет. Из анамнеза: в 2007 г. была проведена резекция щитовидной железы по поводу узлового зоба. В 2013 г. по данным плановой рентгенографии органов грудной клетки были выявлены очаги в нижней доле правого легкого. Пациентке рекомендовано дообследование и динамическое наблюдение. При пересмотре гистологических препаратов в различных клиниках данных за опухолевую патологию не обнаружено. В дальнейшем при повторном обследовании отмечено увеличение очагов в легких, одновременно появились жалобы на общую слабость, боли в спине при физической нагрузке, боли в костях стоп при длительной ходьбе, нарушение менструального цикла, покалывание в руках, зуд кожи кистей, выраженное выпадение волос. Пациентка обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина лишь в декабре 2014 г., где по данным сцинтиграфии костной системы были диагностированы гиперпаратиреоз, метастатическое поражение костей (рис. 1).

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием явных

признаков наличия объемных образований и участков накопления контрастного препарата не выявлено. Гипофиз обычных размеров, симметричен. Структура аденогипофиза однородна, без явных объемных образований. При динамическом контрастировании задержки накопления контрастного препарата в аденогипофизе не выявлено.

Больная была направлена на консультацию в Эндокринологический научный центр в январе 2015 г., где был подтвержден ПГПТ с высокой гиперкальциемией, признаками фиброзного остеита в костях, миопатией, ипсидарным синдромом без визуализации источника продукции ПТГ. Рекомендовано обследование у онколога с возможным хирургическим лечением и последующим иммуногистохимическим (ИГХ) подтверждением секреции ПТГ опухолью легкого.

В отделении диагностики опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина в январе 2015 г. была выполнена торакоскопическая резекция нижней доли правого легкого. Заключение гистологического исследования: карциноид легкого? Рекомендовано ИГХ-исследование.

В связи с выраженными явлениями гиперпаратиреоза, повышением уровня Са и ПТГ больная госпитализирована в Эндокринологический научный центр, где было выполнено ИГХ-исследование.

Гистологические препараты 2007 г. (пересмотр): новообразование паратиреоидной железы состоит из базофилов и хромофобных клеток, которые интенсивно экспрессируют ПТГ, и окружено толстой фиброзной капсулой с внутрисосудистыми эмболами. Средняя пролиферативная активность

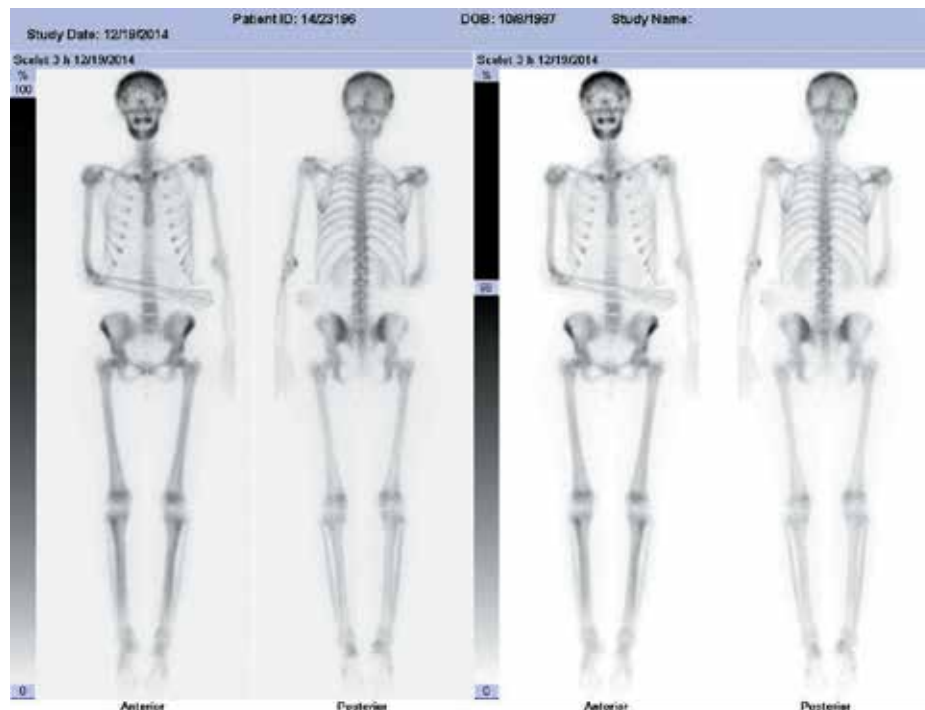


Рис. 1. На сканограммах скелета определяется диффузно повышенное накопление радиофармпрепарата в области костей свода черепа, нижней челюсти, лопаток, шейных и грудных позвонков, костей таза, бедренных и большеберцовых костей. Сканографическая картина более характерна для паратиреоидной остеодистрофии

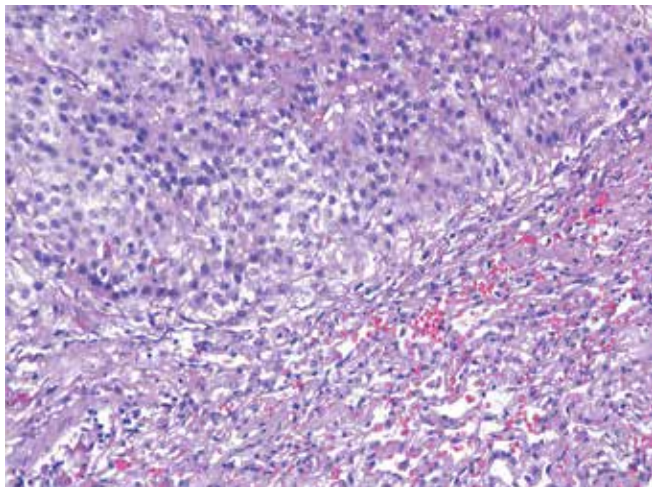


Рис. 2. Паренхима легкого с метастазами паратиреоидной карциномы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

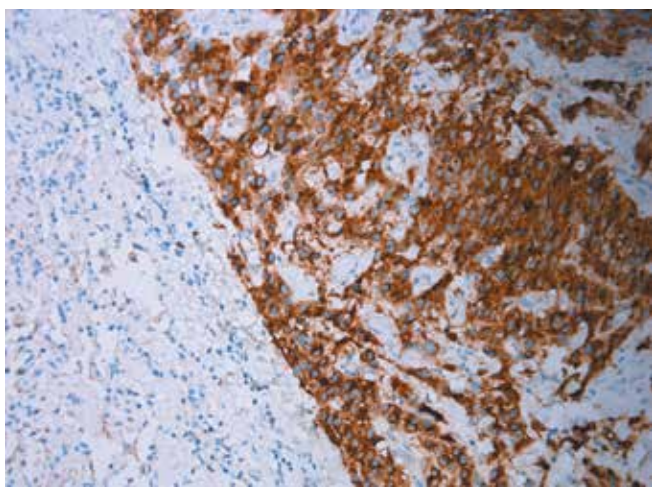


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование экспрессии паратиреоидного гормона: диффузное интенсивное накопление гормона в метастазах легкого паратиреоидной карциномы, $\times 400$

и статус рецепторов не были оценены из-за небольшого количества материала. Заключение: рак ОЩЖ (рис. 2).

Гистологический препарат 2015 г.: в ткани легкого опухоль солидно-трабекулярного строения. По данным ИГХ-анализа регистрируется слабая экспрессия хромогранина А, синаптофизина, все клетки опухоли интенсивно экспрессируют ПТГ. Реакции с антителами к адренокортикотропному гормону, соматотропному гормону, пролактину, кальцитонину, TTF-1 выявлено не было. Число митозов — 13 на 10 репрезентативных полей зрения. Индекс пролиферации Ki-67 вариабелен с максимальным значением 19 %. Специфического окрашивания с антителами к рецепторам соматостатина 2, 3 и 5-го подтипов выявлено не было. Заключение: принимая во внимание анамнестические данные, гистологическое строение опухоли и иммунофенотип клеток — метастаз рака ОЩЖ в ткань легкого (рис. 3).

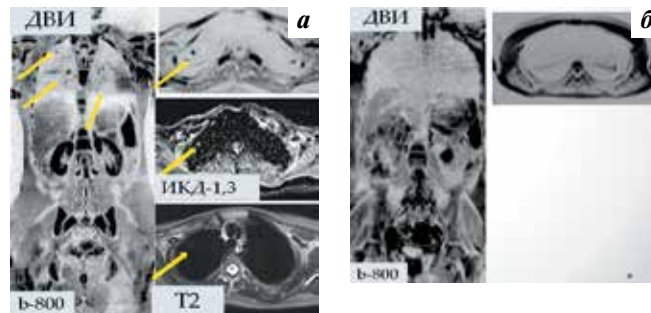


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография всего тела до начала лечения, в паренхиме обоих легких определяются множественные очаговые образования от 0,2 до 0,5 см повышенного магнитно-резонансного сигнала в режиме b-800, измеряемый коэффициент диффузии 1,2/34,4 (а); пациент после курсов химиотерапии — очаговые образования в легких четко не определяются (б)

При лабораторном обследовании было выявлено повышение уровня ПТГ до 249 пг/мл (норма 15–65), Са общий до 4,19 ммоль/л (норма 2,10–2,55). Назначены ингибитор резорбции костной ткани зомета 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней, кальций-Д₃ Никомед 1 таблетка 3 раза в день, альфакальциферол 1 мкг вечером. На фоне лечения отмечены снижение уровня ПТГ, нормализация уровня Са в суточной моче.

В мае 2015 г. больная была повторно консультирована в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В связи с тем, что стандартов лекарственного лечения рака ПЩЖ на данное время не существует, пациентка была проконсультирована главным эндокринологом г. Москвы проф. М.Б. Анциферовым и был обсужден вопрос о возможности применения таргетного препарата сорафениб (Нексавар), который с 2013 г. зарегистрирован в США, а с 2014 г. — в Европе и России для лечения дифференцированного радиоiod-резистентного рака щитовидной железы (РЩЖ). С июня 2015 г. пациентка начала прием сорафениба в дозе 400 мг 2 раза в сутки. По данным магнитно-резонансного исследования всего тела в режиме диффузно-взвешенных изображений в августе 2015 г. на фоне проводимой терапии отмечен объективный положительный эффект — уменьшение метастазов в легких (рис. 4), в костях наблюдалось уменьшение кистозного компонента.

На фоне приема сорафениба по данным остеоденситометрии отмечалась значительная положительная динамика в виде прироста минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости более чем на 100 % и в лучевой кости на 70 %. Одновременно у больной диагностированы симптомы ладонно-подошвенной эритродизестезии II степени (рис. 5). Были даны рекомендации по лечению, доза сорафениба не изменена. Однако в октябре 2015 г. явления кожной токсичности нарастали, в связи с чем доза препарата была снижена до 400 мг/сут, а затем его прием был отменен на непродолжительное время (около 2 нед).

Для купирования симптомов ладонно-подошвенной эритродизестезии было назначено наружное лечение,



Рис. 5. Клинические симптомы кожной токсичности у пациентки на фоне приема сорафениба (ладонно-подошвенная эритродизестезия II степени)

которое включало использование декспантенола, топического комбинированного кортикостероида (бетаметазон + гентамицин + клотримазол), а также антиоксидантный комплекс «Элима» с выраженным положительным эффектом (рис. 6). После чего прием препарата был во-



Рис. 6. Разрешение симптомов кожной токсичности на фоне лечения

зобновлен в дозе 800 мг/сут. По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, от 01.12.2015 признаков активной метаболической ткани не выявлено. Остаются единичные метастазы в сегментах S1 и S8 левого легкого и множественные метаболически неактивные метастазы смешанного типа.

В настоящее время пациентка продолжает принимать сорафениб в дозе 400 мг 2 раза в сутки на фоне симптоматической терапии для профилактики кожной токсичности (антиоксидантный комплекс «Элима»). Длительность лечения составила 8 мес. Таким образом, был получен выраженный противоопухолевый эффект на фоне терапии сорафенибом при метастазах рака ПЩЖ в легкие и кости.

Краткая справочная информация по препаратам

Сорафениб (Нексавар) — пероральный противоопухолевый препарат, ингибирует многочисленные киназы, которые вовлечены в процессы пролиферации клеток (рост) и ангиогенеза (кровоснабжение), обеспечивающие рост злокачественной опухоли. Эти киназы представлены следующими белками: Raf-киназа, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-B, KIT, FLT-3 и RET. Новое показание было зарегистрировано на основании положительных результатов международного клинического исследования DECISION — многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования сорафениба у пациентов

с местно-распространенным или метастатическим РЩЖ, резистентным к терапии ^{131}I . Для участия в данном исследовании в общей сложности было рандомизировано 417 пациентов с местно-распространенным или метастатическим дифференцированным РЩЖ, рефрактерным к ^{131}I , ранее не получавших таргетную терапию или химиотерапию. Пациенты принимали препарат сорафениб в дозе 400 мг перорально 2 раза в день ($n = 207$) или соответствующее плацебо ($n = 210$). В исследовании было показано, что сорафениб достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования (ВБП) заболевания на 70 % по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Медиана ВБП составила 10,8 мес в группе пациентов, получавших сорафениб, по сравнению с 5,8 мес в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с проводимым лечением, в группе сорафениба были ладонно-подошвенный синдром, диарея, алопеция, сыпь/шелушение, общая слабость, потеря массы тела и гипертония. Все нежелательные явления корректировались симптоматическим лечением и при необходимости снижением дозы сорафениба [10].

В настоящее время появился еще один препарат для лечения РЩЖ. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) одобрило препарат ленватиниб (Ленвима) для лечения пациентов, страдающих дифференцированным РЩЖ, рефрактерным к терапии ^{131}I .

Ленватиниб представляет собой селективный ингибитор киназ рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR, FGFR, RET, KIT и PDGFR и других рецепторов тирозинкиназ, которые имеют отношение к проангио-

генным и онкогенным патогенетическим путям, а также участвуют в пролиферации опухолевых клеток.

В исследовании II фазы ленватиниб продемонстрировал свою эффективность у пациентов с РЩЖ, рефрактерным к терапии ^{131}I . В связи с этим было проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование III фазы SELECT.

В исследование включали пациентов ($n = 392$) с дифференцированным РЩЖ и установленным прогрессированием болезни на терапии ^{131}I на протяжении 13 мес. Больные были стратифицированы по возрасту, региону, предшествующей терапии ингибиторами VEGFR и рандомизированы в соотношении 2:1 в группы ленватиниба (24 мг ежедневно в течение 28-дневного цикла) и плацебо.

Медиана ВБП как по абсолютным показателям, так и статистически была достоверно выше в группе ленватиниба и составила 18,3 мес по сравнению с 3,6 мес в группе плацебо ($p < 0,0001$). Преимущества ленватиниба были зарегистрированы во всех подгруппах. Предшествующая терапия ингибиторами VEGFR не оказывала существенного влияния на эффективность ленватиниба. Медиана ВБП у больных, получавших и не получавших ранее терапию, составила 15,1 и 18,7 мес соответственно. Частота объективных ответов была крайне высокой для ленватиниба. Так, частота полных ответов составила 1,5 и 0 %, а частичных — 63,2 и 1,5 % для ленватиниба и плацебо соответственно. Медиана общей выживаемости не достигнута. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами ленватиниба являются: гипертонзия (68 %), диарея (59 %), снижение аппетита (50 %), потеря массы тела (46 %), тошнота (41 %) [11].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schantz A., Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973;31:600–5.
2. Handahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M. et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985–1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999;86:538–44.
3. Okamoto T. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Surg* 2009;33(11):2343–54.
4. Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Кузнецов Н.С. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Методические рекомендации ФГУ «Эндокринологический научный центр». М., 2009. [Rozhinskaya L.Ya., Mokrysheva N.G., Kuznetsov N.S. Algorithms of examination and treatment of patients in endocrinology. Methodical recommendations of the FSI “Endocrinological research center”. Moscow, 2009. (In Russ.)].
5. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз: современное представление о проблеме. Лечение и профилактика 2013;2(6):143–52. [Mokrysheva N.G. Primary hyperparathyroidism: a modern view of the issue. *Lechenie i profilaktika = Treatment and Prevention* 2013;2(6):143–52. (In Russ.)].
6. Bilezikian J.P., Potts J.T., Fuleihan G.-H. et al. Summary Statement from a Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Perspective for the 21st Century. *J Bone Miner Res* 2002;17 Suppl 2:N2–11.
7. Древал А.В., Тевосян Л.Х. Первичный гиперпаратиреоз. Русский медицинский журнал 2015;(8):427. [Dreval A.V., Tevosyan L.Kh. Primary hyperparathyroidism. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2015;(8):427. (In Russ.)].
8. Agarwal G., Dhingra S., Mishra S., Langenbecks K.N. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Arch Surg* 2006;391(6):623–6.
9. Spinelli C., Bonadio A., Berti P. et al. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. *J Endocrinol Inv* 2000;23(4):255–7.
10. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
11. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.

