

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Трансоральная роботизированная
операция при раке ротоглотки**

Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer

**Дифференциальная диагностика узловых
заболеваний щитовидной железы**

Differential diagnosis of thyroid nodules

**Вероятные предикторы малигнизации
эпителиоцитов гортани**

*Possible predictors of neoplastic transformation
of laryngeal epitheliocytes*

**Применение аллогенных биоимплантов
при резекциях гортани**

Use of allogenic bioimplants in laryngeal resection

2 2017 / ТОМ 7

HEAD
and NECK
TUMORS

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

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

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

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



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

www.ogsh.abvpress.ru

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 9 Г .

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

Редакторы: Л.К. Мусатова, В.А. Наумкина
Корректоры: Т.Н. Помидуйко,
Р.В. Журавлева
Дизайн: Е.В. Степанова
Верстка: О.В. Гончарук

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

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору

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

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

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

Опухоли головы и шеи.
2017. Том 7. № 2. 1—130.

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

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

2 **ТОМ 7**
'17

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Огнеруков Николай Алексеевич, д.м.н., к.ю.н., профессор, академик РАЕН, заслуженный работник высшей школы РФ, член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), председатель Тамбовского отделения Российского общества клинической онкологии, заведующий кафедрой онкологии, оперативной хирургии и анатомии ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина» Минобрнауки России (Тамбов, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Задеренко Игорь Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Кропотов Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и лечения опухолей головы и шеи ФБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Альмов Юрий Владимирович, врач-онколог, аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» (Москва, Россия)

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

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

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



www.hnonco.ru

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 Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian National Public Organization "Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2009

Editorial Office:

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

Articles should be sent

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

Editors: L.K. Musatova, V.A. Naumkina
Proofreaders: T.N. Pomiluyko,
R.V. Zhuravleva
Designer: E.V. Stepanova
Maker-up: O.V. Goncharuk

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 # 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.

2 VOL. 7
'17

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

Opukholi Golovy i Shei.
2017. Vol. 7. № 2. 1–130

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

Printed at the Mediacolor
LLC

2000 copies.

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kozhanov Leonid G., MD, PhD, Professor, Member of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, member of the Problem Committee for Head and Neck Tumors Study of the Scientific Council on the Malignancy of Medical Sciences and the Ministry of Health of Russia, Oncologist of the Highest Qualification Category, Deputy Chief Physician at the Medical Unit of Moscow City Clinical Oncology Dispensary # 1 (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

Zaderenko Igor A., MD, Senior Research Associate at the Department of Upper Respiratory and Digestive Tract Tumors of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Kropotov Mikhail A., MD, PhD, Professor, senior researcher at the Center for Diagnostics and Treatment of Head and Neck Tumors of the Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COORDINATOR

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

Содержание

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

<i>Д.А. Ракитина, А.М. Беляев, З.А. Раджабова, Е.В. Костромина, М.А. Котов, Р.А. Нажмудинов</i> Значимость метода ультразвукового исследования щитовидной железы с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых узловых образований	12
<i>Р.Б. Самсонов, В.С. Бурдаков, Т.А. Штам, З.А. Раджабова, Ю.В. Чебуркин, Д.А. Васильев, Е.В. Цырлина, С.Е. Титов, М.К. Иванов, М.В. Филатов, Л.М. Берштейн, Н.Н. Колесников, А.В. Малек</i> Метод дифференциальной диагностики узловых заболеваний щитовидной железы: анализ комбинации микроРНК (миРНК-21, -181А и -146А)	16
<i>И.А. Задеренко, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, А.А. Ахундов</i> Выбор варианта хирургического лечения рецидивного рака органов орофарингеальной области	25
<i>А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, Н.С. Чуманихина, М.Г. Костова, О.М. Николаева, Л.Д. Роман</i> Онкологические результаты эффективности хирургического лечения рака ротовой полости I и II стадий.	30
<i>И.С. Романов, И.М. Гельфанд, Д.Б. Удинцов, А.А. Ахундов, К.Д. Ильяев</i> Целесообразность использования индукционной химиотерапии в лечении рака слизистой оболочки полости рта с распространенностью процесса cT2N0M0	37
<i>И.С. Романов, А.М. Мудунов, П.А. Исаев, Ю.М. Бычков, М.Б. Долгушин, А.А. Одждарова, Л.Ф. Романова</i> Ленватиниб в лечении радиойодрефрактерного высокодифференцированного рака щитовидной железы	45

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.П. Поляков, И.В. Решетов, М.В. Ратушный, О.В. Маторин, М.М. Филюшин, И.В. Ребрикова, А.В. Мордовский, И.И. Куценко, П.А. Никифорович, А.Л. Сугаипов, Д.М. Пугаев</i> Статическая коррекция лица при повреждении лицевого нерва в клинике опухолей головы и шеи	53
<i>Е.Н. Новожилова, А.П. Федотов, И.Ф. Чумаков, Л.Т. Волова, О.В. Ольшанская, Е.Г. Ахтырская, Т.А. Кочеткова, А.С. Какорин</i> Опыт применения аллогенных биоимплантов при резекциях гортани	60
<i>В.К. Лядов, Д.Р. Пашаева, М.В. Неклюдова</i> Ранняя ускоренная (fast track) послеоперационная реабилитация при вмешательствах на щитовидной железе.	65
<i>Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова</i> Артериальная гипертензия на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами ангиогенеза: серьезное препятствие или управляемая реакция?	70
<i>И.И. Нажмудинов, М.З. Саидов</i> Онкомаркеры и белки теплового шока при хроническом гипертрофическом ларингите как вероятные предикторы малигнизации эпителиоцитов гортани	81

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

<i>А.О. Гузь, А.С. Захаров, А.В. Гарев</i> Актуальные вопросы перистомального рецидива рака гортани (обзор литературы)	92
<i>А.М. Мудунов, М.Н. Нариманов, Д.А. Сафаров</i> Новые возможности иммунотерапии в лечении распространенного рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи.	99

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>М.А. Кропотов, С.В. Мосин, А.Л. Петрова, Е.Н. Черникова</i> Первый опыт трансоральной роботизированной операции при раке ротоглотки (клиническое наблюдение)	106
<i>Д.М. Мустафаев</i> Рабдомиома носоглотки (клиническое наблюдение)	111

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностика и лечение злокачественных эпителиальных опухолей кожи (проект)	114
--	-----

ЮБИЛЕЙ	129
--------------	-----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	130
------------------------------	-----

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>D.A. Rakitina, A.M. Belyaev, Z.A. Radzhabova, E.V. Kostromina, M.A. Kotov, R.A. Nazhmudinov</i> The significance of the method of ultrasonic research of a thyroid gland with contrast enhancement in the differential diagnosis of focal nodular formations	12
<i>R.B. Samsonov, V.S. Burdakov, T.A. Shtam, Z.A. Radzhabova, Y.V. Cheburkin, D.A. Vasilyev, E.V. Tsyrlina, S.E. Titov, M.K. Ivanov, M.V. Filatov, L.M. Berstein, N.N. Kolesnikov, A.V. Malek</i> Analysis of a miRNA set (miR-21, -181a, and -146a) as a method of differential diagnosis of thyroid nodules.	17
<i>I.A. Zaderenko, A.M. Mudunov, S.B. Alieva, A.A. Ahundov</i> Choosing options of surgical treatment for recurrent oropharyngeal cancer	25
<i>A.V. Karpenko, R.R. Sibgatullin, A.A. Boyko, N.S. Chumanikhina, M.G. Kostova, O.M. Nikolaeva, L.D. Roman</i> Oncological results of surgical treatment effectiveness of stage I and II oral cavity cancer	30
<i>I.S. Romanov, I.M. Gelfand, D.B. Udintsov, A.A. Akhundov, K.D. Ilkaev</i> Feasibility of induction chemotherapy in the treatment of cT2N0M0 cancer of the oral mucosa	37
<i>I.S. Romanov, A.M. Mudunov, P.A. Isaev, Yu.M. Bychkov, M.B. Dolgushin, A.A. Odzharova, L.F. Romanova</i> Lenvatinib in treatment of radioactive iodine-refractory well-differentiated thyroid carcinoma	45

ORIGINAL REPORTS

<i>A.P. Polyakov, I.V. Reshetov, M.V. Ratushniy, O.V. Matorin, M.M. Filushin, I.V. Rebrikova, A.V. Mordovskiy, I.I. Kutsenko, P.A. Nikiforovich, A.L. Sugaipov, D.M. Pugaev</i> Static correction of the face due to facial nerve damage in treatment of head and neck tumors	53
<i>E.N. Novozhilova, A.P. Fedotov, I.F. Chumakov, L.T. Volova, O.V. Olshanskaya, E.G. Akhtyrskaya, T.A. Kochetkova, A.S. Kakorin</i> Experience of using allogenic bioimplants in laryngeal resection	60
<i>V.K. Lyadov, D.R. Pashaeva, M.V. Nekludova</i> Fast track rehabilitation in thyroid interventions	65
<i>Kobalava Zh.D., Shavarova E.K.</i> Arterial hypertension during therapy of oncological diseases with angiogenesis inhibitors: serious impediment or controlled reaction?	70
<i>I.I. Nazmudinov, M.Z. Saidov</i> Tumor markers and heat shock proteins of chronic hyperplastic laryngitis as a likely predictor of malignisation in larynx epitheliocytes	81

REVIEW REPORTS

<i>A.O. Guz', A.S. Zakharov, A.V. Garev</i> Peristomal recurrence of laryngeal cancer (literature review)	92
<i>A.M. Mudunov, M.N. Narimanov, D.A. Safarov</i> New opportunities for immune therapy in patients with disseminated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck	99

CLINICAL CASES

<i>M.A. Kropotov, S.V. Mosin, A.L. Petrova, E.N. Chernikova</i> The first experience of transoral robot-assisted surgery in a patient with oropharyngeal cancer (clinical observation).	106
<i>D.M. Mustafaev</i> Rhabdomyoma of the nasopharynx (clinical observation).	111

CLINICAL GUIDELINES

Diagnosis and treatment of malignant epithelial skin tumors (Project)	114
---	-----

JUBILEE	129
-------------------	-----

INFORMATION FOR AUTHORS	130
-----------------------------------	-----

Значимость метода ультразвукового исследования щитовидной железы с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых узловых образований

Д.А. Ракитина, А.М. Беляев, З.А. Раджабова, Е.В. Костромина, М.А. Котов, Р.А. Нажмудинов

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

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

Введение. В онкологии головы и шеи широко распространенной клинической проблемой в настоящее время являются узловые образования щитовидной железы (ЩЖ), среди которых более 15–20 % составляют злокачественные очаговые поражения. Точная диагностика новообразований ЩЖ очень важна: она определяет лечебную тактику, а также объем оперативного вмешательства. **Цель исследования** — определение диагностической ценности метода ультразвукового исследования (УЗИ) с контрастированием в диагностике рака щитовидной железы (РЩЖ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 42 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение по поводу верифицированного РЩЖ в хирургическом отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Среди них было 36 женщин (85,5 %) и 6 мужчин (14,5 %), средний возраст которых составил 46 и 55,5 года соответственно. Всем пациентам выполнено оперативное лечение: экстирпация ЩЖ — в 16 случаях (37,5 %), гемитиреоидэктомия — в 26 случаях (62,5 %).

Результаты. Чувствительность метода УЗИ с контрастированием в диагностике РЩЖ составила 94,11 %, специфичность — 87,5 %, диагностическая точность — 92,8 %.

Выводы. Методика УЗИ узловых новообразований ЩЖ с внутривенным контрастированием обладает отличными диагностическими свойствами, что позволяет выявить и верифицировать РЩЖ на 8 % точнее по сравнению со стандартной методикой УЗИ.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, ультразвуковая диагностика, контрастное усиление, узлы щитовидной железы

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-12-15

The significance of the method of ultrasonic research of a thyroid gland with contrast enhancement in the differential diagnosis of focal nodular formations

D.A. Rakitina, A.M. Belyaev, Z.A. Radzhabova, E.V. Kostromina, M.A. Kotov, R.A. Nazhmudinov

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

Introduction. Currently thyroid nodules are a widespread problem in clinical oncology and head and neck cancer, malignant focal lesions constitute more than 15–20 %. Accurate diagnosis is very important and determines treatment, as well as the volume of surgical intervention.

Objective — determination of the diagnostic value of the method of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of thyroid cancer. Reference materials were the results of the histological study of surgical specimens.

Method. Performed a retrospective analysis of medical records of 42 patients who underwent surgery at the surgical department of head and neck tumors on the verified thyroid cancer in the N.N. Petrov Research Institute of Oncology at the Ministry of Health of Russia. The number of female patients was 36 persons (85.5 %), the number of men was 6 people (14.5 %). The average age of patients among men was 55.5 years, women — 46 years. All patients underwent surgical treatment in the amount of extirpation of the thyroid gland — 16 patients (37.5 %), hemithyroidectomy — 26 patients (62.5 %).

Results. The sensitivity of ultrasound with contrast in the diagnosis of cancer of the thyroid gland was 94.11 %, specificity was 87.5 %, diagnostic accuracy — 92.8 %.

Conclusions. The technique of ultrasound nodules thyroid with intravenous contrast enhancement has an excellent diagnostic properties, allowing to identify and verify thyroid cancer is 8 % more accurately in comparison with standard ultrasound technique.

Key words: thyroid cancer, ultrasonography, contrast enhancement, thyroid nodules

Введение

Распространенность узловых новообразований щитовидной железы (ЩЖ) в общей популяции, по данным эпидемиологических исследований, составляет от 20 до 76 % [1]. У женщин они встречаются в 4 раза чаще. При этом вероятность появления узловых поражений ЩЖ повышается с возрастом: так, по данным аутопсии, около 90 % женщин старше 70 лет и 60 % мужчин старше 80 лет имеют узловые новообразования ЩЖ. При этом частота малигнизации узлов ЩЖ составляет около 10–15 % [2]. Существуют факторы риска, наличие которых значительно повышает вероятность опухолевой природы узла ЩЖ:

- возраст старше 70 лет или младше 14 лет [3];
- облучение головы и шеи в детском возрасте (увеличивает риск малигнизации до 33–37 %) [4];
- рак щитовидной железы (РЩЖ) в анамнезе, особенно у родственников первой линии; наследственные синдромы (множественная эндокринная неоплазия, синдромы Гарднера и Коудена, семейные полипоз толстой кишки и папиллярный РЩЖ);
- положительное накопление препарата 18F-фтордезоксиглюкозы в узле ЩЖ при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ);
- проявление таких клинических признаков, как парез гортани, шейная лимфаденопатия, твердый фиксированный узел при пальпации.

Для диагностики узловых изменений ЩЖ применяются следующие методы исследования: пальпацию ЩЖ (чувствительность метода — от 3 до 7 %), ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием (чувствительность и специфичность метода — 85 % [5], компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием, ПЭТ с фтордезоксиглюкозой, тонкоигольную аспирационную биопсию с последующей цитологической оценкой материала и интерпретацией результата в соответствии с терминологической классификацией Бетесда (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, TBSRTC). По данным J.W. Li и соавт., метод УЗИ имеет достоверно более высокую чувствительность в определении признаков малигнизации узловых образований (микрокальцинаты) ЩЖ и метастатического поражения лимфатических узлов шеи по сравнению с КТ, однако у КТ специфичность в определении микрокальцинатов узловых образований ЩЖ и лимфатических узлов шеи достоверно выше, чем у метода УЗИ.

Согласно клиническим рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA), при выявлении узлов ЩЖ рекомендовано проведение УЗИ ЩЖ и лимфатических узлов шеи [5, 6]. Чувствительность УЗИ узлов ЩЖ, по данным отечественной литературы, составляет 99,97 %, специфичность — 77,37 %, диагностическая точность — 92,25 % [7]. По результатам сравнительно-

го исследования, применение методики УЗИ узловых образований ЩЖ с гексафторидом серы (sulfuris hexafluoridum) в качестве контрастного вещества в сочетании с ультразвуковой компрессионной эластографией (УКЭ) в режиме реального времени позволило повысить чувствительность ультразвуковой (УЗ) диагностики (до 95,45 %), специфичность (до 95,35 %) и диагностическую точность (до 95,41 %) метода по сравнению с аналогичными показателями эластографии в режиме реального времени (чувствительность — 80,3 %, специфичность — 88,37 %, диагностическая точность — 83,49 %) и только лишь УЗИ с применением контрастного вещества на основе гексафторида серы (чувствительность — 80,3 %, специфичность — 88,37 %, диагностическая точность — 83,49 %) [8].

Однако наибольшее значение в верификации процесса узлового образования ЩЖ принадлежит тонкоигольной аспирационной биопсии. В клинических рекомендациях Общенациональной клинической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) определены такие показания к проведению тонкоигольной аспирационной биопсии, основанные на данных УЗИ ЩЖ, как размер узла и ультрасонографические особенности [9]. К УЗ-признакам малигнизации узла относятся: гипоехогенность, микрокальцинаты, усиление центрального кровотока, нечеткие контуры, высота больше ширины в поперечной плоскости. Тонкоигольная аспирационная биопсия показана при наличии ультрасонографических признаков малигнизации и узле размером 1 см и более либо при отсутствии данных признаков и размере узла более 15 мм.

Таким образом, методики УЗИ обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью для определения малигнизации узлов ЩЖ, а также позволяют точно определять показания для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии. Использование современных методик УЗИ способствует снижению количества ненужных пункций узлов ЩЖ.

Цель исследования — определение диагностической значимости метода УЗИ с контрастированием в диагностике малигнизации узлов ЩЖ. Задачами исследования являлись определение чувствительности, специфичности и диагностической точности метода УЗИ ЩЖ с контрастным усилением.

Материалы и методы

Материалом для данного исследования послужил ретроспективный анализ историй болезни 42 пациентов, которым с ноября 2015 г. по март 2016 г. выполнено хирургическое лечение по поводу верифицированного РЩЖ в хирургическом отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова». Среди пациентов было 36 (85,5 %) женщин и 6 (14,5 %) мужчин. Средний возраст мужчин составлял $55,5 \pm 1$ год, женщин — $45,05 \pm 8,5$ года.

Всем пациентам было выполнено обследование на амбулаторном этапе в объеме: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование гемостаза, анализы крови на гормоны ЩЖ (трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон, паратгормон, кальцитонин, тиреоглобулин, антитела к тиреоглобулину), электрокардиограмма, МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием материала, а также мультипараметрическое УЗИ ЩЖ и лимфатических узлов шеи, включающее в себя исследование в В-режиме, режимах цветного доплеровского картирования (ЦДК), энергетического доплеровского картирования (ЭДК) и УКЭ с последующим контрастированием препаратом на основе гексафторида серы [7].

Перед оперативным лечением пациентов консультировали терапевт, эндокринолог и анестезиолог.

Всем пациентам проведено оперативное лечение. Экстирпация ЩЖ выполнена 26 пациентам (61,9 %), гемитиреоидэктомия справа — 3 пациентам (7,5 %), гемитиреоидэктомия слева — 13 пациентам (30,6 %).

Результаты

На предоперационном этапе в целях уточнения окончательного диагноза 42 больным (100 %) были проведены мультипараметрическое УЗИ (В-режим, ЦДК, ЭДК, УКЭ) и контрастная усиленная УЗ-ангиография очаговых образований с помощью препарата Sonovue Bracco (производство Bracco Imaging, Швейцария) при внутривенном медленном введении 2,4 мл контрастного вещества с использованием низкоамплитудного механического индекса 0,06–0,08. Принцип действия контрастного препарата заключается в образовании микропузырьков газа в микрососудах ткани ЩЖ, что создает границу фаз, от которой отражаются УЗ-волны, исходящие от датчика УЗ-аппарата.

На основании результатов исследования пациентов были рассчитаны основные показатели свойств диагностического теста: чувствительность, специфичность и диагностическая точность.

Чувствительность рассчитана по формуле

$$Se = TP \times 100 \% / (TP + FN),$$

где Se — чувствительность метода, TP — истинно положительные результаты, FN — ложноотрицательные результаты. Таким образом,

$$Se = 32 \times 100 \% / (32 + 2) = 94,11 \ \%.$$

Специфичность определена по формуле

$$Sp = TN \times 100 \% / (TN + FP),$$

где Sp — специфичность метода, TN — истинно отрицательные результаты, FP — ложноположительные результаты. Таким образом,

$$Sp = 7 \times 100 \% / (7 + 1) = 87,5 \ \%.$$

Диагностическая точность вычислена по формуле

$$Ac = TP + TN \times 100 \% / (TP + TN + FP + FN),$$

где Ac — диагностическая точность, TN — истинно отрицательные результаты, FP — ложноположительные результаты, TP — истинно положительные результаты, FN — ложноотрицательные результаты. Таким образом,

$$Ac = 32 + 7 \times 100 \% / (32 + 7 + 1 + 2) = 92,8 \ \%.$$

В диагностике РЩЖ чувствительность метода УЗИ с контрастированием составила 94,11 %, специфичность — 87,5 %, диагностическая точность — 92,8 %.

Обсуждение

Полученные данные о диагностических характеристиках УЗИ с внутривенным контрастированием показывают высокую диагностическую точность в выявлении и верификации РЩЖ.

При качественной характеристике усиления контрастности изображения определяются визуальная оценка получаемого накопления, распределение контрастного вещества в органе, очаге поражения, экспозиции и последующем вымывании. Количественная оценка эхоконтрастирования основана на анализе соотношения времени и интенсивности накопления контрастного препарата (отражает количественные характеристики перфузии крови в очаге) с последующим построением кривых перфузии.

У 32 (76 %) пациентов при проведении УЗИ с контрастированием был заподозрен РЩЖ, который подтвердили результаты гистологического исследования — папиллярный рак (истинно положительный результат). У 7 (16 %) пациентов по результатам УЗИ был диагностирован диффузно-узловой коллоидный зоб, что подтвердилось результатами гистологического исследования (истинно отрицательный результат). В 1 случае (2 %) данные УЗИ о злокачественном характере узлового образования ЩЖ не подтвердились результатами гистологического исследования (ложноположительный результат) — был верифицирован многоузловой зоб. В 2 случаях (6 %) не подтвердились данные о доброкачественной природе узла ЩЖ — по результатам гистологического исследования был верифицирован папиллярный рак (ложноотрицательный результат).

При выполнении УЗИ с контрастированием препаратом Sonovue Bracco РЩЖ характеризовался повышенным контрастированием в артериальную фазу

с неравномерным накоплением контраста от периферии к центру в виде единичных локусов сосудов. В венозную и отсроченную фазы контраст накапливался так же неравномерно и в той же последовательности. Узел гипоконтрастен по отношению к ткани железы. Симптом вымывания определяется через 20–40 с. При количественной оценке отмечалась неравномерная пикообразная кривая перфузии контраста.

Доброкачественный узел ЩЖ характеризовался повышенным контрастированием в артериальную фазу, центростремительно от периферии к центру, равномерно в виде множественных локусов сосудов, минуя коллоидную часть узла. В венозную и отсроченную фазы контраст накапливался так же равномерно и в той же последовательности. Узел был изоконтрастен по отношению к ткани железы. Симптом вымы-

вания определялся на 1-й мин, четкость контуров — при заполнении контрастом. При количественной оценке отмечалась L-образная кривая перфузии контраста.

Выводы

Применение методики УЗИ ЩЖ с внутривенным контрастированием препаратом на основе гексафторида серы позволяет повысить специфичность и диагностическую точность метода на 8 % по сравнению со стандартным методом УЗИ. В настоящее время данный метод рекомендуется использовать в диагностике пациентов с узловыми образованиями в ЩЖ в совокупности с тонкоигольной аспирационной биопсией, последующим цитологическим исследованием результата и его интерпретацией в соответствии с диагностическими категориями классификации Бетесда.

Конфликт интересов: отсутствует.

Данное исследование выполнено по инициативе группы исследователей и не имеет спонсоров в лице коммерческих и некоммерческих организаций.

Conflicts of interest: none.

This study was performed at the initiative of a group of researchers and doesn't have any sponsors in the form of commercial or non-commercial organizations

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

1. Schneider A.B., Sarne D.H. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1:82–91. DOI: 10.1038/ncpendmet0022. PMID: 16929376.
2. Mortensen J.D., Woolner L.B., Bennett W.A. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:1270–80. DOI: 10.1210/jcem-15-10-1270. PMID: 13263417.
3. Hagag P., Strauss S., Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:989–95. DOI: 10.1089/thy.1998.8.989. PMID: 9848711.
4. Lu Y., Moreira A.L., Hatzoglou V. et al. Using diffusion-weighted MRI to predict aggressive histological features in papillary thyroid carcinoma: a novel tool for pre-operative risk stratification in thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(6):672–80. DOI: 10.1089/thy.2014.0419. PMID: 25809949.
5. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26 (1):1–133. DOI: 10.1089/thy. 2015.0020.
6. Gharib H., Papini E., Valcavi R. et al. American Association of clinical endocrinologists and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63–102. DOI: 10.4158/EP161208. GL. PMID: 27167915.
7. Сенча А.Н., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н. и др. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов. М.: Видар-М, 2015. [Sencha A.N., Mogutov M.S., Patrunov Yu.N. et al. Ultrasound using contrast agents. Moscow: Vidar-M., 2015. (In Russ.)].
8. Sui X., Liu H.J. Jia H.L., Fang Q.M. Contrast-enhanced ultrasound and real-time elastography in the differential diagnosis of malignant and benign thyroid nodules. *Exp Ther Med* 2016;12(2):783–91. DOI: 10.3892/etm.2016.3344. PMID: 27446276.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 1.2017. P. 10. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.

Метод дифференциальной диагностики узловых заболеваний щитовидной железы: анализ комбинации микроРНК (miРНК-21, -181A и -146A)

Р.Б. Самсонов^{1, 5, 6}, В.С. Бурдаков², Т.А. Штам^{2, 6}, З.А. Раджабова¹,
Ю.В. Чебуркин^{1, 6}, Д.А. Васильев¹, Е.В. Цырлина¹, С.Е. Титов^{3, 4}, М.К. Иванов⁴,
М.В. Филатов², Л.М. Берштейн¹, Н.Н. Колесников³, А.В. Малек^{1, 2, 6}

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; Россия, 188300, Ленинградская обл., Гатчина, м-р Орлова роща, д. 1;

³ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» СО РАН;

Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 8/2;

⁴АО «Вектор-Бест», Россия, 630559, Новосибирская обл., Новосибирский район, пос. Кольцово, зона АБК; Научно-производственная зона, корп. 36, ком. 211, 630117, Новосибирск-117, а/я 492;

⁵ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

⁶ООО «Онкосистема», Россия, 143026 Москва, территория инновационного центра «Сколково», ул. Луговая, 4, стр. 9, помещение 16

Контакты: Роман Борисович Самсонов Rom_207@mail.ru

Введение. В клинической практике существует проблема дифференциальной диагностики узловых заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), решению которой может способствовать разработка новых, надежных и специфических, онкомаркеров. Малые регуляторные рибонуклеиновые кислоты (РНК) — микроРНК, или миРНК, — выполняют функцию посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Внутриклеточные и секретируемые во внеклеточное пространство миРНК могут быть использованы в качестве маркеров различных заболеваний, включая онкологические. Стабильность внеклеточной миРНК определяется связью с белками, липопротеинами или «упаковкой» в мембранные микровезикулы — экзосомы. Есть основания предполагать, что экзосомы со специфическим составом миРНК являются результатом процесса активной и биологически значимой секреции, в то время как высвобождение других форм миРНК сопровождается апоптотической или некротической гибелью клеток. Это определяет особую диагностическую ценность экзосомальной фракции циркулирующих миРНК, которая может отражать наличие и клинически значимые свойства опухоли.

Цель исследования — отработка метода выделения и анализа экзосомальной миРНК, определение «маркерных» миРНК и оценка их диагностической значимости.

Материалы и методы. В работе были использованы образцы сыворотки крови 57 больных с различными узловыми образованиями ЩЖ и 13 здоровых доноров. Экзосомы выделяли из сыворотки крови пациентов классическим методом ультрацентрифугирования и анализировали с помощью атомной силовой микроскопии, лазерной корреляционной спектроскопии и метода вестерн-блоттинга. Анализ содержания миРНК проводили по методу полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Результаты. Были определены миРНК, содержание которых в экзосомах коррелирует со статусом узлового заболевания ЩЖ. Показано, что профиль экспрессии 3 миРНК (миРНК-21, -146а и -181а) имеет характерные черты при различных формах узловых заболеваний ЩЖ и его анализ может иметь диагностическую ценность.

Выводы. Экзосомы, выделенные ультрацентрифугированием из сыворотки крови, являются источником РНК, пригодной для последующего анализа миРНК. Уровни содержания различных миРНК в экзосомах сыворотки могут отличаться на 1–2 порядка. «Маркерные» экзосомальные миРНК имеют характерный профиль представленности в циркулирующих экзосомах пациентов с различной природой узловых образований ЩЖ. Клиническая значимость тестирования экзосомальных миРНК у больных с доброкачественными и злокачественными узловыми образованиями ЩЖ может быть повышена путем параллельной оценки нескольких молекул и анализа профиля их представленности в экзосомах. МиРНК-181а, -146а и -21 формируют диагностически значимую комбинацию представленных в циркулирующих экзосомах «маркерных» молекул, которую можно расширить и использовать для диагностики (дифференциальной диагностики) узловых образований ЩЖ.

Ключевые слова: щитовидная железа, узловые образования, микроРНК, миРНК, экзосомы, маркер

Analysis of a miRNA set (miR-21, -181a, and -146a) as a method of differential diagnosis of thyroid nodules

R.B. Samsonov^{1, 5, 6}, V.S. Burdakov², T.A. Shtam^{2, 6}, Z.A. Radzhabova¹, Y.V. Cheburkin^{1, 6}, D.A. Vasilyev¹, E.V. Tsyrlina¹, S.E. Titov³, M.K. Ivanov³, M.V. Filatov², L.M. Bernstein¹, N.N. Kolesnikov³, A.V. Malek^{1, 2, 6}

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology at the Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Petersburg Nuclear Physics Institute, National Research Center "Kurchatov Institute"; 1 Orlova Roshcha, Gatchina, Leningrad District 188300, Russia;

³Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8/2 Akademika Lavrentieva Av., Novosibirsk 630090, Russia;

⁴Vector-Best Ltd.; ABK zone, Koltsovo Settlement, Novosibirsk District 630559, Russia;

⁵Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint-Petersburg 197758, Russia;

⁶Oncosystem; room 16, 4–9 Lugovaya St., Skolkovo Innovation Center, Moscow 143026, Russia

Introduction. In clinical practice, differential diagnosis of nodular thyroid diseases poses a serious problem which can be solved by development of new, safe, and specific thyroid tumor markers. Small regulatory RNAs (microRNA, miRNA) are a class of molecules that control gene expression at the post-transcriptional level. miRNAs, both intracellular and secreted into the extracellular space, can be used as markers of various diseases, including cancer. Stability of extracellular miRNAs is determined by binding to proteins and lipoproteins, or by "packing" into membrane microvesicles — exosomes. It is considered that exosomes with specific miRNA content are a result of active and biologically significant secretion, while release of other forms of miRNA is associated with apoptotic or necrotic cell death. This determines diagnostic value of exosomal fraction of circulating miRNAs, which may reflect presence or clinically significant properties of a tumor.

The study objective was to explore a method of exosomal miRNA isolation, identify marker miRNAs, and estimate diagnostic value of their analysis.

Methods. We used serum samples from 57 patients with nodular thyroid diseases and 13 healthy donors. Exosomes were isolated from serum by ultracentrifugation and analyzed by atomic force microscopy, laser correlation spectroscopy, and western blotting. Analysis of exosomal miRNAs was carried out by RT-PCR.

Results. We have identified a specific correlation between certain miRNAs and status of thyroid nodular disease. Expression profiles of three miRNAs (miRNA-21, miRNA-146a, and miRNA-181a) exhibited specific characteristics for different forms of nodular thyroid disease and their analysis may have diagnostic value.

Conclusions. Exosomes isolated by ultracentrifugation from serum are a source of RNA suitable for subsequent analysis of miRNA. The levels of different miRNAs in serum exosomes may differ by 1–2 times. «Marker» exosomal miRNAs have specific profiles in circulating exosomes of patients with different thyroid nodules. Clinical significance of testing exosomal miRNAs in patients with benign and malignant nodules of the thyroid gland can be increased by a parallel assessment of several molecules and analysis of the profile of their representation in exosomes. MiRNA-181a, -146a, and -21 form a diagnostic combination of «marker» molecules present in the circulating exosomes, which can be extended and used for diagnosis (differential diagnosis) of thyroid nodules.

Key words: thyroid gland, nodules, miRNA, exosomes, marker

Введение

Злокачественные новообразования, развивающиеся из фолликулярных или С-клеток щитовидной железы (ЩЖ), составляют разнородную группу онкологических заболеваний. Их классификация основана на степени дифференцировки и форме гистопатологического строения опухолевой ткани и включает следующие основные варианты: папиллярная, фолликулярная, медуллярная карциномы и анапластический рак. Наиболее часто встречающаяся форма — папиллярная карцинома — характеризуется относительно благоприятным прогнозом [1]. При выявлении ее на ранних стадиях 90 % пациентов проживают 5 и более лет [2]. Но даже с учетом относительно благополучных показателей эпидемиологической статистики диагностика и лечение папиллярного рака ЩЖ (РЩЖ) часто представляют собой нетривиальную клиническую задачу [3]. В частности, эффективный скрининг пациентов, имеющих асимптомные узловые образования ЩЖ, или динамическое наблюдение за больными, перенес-

шими радикальное хирургическое лечение, осложняется нехваткой надежных, специфических и чувствительных биомаркеров [4].

Исследования физиологической роли и патологических эффектов «некодирующих» регуляторных рибонуклеиновых кислот (РНК) показали возможность их использования в качестве маркеров различных заболеваний, включая онкологические [5]. Например, нарушения состава и активности системы посттранскрипционного контроля генной экспрессии, опосредуемой короткими одноцепочечными молекулами микроРНК (миРНК), имеют характерные признаки при ряде онкологических заболеваний [6], включая РЩЖ [7]. Оценка таких изменений может лежать в основе разработки диагностических и прогностических тест-систем [8, 9]. Например, уже разработаны и допущены к клиническому использованию системы для диагностики рака легких, почек, мезотелиомы и неизвестной первичной локализации [10]. На стадии клинических испытаний находятся тест-системы для

первичной или дифференциальной диагностики РЩЖ, представленные компанией Rosetta Genomics (США).

В дополнение к достаточно детально исследованной функции внутриклеточной регуляции генной экспрессии следует добавить, что миРНК могут секретироваться клеткой во внеклеточное пространство и попадать в кровь, мочу, ликвор и другие биологические жидкости. Во внеклеточном пространстве миРНК обнаруживаются в комплексе с белками, липопротеидами или в составе мембранных микровезикул, так называемых экзосом. На основе современных экспериментальных данных можно предположить, что именно экзосомальные миРНК являются активной и биологически значимой формой [11]. Их специфический состав, возможность направленного транспорта и избирательного «акцептирования» экзосом окружающими клетками или клетками анатомически отдаленных органов свидетельствуют о значимой регуляторной и «коммуникационной» роли экзосом и экзосомальных миРНК [12]. Особое патогенное значение имеют экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками [13]. Как показано в экспериментальных исследованиях, опухолевые экзосомы опосредуют угнетение активности иммунной системы [14], ускоряют процесс метастазирования [15] и участвуют в развитии резистентности к химиотерапии [16]. Непосредственными медиаторами этих эффектов являются экзосомальные миРНК.

Очевидно, что детекция циркулирующих миРНК может иметь диагностическое и прогностическое значение, что было показано в ряде исследований, включая работы, посвященные РЩЖ [17–19]. Есть основания предположить, что выделение и анализ экзосомальной фракции циркулирующих миРНК могут повысить специфичность и клиническую значимость тестов для диагностики РЩЖ, ускорить их разработку и внедрение в клиническую практику. Отработка методики такого анализа и подтверждение его клинической значимости составили задачи данного исследования.

Материалы и методы

Дизайн исследования (рис. 1). Первым этапом работы был скрининг относительно большого числа миРНК, имеющих известное значение в развитии онкологических заболеваний, в целях выбора наиболее перспективных «маркерных» молекул. Проведен сравнительный анализ экзосомальной фракции миРНК, полученной из сыворотки крови пациентов ($n = 10$) с папиллярным РЩЖ, до тиреоидэктомии и через 7–10 дней после нее. Предполагалось, что удаление опухоли приведет к снижению содержания опухолевых экзосом в кровотоке и, следовательно, к изменению профиля детектируемых миРНК. В результате из 84 было выбрано 11 миРНК, детектируемый уровень содержания которых в экзосомах снижался после операции. Вторым этапом исследования была оценка диа-

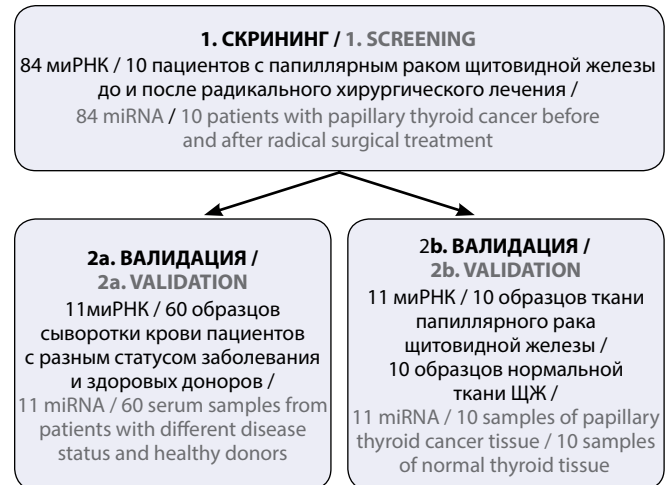


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

гностической значимости выбранных потенциальных «маркеров» путем анализа экзосомальных миРНК, выделенных из сыворотки крови пациентов с разным клиническим статусом заболевания и здоровых доноров ($n = 60$).

В исследование были включены следующие группы: 8 пациентов с аденомой ЩЖ, 8 — с фолликулярным РЩЖ, 10 — с начальной стадией (T1N0M0) папиллярного РЩЖ, 9 — с локально распространенным (T2–4N0M0) РЩЖ, 12 — с метастатическим (TxN1–xM1–x) РЩЖ и 13 здоровых доноров. Параллельно был проведен анализ экспрессии 11 выбранных на первом этапе миРНК в образцах ткани папиллярного рака и неизменной ткани ЩЖ.

Клинический материал. Проведение исследования и использование клинических данных, операционного материала и сыворотки пациентов были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Для получения венозной крови применялись вакуумные системы для забора венозной крови. В течение 2 ч с момента забора крови сыворотка отделялась путем центрифугирования (1500g, 15 мин, +4 °C), аликвотировалась и замораживалась при –80 °C до дальнейшего использования. Ткань (опухолевая и неизменная ткань ЩЖ) была получена сразу после операции и заморожена в жидком азоте.

Выделение и характеристика экзосом сыворотки крови. Для выделения экзосом сыворотка (2 мл) размораживалась до +4 °C, разводилась (1 : 1) в фосфатно-солевом буфере и центрифугировалась (20 000g, 1 ч, +4 °C) для осаждения клеточного детрита и крупных мембранных везикул. Экзосомы выделялись из супернатанта путем ультрацентрифугирования (100 000g, 3 ч, +4 °C). Осадок, содержащий экзосомы, разводился в фосфатно-солевом буфере для анализа физических характеристик или в соответствующем лизис-буфере (для выделения белков или РНК).

Атомная силовая микроскопия (АСМ). Применялась для прямой визуализации экзосомных частиц и их агрегатов, что требовало дополнительной промывки (осаждения) центрифугированием экзосом для удаления мажорных плазменных белков. Затем образцы наносили на свежесколотую плиту, фиксировали 0,5 % глутаровым альдегидом, промывали дистиллированной водой и высушивали при комнатной температуре. Исследования проводили на сканирующем зондовом микроскопе (СЗМ) Solver Bio (ООО «НТ-МДТ», Россия, Зеленоград) в полуконтактном режиме сканирования на воздухе. Использовали зонды серии NSG03 (ООО «НТ-МДТ») с константой жесткости ~5 Н/м, амплитудой сканирования 4 нм, скоростью сканирования 1 Гц. Полученные СЗМ-изображения обрабатывали с помощью прилагаемого программного обеспечения Image Analysis Nova.

Лазерная корреляционная спектроскопия (ЛКС). Метод использовали в качестве основного метода регистрации экзосом в биологических жидкостях. Размер наночастиц (гидродинамический радиус) рассчитывали на основе данных о коэффициенте диффузии. Измерения проводили на лазерном корреляционном спектрометре «ЛКС-03» (ООО «Интокс», Россия, Санкт-Петербург). Результат измерений представляется в виде гистограммы распределения частиц по размерам (гистограмма фракционного состава), на которой ось абсцисс — шкала размеров, представленная в нанометрах, а по оси ординат отложен вклад в общее рассеяние образца частиц данного размера в процентах. При этом суммарное рассеяние всех частиц образца принимается за 100 %.

Обогащение выделяемого методом ультрацентрифугирования осадка специфическими экзосомальными маркерами оценивалось по методу вестерн-блоттинга. Для этого взвесь экзосом, осажденных ультрацентрифугированием, и образец исходной сыворотки лизировали в растворе, содержащем 0,05 М Tris-HCl, pH 7,4; 0,15 М NaCl, 1 % Triton X-100, 1 % SDS, в присутствии смеси ингибиторов протеолиза P8340 (Sigma Aldrich, США) в течение часа при +4 °С. После центрифугирования (17 000g, 20 мин, +4 °С) белковые экстракты были нормализованы с помощью набора для измерения концентрации белка BCA Protein Assay Kit (Thermo Scientific, США), для анализа использовалось 40 мкг белка. Электрофорез проводился в 10 % растворе SDS-PAGE (додецилсульфат натрия — электрофорез в полиакриламидном геле), для нанесения использовался стандартный нередуцирующий буфер Laemlli Sample Buffer, белки денатурировали при +95 °С, 5 мин перед нанесением в гель. Разделенные электрофорезом белки переносили на поливиниловую мембрану, которую блокировали в течение часа в 0,1 % растворе казеина в триссолевом буфере с твином-20 и инкубировали с антителами против экзосомальных маркерных белков

TSG101 (sc-7964, Santa Cruz, USA), CD63 (sc-15363, Santa Cruz, США) в разведении 1: 200. Визуализацию блотов проводили с помощью вторичных антител, меченных люминесцентной меткой, на сканере блотов (LI-COR Biotechnology, США).

Выделение РНК и анализ миРНК. Для выделения РНК из препаратов экзосом использовались наборы для выделения производства компании «БиоСилика» (Россия, Новосибирск). Профайлинг 84 микро-РНК проводился с использованием полимеразных цепных реакций с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) набора для обратной транскрипции миРНК и синтеза кДНК, панелей опухолевых миРНК и мастер-микса для ПЦР в реальном времени (производство компании Exiqon, Дания). Анализ выбранных в результате скрининга 11 потенциальных «маркерных» миРНК был проведен с помощью реагентику, разработанной и предоставленной для тестирования в рамках научного сотрудничества с компанией «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск). Последовательности праймеров для обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР) могут быть предоставлены авторами по запросу. ПЦР проводилась на аппарате для ПЦР в реальном времени в формате 96-луночных планшетов (Bio-Rad, США). Результаты были нормализованы относительно референсных миРНК — миРНК-191-5p и малой ядерной РНК U6 (миРНК U6) — или среднего для каждого эксперимента значения C_t по формуле: $2^{(C_{\text{reference}} - C_{\text{target}})}$, где C_t — значение цикла, на котором кривая флуоресценции пересекает пороговое значение. Статистические расчеты выполнены с помощью программы Graph Pad Prism 6.0.

Результаты и обсуждение

Выделение и оценка свойств экзосом. Визуализация экзосом, фиксированных на поверхности с помощью АСМ, позволяет приблизительно определить их форму и размерность. На рис. 2 изображение экзосом смоделировано в 2D (а) и 3D (б) форматах. В обоих случаях можно сделать заключение о том, что это отдельные структуры почти или практически округлой формы, размеры которых колеблются в пределах 50–300 нм. Более детальное представление о размере экзосом может быть получено с помощью ЛКС (рис. 2в). Как и в ряде предыдущих исследований, в данной работе мы наблюдали специфическое распределение анализируемых микровезикул на 2 дискретных класса с характерным диаметром частиц около 20 и 100 нм. С учетом данных литературы, можно предположить, что везикулы диаметром 100 нм представляют собой экзосомы. Везикулы меньшего диаметра являются либо специфическим классом экзосом, либо комплексами протеинов или липидными мицеллами, присутствующими в сыворотке и соосаждаемыми в процессе ультрацентрифугирования. Как показал вестерн-блоттинг, смесь везикул,

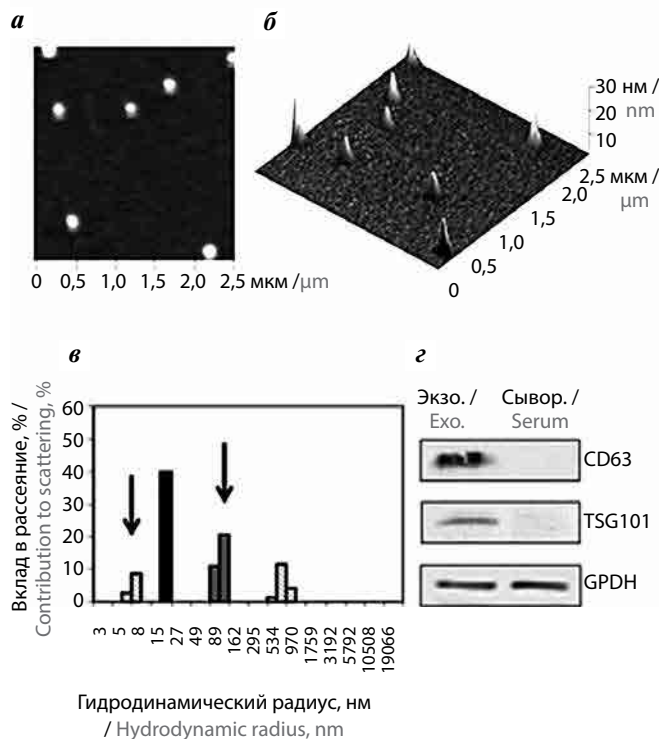


Рис. 2. Физические и биохимические характеристики выделяемых везикул: а и б — 2D и 3D изображения везикул, выделенных из сыворотки, полученные в ходе атомной силовой микроскопии; в — результат анализа состава и размерности смеси везикул методом лазерной корреляционной спектроскопии (фракции везикул показаны стрелками); г — вестерн-блоттинг экзосомальных маркеров (CD63 — мембранного белка семейства тетраспанинов и TSG101 — компонента эндосомального комплекса внутриклеточного транспорта) и белка GPDH (ген «домашнего хозяйства», по которому нормируется количество материала, наносимого на электрофорез — контроль количества белка) в получаемом после ультрацентрифугирования осадке в сравнении с исходной сывороткой. Экзо. — фракция экзосом, выделенная ультрацентрифугированием, Сывор. — сыворотка крови

Fig. 2. Physical and biochemical characteristics of isolated vesicles: а и б — 2D and 3D atomic force microscopy views of the vesicles isolated from serum; в — result of laser correlation spectroscopy analysis of composition and dimensions of the vesicle mixture (arrows show vesicle fractions); г — western blotting of exosomal markers (CD63 — membrane protein of the tetraspanin family, TSG101 — component of the endosomal complex of intracellular transport) and GPDH protein (housekeeping gene used for normalization of material applied to electrophoresis — protein quantity control) in the precipitate collected after ultracentrifugation compared to initial serum. Exo. — exosome fraction isolated by ultracentrifugation, Serum — blood serum

получаемая в результате ультрацентрифугирования, существенно обогащена так называемыми экзосомальными маркерами: компонентом эндосомального комплекса внутриклеточного транспорта TSG101 и мембранным белком семейства тетраспанинов CD63 (рис. 2г). На основе этих данных мы можем заключить, что получаемая смесь везикул обогащена экзосомами, но методы, использованные в данном исследовании, не позволяют определить точный состав смеси и оценить присутствие других типов везикул.

Профайлинг экзосомальных миРНК и выбор потенциальных «маркерных» молекул. В целом было прове-

дено 1680 тестов: уровень экспрессии 84 миРНК был оценен в 20 пробах (10 пациентов, до и после тиреоидэктомии). Детектируемое количество молекул миРНК было выявлено в 36 % наблюдений (в 608 случаях из 1680). Два типа молекул (миРНК-16-5p и -186-5p) не были детектированы ни в одном случае, 40 молекул были детектированы меньше чем в половине тестов (менее 10 случаев) и уровень экспрессии 42 молекул был выше порога чувствительности метода более чем в половине проведенных тестов (10 и более случаев).

Средние значения нормализованных показателей экспрессии этих 42 миРНК показаны на рис. 3. Заметна разница между количеством отдельных миРНК, содержащимся в экзосомах сыворотки: уровни экспрессии различных миРНК отличаются на 1–2 порядка. Аналогичные данные получены и в других исследованиях [20]. Кроме того, рис. 3 отражает стандартные отклонения, которые характеризуют определенный в ходе анализа размах флюктуаций представленности различных молекул миРНК. Для большинства молекул рассчитанное значение стандартного отклонения оказывается незначительным. Это свидетельствует о том, что представленность таких молекул в экзосомах мало отличается в анализируемых образцах. Представленность ряда других молекул миРНК в экзосомах заметно варьировала, хотя эти изменения в большинстве случаев носили случайный характер.

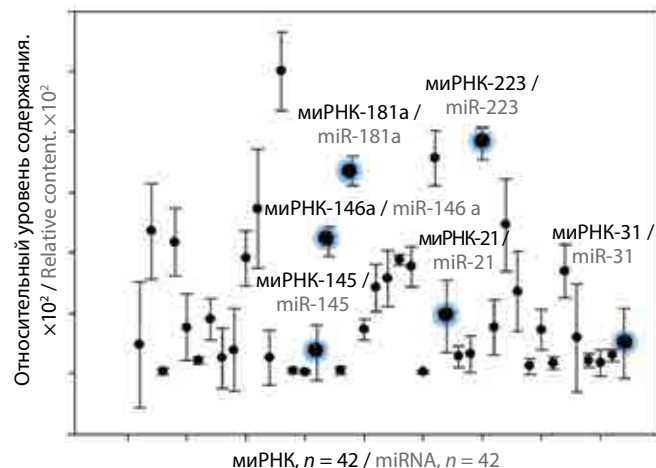


Рис. 3. Уровни содержания миРНК в экзосомах сыворотки крови больных раком щитовидной железы, определенные с помощью реагенти Cancer Focus microRNA PCR Panels (компания Exiqon, Дания). Приведены усредненные данные по содержанию 42 миРНК, определенному как минимум в 10 из 20 проведенных измерений до и после операции у 10 пациентов. Колебания показателя отражены стандартными отклонениями. Выделены миРНК, значимость изменений которых планируется показать в последующих экспериментах

Fig. 3. miRNA levels in serum exosomes of patients with thyroid cancer determined using Cancer Focus microRNA PCR Panels (Exiqon, Denmark). Averaged data on 42 miRNAs are presented. miRNA levels were determined in at least 10 of 20 performed measurements in 10 patients before and after surgery. Fluctuations of the characteristic are shown by standard deviation. Significance of highlighted miRNAs is going to be shown in the subsequent experiments

Целью данного этапа работы было определение таких миРНК, количество которых снижалось бы после операции. Статистически значимого снижения представленности не было выявлено ни для одной из 42 миРНК, включенных в анализ и представленных на рис. 3. При более детальном рассмотрении мы отобрали одиннадцать миРНК, представленность которых в экзосомах сыворотки крови пациентов с РЩЖ имела тенденцию к снижению после операции: миРНК-126-3р, -145-5р, -146а-5р, -150-5р, -155-5р, NA-181а-5р, -206, -21-5р, 221-3р, -223-3р и -31-5р. Полученные данные не дают возможности определить, что именно снизилось: содержание миРНК в циркулирующих экзосомах или количество циркулирующих экзосом, содержащих определенные миРНК. С учетом литературных данных [21] более вероятен 2-й вариант.

Анализ экспрессии 11 потенциальных «маркерных» молекул миРНК в опухолевой и нормальной ткани ЩЖ. Следующим этапом работы был поиск возможной корреляции между наличием потенциальных «маркерных» миРНК в экзосомах сыворотки и уровнем их экспрессии в ткани папиллярного РЩЖ. Тотальная РНК была выделена из препарата опухоли и нормальной ткани (10 пар образцов), полученных после тиреоидэктомии, уровень экспрессии 11 миРНК был оценен с помощью реакции миРНК-специфической ОТ и последующей ПЦР. Результаты по каждому образцу ткани были получены в ходе 3 параллельных ОТ-ПЦР, усреднены и нормализованы относительно мяРНК U6. При анализе результатов по 10 пациентам статистически значимое повышение уровня экспрессии в ткани опухоли относительно нормальной ткани ЩЖ было определено только для 3 из 11 миРНК (рис. 4). В остальных случаях наблюдалась аналогичная, но статистически незначимая разница уровней экспрессии «маркерных» миРНК в опухолевой ткани относительно нормальной.

Ни одна из 11 включенных в анализ миРНК не была экспрессирована в нормальной ткани выше, чем в опухолевой. Эти результаты дают основание предполагать, что опухолевая ткань могла быть источником экзосом, содержащих эти молекулы. С другой стороны, полученные данные не позволяют исключить возможность того, что другие ткани могут секретировать в кровотоке экзосомы, содержащие «маркерные» миРНК, вне зависимости от наличия или отсутствия опухолевого процесса. Кроме того, в нескольких экспериментальных исследованиях было показано наличие механизма внутриклеточной «сортировки» миРНК в процессе формирования экзосом и доказана разница между профилем миРНК внутри клетки и в экзосомах, секретируемых клеткой [22]. В целом, этот вопрос имеет скорее фундаментальное, а не прикладное значение, т. к. для практического использования миРНК в качестве онкомаркера важна связь между наличием

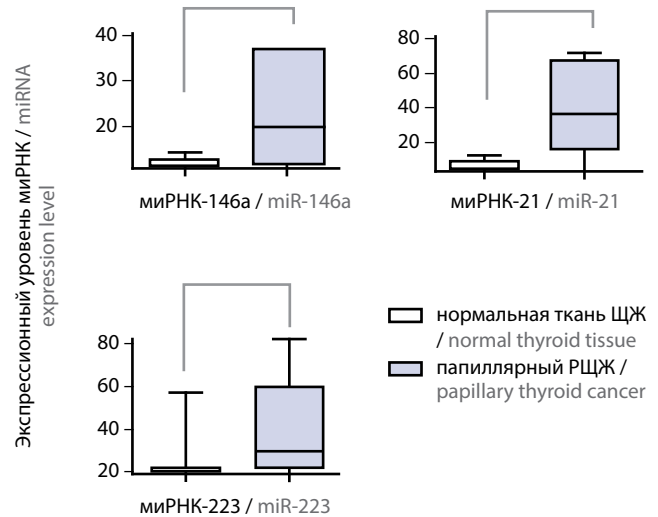


Рис. 4. Сравнительная экспрессия миРНК в неизменной ткани щитовидной железы (ЩЖ) и ткани папиллярного рака ЩЖ (РЩЖ), определенная с помощью полимеразных цепных реакций с обратной транскрипцией. Статистическая значимость оценена с помощью парного 2-выборочного t-теста: миРНК-146а ($p = 0,026$), -223 ($p = 0,0245$) и -21 ($p = 0,0048$)

Fig. 4. Comparative expression of miRNA in normal thyroid tissue and papillary thyroid cancer determined by reverse transcription – polymerase chain reaction. Statistical significance was determined using the paired 2-sample t-test: miRNA-146a ($p = 0.026$), -223 ($p = 0.0245$), and -21 ($p = 0.0048$)

опухоли и уровнем миРНК в сыворотке, даже если источником миРНК является неопухолевая ткань.

Анализ полученных данных и оценка клинической значимости анализа экзосомальных миРНК. Для определения диагностической значимости выбранных в ходе 1-го этапа работы потенциальных «маркерных» миРНК их представленность в экзосомах сыворотки крови пациентов с различным статусом заболевания (аденома щитовидной железы, фолликулярный РЩЖ, начальная стадия папиллярного РЩЖ, местно-распространенный и метастатический папиллярный РЩЖ) и здоровых доноров была оценена методом миРНК-специфической ОТ-ПЦР. Результаты по каждому образцу сыворотки были получены в ходе трех параллельных ОТ-ПЦР, усреднены и нормализованы относительно мяРНК U6 и миРНК-103а-5р, имеющих стабильный уровень экспрессии. Наиболее значимые результаты, полученные после объединения данных по клиническим группам, показаны на рис. 5. При этом можно проследить характерные изменения уровней экзосомальных миРНК, отражающие либо достоверные различия по этому параметру между клиническими ситуациями, либо прогрессирование заболевания. Например, уровень миРНК-181а повышен у пациентов с аденомой по сравнению с группой здоровых доноров и с больными РЩЖ. Причем эта разница статистически значима в случае местнораспространенного или метастатического РЩЖ и может, вероятно, быть использована не только в диагностических, но и прогно-

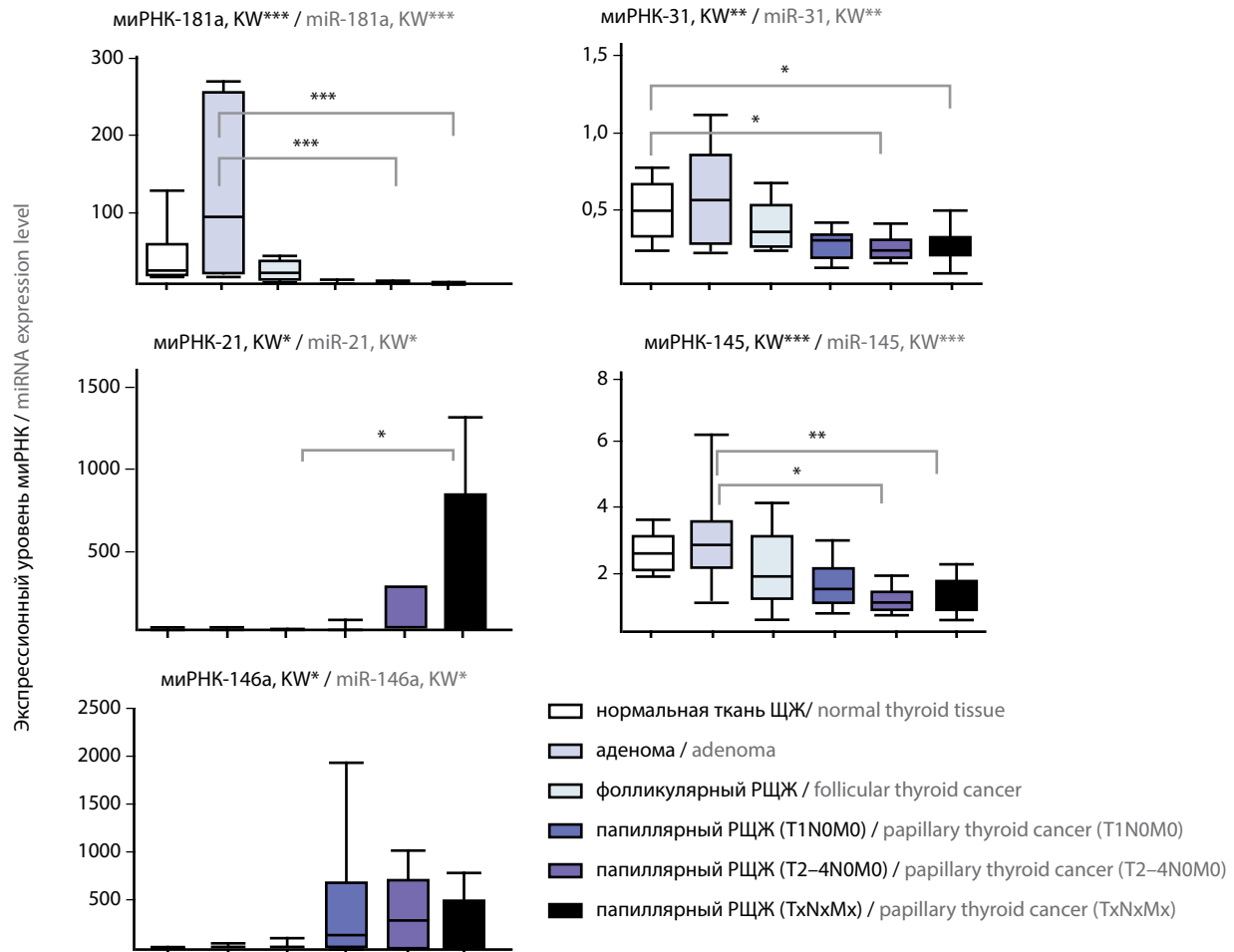


Рис. 5. Содержание маркерных миРНК в экзосомах сыворотки пациентов с различным статусом заболевания щитовидной железы (ЩЖ), определенное посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Статистическая значимость разницы между группами рассчитана с помощью критерия Краскела — Уоллиса (KW) при $*p < 0,05$, $**p < 0,005$, $***p < 0,0005$

Fig. 5. Marker miRNA levels in serum exosomes of patients with different thyroid disease status determined by reverse transcription — polymerase chain reaction. Statistical significance of difference between groups was determined using the Kruskal-Wallis test (KW) at $*p < 0.05$, $**p < 0.005$, $***p < 0.0005$

стических целях (поскольку, чем раньше определяется принадлежность больных РЩЖ к группам высокого или низкого прогностического риска, тем точнее намечаются лечебные мероприятия и их необходимый объем).

Похожий, но несколько «сглаженный» профиль изменения уровня экзосомальных миРНК в соответствии со статусом заболевания, был выявлен для миРНК-31 и -145. Максимальный уровень представленности этих миРНК характерен для доброкачественной опухоли ЩЖ, в то время как развитие фолликулярного или папиллярного РЩЖ сопровождается, как следует из полученных данных, снижением уровня миРНК-31 и -145 в составе циркулирующих экзосом. При папиллярном РЩЖ повышается уровень экзосомальных миРНК-146а и -21, при этом для последней это изменение отчетливо коррелирует с прогрессией заболевания и, в случае метастатического РЩЖ, является статистически значимым.

В целом представленные данные демонстрируют связь между уровнем «маркерных» экзосомальных миРНК и клиническим статусом пациентов с пролиферативными (доброкачественными и злокачественными) заболеваниями ЩЖ. Хотя исследование не привело к открытию «идеального» маркера папиллярного РЩЖ, связь между уровнем экзосомальных «маркерных» миРНК и развитием (прогрессией) заболевания прослеживается достаточно очевидно. Клиническая значимость оценки уровня «маркерных» миРНК может быть повышена путем параллельного анализа нескольких молекул. Например, на рис. 6 представлены профили 3 экзосомальных миРНК (миРНК-181а, -146а и -21), которые отчетливо различаются в случае аденомы, фолликулярного и папиллярного РЩЖ. Более того, можно заметить характерную тенденцию изменения этого профиля в процессе прогрессии папиллярного РЩЖ: относительное повышение уровня миРНК-21 при переходе от начальных стадий заболевания к его метастатической форме.

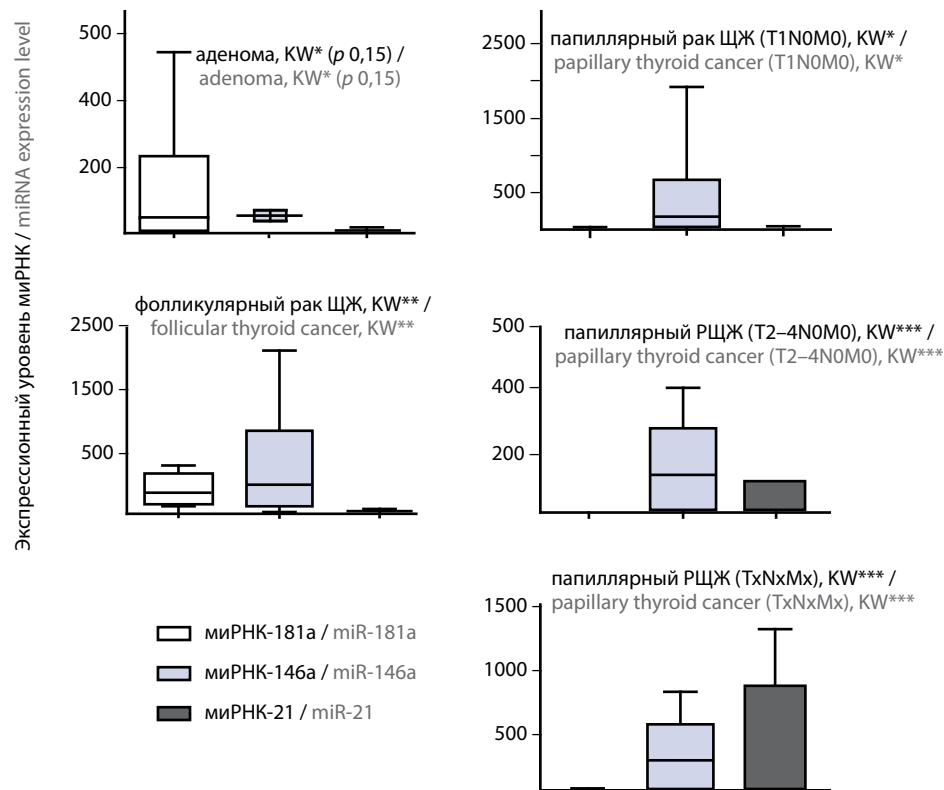


Рис. 6. Пример диагностически информативной комбинации миРНК, профиль представленности которых в экзосомах сыворотки пациентов показан при различных узловых заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ). Статистическая значимость оценена путем расчета критерия Крускала–Уоллиса (KW) при $*p < 0,05$, $**p < 0,005$, $***p < 0,0005$.

Fig. 6. Example of diagnostically informative combination of miRNAs. Exosome representation profile of these miRNAs in patient serum was identified in different nodular thyroid diseases. Statistical significance was determined using the Kruskal–Wallis test (KW) at $*p < 0.05$, $**p < 0.005$, $***p < 0.0005$.

Таким образом, оценка профиля нескольких «маркерных» миРНК может иметь практическое значение для динамического наблюдения за больными с доброкачественными «латентными» узлами ЩЖ в качестве дополнительного метода дифференциальной диагностики растущих новообразований и контроля рецидивов или метастатической диссеминации РЩЖ после проведенного лечения.

Выводы

Приведенные данные и их анализ позволяют сделать следующие выводы по результатам нашего исследования.

1. Экзосомы могут быть выделены из сыворотки путем ультрацентрифугирования и служить источником РНК, пригодной для последующего анализа миРНК.

2. Уровни содержания различных миРНК в экзосомах сыворотки могут отличаться на 1–2 порядка, но в рамках анализируемой группы образцов у больных

с патологией ЩЖ в этом отношении наблюдались лишь незначительные межиндивидуальные колебания содержания отдельных миРНК.

3. Несколько «маркерных» экзосомальных миРНК (миРНК-145, -146а, -181а, -21-5р, -31), определенных в результате исследования, имеют характерный профиль представленности в циркулирующих экзосомах пациентов с различной природой узловых образований ЩЖ.

4. Клиническая значимость тестирования экзосомальных миРНК у больных с доброкачественными и злокачественными узловыми образованиями ЩЖ может быть повышена путем параллельной оценки нескольких «маркерных» молекул и анализа профиля их представленности в экзосомах.

5. МиРНК-181а, -146а и -21 формируют диагностически значимую комбинацию представленных в циркулирующих экзосомах «маркерных» молекул, которая может быть расширена и использована для диагностики (дифференциальной диагностики) узловых образований ЩЖ.

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

1. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2013. [Valdina E.A. Diseases of the thyroid gland. Saint Petersburg: Piter, 2013. (In Russ.)].
2. Dean D.S., Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(6):901–11. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.019. PMID: 19041821.
3. Luster M., Weber T., Verburg F.A. Differentiated thyroid cancer-personalized therapies to prevent overtreatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(9):563–74. DOI: 10.1038/nrendo.2014.100. PMID: 24981455.
4. Kato M.A., Fahey T.J. Molecular markers in thyroid cancer diagnostics. *Surg Clin North Am* 2009;89 (5):1139–55. DOI: 10.1016/j.suc. 2009.06.012. PMID: 19836489.
5. Zipeto M.A., Jiang Q., Melese E., Jamieson C.H. RNA rewriting, recoding, and rewiring in human disease. *Trends Mol Med* 2015;21(9):549–59. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.07.001. PMID: 26259769.
6. Di Leva G., Garofalo M., Croce C.M. MicroRNAs in cancer. *Ann Rev Pathol* 2014;9:287–314. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513–104715. PMID: 24079833.
7. Forte S., La Rosa C., Pecce V. et al. The role of microRNAs in thyroid carcinomas. *Anticancer Res* 2015;35(4):2037–47. PMID: 25862858.
8. Колесников Н.Н., Титов С.Е., Веряскина Ю.А. и др. МикроРНК, эволюция и рак. *Цитология* 2013; 55(3):159–64. [Kolesnikov N.N., Titov S.E., Veriaskina Ju.A. et al. MicroRNA, evolution, and cancer. *Tsitologiya* = *Cytology* 2013;55(3):159–64. (In Russ.)].
9. Nikiforova M.N., Chiosea S.I., Nikiforov Y.E. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2009;20(2):85–91. DOI: 10.1007/s12022-009-9069-z. PMID: 19352602.
10. Колесников Н.Н., Титов С.Е., Жимулев И.Ф. МикроРНК в диагностике рака. *Наука в России* 2013;6(198):27–33. [Kolesnikov N.N., Titov S.E., Zimulev I.F. MicroRNA in cancer diagnostics. *Nauka v Rossii* = *Science in Russia* 2013;6 (198):27–33. (In Russ.)].
11. Sato-Kuwabara Y., Melo S.A., Soares F.A., Calin G.A. The fusion of two worlds: non-coding RNAs and extracellular vesicles-diagnostic and therapeutic implications (Review). *Int J Oncol* 2015;46(1):17–27. DOI: 10.3892/ijo.2014.2712. PMID: 25338714.
12. Zhang J., Li S., Li L. et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2015;13(1):17–24. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.02.001. PMID: 25724326.
13. Малек А.М., Берштейн Л.М., Филатов М.В., Беляев А.М. Система экзосомальных межклеточных коммуникаций и ее роль в процессе метастатической диссеминации. *Вопросы онкологии* 2014;60(4):429–36. [Malek A.V., Berstein L.M., Filatov M.V., Belyaev A.M. System of exosomal cell communications and its role in the process of metastatic dissemination. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology* 2014;60(4): 429–36]. (In Russ.)].
14. Ye S.B., Li Z.L., Luo D.H. et al. Tumor-derived exosomes promote tumor progression and T-cell dysfunction through the regulation of enriched exosomal microRNAs in human nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* 2014;5(14):5439–52. DOI: 10.18632/oncotarget.2118. PMID: 24978137.
15. Rana S., Malinowska K., Zoller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia* 2013;15(3):281–95. PMID: 23479506.
16. Challagundla K.B., Wise P.M., Neviani P. et al. Exosome-mediated transfer of microRNAs within the tumor microenvironment and neuroblastoma resistance to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(7). DOI: 10.1093/jnci/djv135. PMID: 25972604.
17. Yu S., Liu Y., Wang J. et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97 (6):2084–92. DOI: 10.1210/jc.2011–3059. PMID: 22472564.
18. Lee J.C., Zhao J.T., Clifton-Bligh R.J. et al. MicroRNA-222 and microRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer. *Cancer* 2013;119(24):4358–65. DOI: 10.1002/cncr.28254. PMID: 24301304.
19. Lee Y.S., Lim Y.S., Lee J.C. et al. Differential expression levels of plasma-derived miR-146b and miR-155 in papillary thyroid cancer. *Oral Oncol* 2015;51 (1):77–83. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.006. PMID: 25456009.
20. Ferracin M., Lupini L., Salamon I. et al. Absolute quantification of cell-free microRNAs in cancer patients. *Oncotarget* 2015;6(16):14545–55. DOI: 10.18632/oncotarget.3859. PMID: 26036630.
21. Chevillet J.R., Kang Q., Ruf I.K. et al. Quantitative and stoichiometric analysis of the microRNA content of exosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(41):14888–93. DOI: 10.1073/pnas.1408301111. PMID: 25267620.
22. Cha D.J., Franklin J.L., Dou Y. et al. KRAS-dependent sorting of miRNA to exosomes. *Elife* 2015;1(4): e07197. DOI: 10.7554/eLife.07197. PMID: 26132860.

Выбор варианта хирургического лечения рецидивного рака органов орофарингеальной области

И.А. Задеренко¹, А.М. Мудунов¹, С.Б. Алиева², А.А. Ахундов¹

¹Хирургическое отделение № 11 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей НИИ клинической онкологии,

²отделение радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии

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

Контакты: Игорь Александрович Задеренко Igorakis@list.ru

Введение. Злокачественные новообразования органов полости рта составляют 6 % среди всех злокачественных опухолей. Рецидивы возникают у 15–30 % больных, в том числе локальные рецидивы — у 50 %, регионарные — у 25–30 %. Выбор тактики лечения во многом зависит от локализации и стадии рецидива.

Цель исследования — выбор оптимальной тактики хирургического лечения у больных с рецидивами рака орофарингеальной области.

Материалы и методы. В исследование включено 314 пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака орофарингеальной области, проходивших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, которым было проведено хирургическое, комбинированное и консервативное лечение.

Результаты. Выживаемость в зависимости от сроков возникновения рецидива после окончания лечения равнялась $35,0 \pm 2,0$ % при раннем (в течение года) и $63,0 \pm 7,1$ % при позднем (спустя год и более) рецидивах. Пятилетняя выживаемость составила (в зависимости от вида лечения): при ранних рецидивах — $34,2 \pm 6$ % для хирургического, $7,7 \pm 3,5$ % для комбинированного и $17,6 \pm 4,6$ % для консервативного лечения; при поздних рецидивах — $62,7 \pm 5,9$ %, $77,8 \pm 10,6$ % и $59,2 \pm 8,7$ % соответственно. Хирургическое лечение выполнялось в виде удаления рецидивной опухоли, резекции органа и пластики дефекта местными тканями, расширенно-комбинированных операций или крио- и лазерной деструкции.

Выводы. Методом выбора при лечении рецидивных опухолей рака орофарингеальной области является хирургический в виде расширенных комбинированных операций с вариантом замещения дефекта тканей кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы.

Ключевые слова: рак орофарингеальной области, рецидив, хирургическое лечение

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-25-29

Choosing options of surgical treatment for recurrent oropharyngeal cancer

I.A. Zaderenko¹, A.M. Mudunov¹, S.B. Alieva², A.A. Ahundov¹

¹Surgical Department No. 11 for Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts of the Research Institute of Clinical Oncology,

²Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia;

23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Introduction. Cancer of the oral cavity comprises 6 % of all malignant tumors. Recurrences occur in 15–30 % of patients, 50 % have local recurrences, 25–30 % — regional. The choice of treatment depends on the location and stage of the recurrence.

Objective. To choose optimal tactics for surgical treatment in patients with recurrent cancer of the oropharyngeal region.

Materials and methods. The study included 314 patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region, who were treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center and underwent surgical, combination, or conservative treatment.

Results. Survival in respect to the time of relapse was $35,0 \pm 2.0$ % for early (in the course of a year) relapses and $63,0 \pm 7.1$ % for late (a year after treatment and longer) relapses. Five-year survival in respect to the type of treatment for early recurrences was 34.2 ± 6 % for surgical treatment, 7.7 ± 3.5 % for combination treatment, and 17.6 ± 4.6 % for conservative approach. For late relapses, it was 62.7 ± 5.9 %, 77.8 ± 10.6 %, and 59.2 ± 8.7 %, respectively. Surgical treatment was performed in the form of removal of recurrent tumors, resection and reconstruction using local flaps, extended combined surgeries, and laser or cryodestruction.

Conclusion. The method of choice for treatment of recurrent tumors of oropharyngeal cancer is surgery in the form of an extended combined surgery with defect reconstruction using musculocutaneous flaps including the pectoralis major.

Key words: oropharyngeal cancer, recurrence, surgical treatment

Введение

В общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования органов полости рта составляют 6 % среди всех заболевших злокачественными опухолями, смертность при этом достигает 5 % от всех злокачественных новообразований. Клинические наблюдения и данные литературы свидетельствуют, что около 2/3 (т. е. 70 %) больных со злокачественными новообразованиями головы и шеи поступают на лечение с III и IV стадиями заболевания [1]. Такая ситуация связана, во-первых, с низким культурным уровнем части населения РФ, во вторых, с недостаточной осведомленностью стоматологов первичного приема об особенностях клинического проявления рака полости рта и ротоглотки. И если изменение культурного уровня — процесс долговременный и закреплён в государственных научно-просветительских и социальных программах образования, то вторая задача решается на уровне специального медицинского образования, на сертификационных курсах, конгрессах и иных мероприятиях, повышающих уровень специалистов.

В полости рта встречаются любые злокачественные новообразования: остеогенные и мягкотканые саркомы, аденокарциномы и мезенхимальные злокачественные опухоли, меланомы, но чаще плоскоклеточный рак, который, по данным публикаций различных авторов, составляет 95 % случаев [1–4]. По статистическим данным на 2016 г., плоскоклеточный рак головы и шеи составил 270 тыс. впервые выявленных случаев заболевания [5].

К особенностям плоскоклеточного рака относят следующие факторы: возраст после 45 лет (это основная группа пациентов, при этом следует отметить, что чем моложе пациент, тем хуже прогноз); плоскоклеточный рак имеет тенденцию к раннему лимфогенному метастазированию и редкому (до недавнего времени) отдалённому метастазированию. При наличии последнего прогноз неблагоприятен [1–4].

Множество локализаций, различное морфологическое строение и чувствительность опухолей к лечению, ограниченный объем прилежащих нормальных тканей, наличие ряда жизненно важных анатомических структур значительно затрудняют проведение как хирургического, так и лучевого лечения.

Независимо от стадии заболевания общая выживаемость равна 84 % для 1-летней выживаемости, 61 % для 5-летней и 50 % для 10-летней. Показатели 5-летней выживаемости при раке полости рта и глотки составляют 46 % для всего мира, 59 % для развитых и 39 % для развивающихся стран. Рецидивы возникают у 15–30 % больных, из них локальные — у 50 %, регионарные — у 25–30 %, отдалённое метастазирование отмечается у 15–20 % пациентов [1, 3, 4].

Цель исследования — выбор оптимальной тактики хирургического лечения у больных с рецидивами рака орорфарингеальной области.

Материалы и методы

В наше исследование были включены 314 больных (74,5 % мужчин и 25,5 % женщин) с рецидивами плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, находившихся на лечении с 1988 по 2005 г. в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При этом 74 % пациентов в качестве первичного лечения проводилась консервативная терапия в виде лучевой терапии в самостоятельном плане или в комплексе с полихимиотерапией (табл. 1).

Сроки появления рецидивных опухолей разнятся: около 50–90 % рецидивов выявляются в течение первых 2 лет после лечения [6, 7]. Пациенты, у которых рецидив возник в течение года после терапии, имеют худший прогноз по сравнению с теми, у которых рецидив появился спустя год и более. По данным нашего исследования, выживаемость, в зависимости от сроков возникновения рецидива, составила $35,0 \pm 2,0$ % при раннем (до года) сроке и $63,0 \pm 7,1$ % при сроке более года.

При анализе данных о частоте возникновения ранних рецидивов в зависимости от локализации первичной опухоли выявлено, что рецидивы чаще возникали при локализации опухоли в области подвижной части языка и дистальных отделах полости рта (табл. 2).

По данным некоторых авторов, 60–85 % пациентам с рецидивами плоскоклеточного рака можно проводить лишь симптоматическое лечение [6, 8]. Тем больным,

Таблица 1. Виды лечения первичной опухоли

Table 1. Types of treatment of the primary tumor

Виды лечения Types of treatment	Доля, % Fraction, %
Лучевая терапия в самостоятельном плане Radiotherapy	45
Химиолучевая терапия Chemoradiation therapy	19
Лучевая терапия и операция на первичном очаге Radiotherapy and surgery of the primary lesion	16
Операция + лучевая терапия Surgery + beam therapy	6
Химиолучевая терапия + операция Chemoradiation therapy + surgery	5
Криодеструкция Cryodestruction	3
Химиотерапия + операция Chemotherapy + surgery	3
Лучевая терапия + операция на шее Radiotherapy + neck surgery	1
Операция в самостоятельном плане Surgery only	2

Таблица 2. Зависимость частоты возникновения рецидивов от локализации первичной опухоли**Table 2.** Dependence of recurrence rate on location of the primary tumor

Локализация Location	Число послеоперационных рецидивов, % Number of postoperative recurrences, %	
	в течение года in the course of a year	спустя год и более after a year and longer
Подвижная часть языка Mobile portion of the tongue	40	40
Дно полости рта Floor of the mouth	18	28
Альвеолярный отросток верхней и нижней челюсти Maxillary and mandibular alveolar process	9	8
Дистальные отделы (корень языка, ротоглотка, ретромолярная область) Distal parts (base of the tongue, oropharynx, retromolar trigone)	23	18
Щека Cheek	10	6

которым показано специализированное лечение рецидивных опухолей, оно осуществляется либо консервативными методами (химио-, лучевой или химиолучевой терапией), либо в виде хирургического вмешательства в самостоятельном плане или в комбинации с химио- или лучевой терапией [8, 9]. Выбор метода лечения рецидивной опухоли зависит:

- от проведенной терапии первичной опухоли,
- общего состояния больного,
- прогнозируемого результата лечения (вне зависимости от прогноза излечения).

В случае прогнозируемого излечения и удовлетворительного состояния больного методом выбора является единственное, что позволяет добиться излечения рецидивной опухоли, — хирургическое вмешательство.

Результаты и обсуждение

При ранних рецидивах использование оперативного лечения позволило достичь показателя 5-летней общей выживаемости в 24,6 % для всей группы независимо от метода лечения первичной опухоли. При этом в зависимости от вида лечения рецидива показатели 5-летней выживаемости были следующими: $34,2 \pm 6,0$ % при хирургическом, $7,7 \pm 3,5$ % при комбинированном и $17,6 \pm 4,6$ % при консервативном лечении [10].

При терапии пациентов с рецидивами, возникшими спустя год и более, показатели 5-летней выживаемости

составили: $62,7 \pm 5,9$ % при хирургическом, $77,8 \pm 10,6$ % при комбинированном и $59,2 \pm 8,7$ % при консервативном лечении. Пятилетняя выживаемость была на уровне 75,4 % при локальном рецидиве, 50 % при регионарном и 43,6 % при локорегионарном. Следует отметить, что хирургическое лечение возможно как в виде радикального, так и паллиативного (санирующая операция), виды хирургических вмешательств для лечения рецидивных опухолей представлены в табл. 3.

При хирургическом (17,0 %) и комбинированном лечении (13,0 %) рецидивной опухоли операция по ее удалению выполнялась в виде резекции органа, при этом пластического замещения дефекта не требовалось. Во всех этих случаях рана ушивалась на себя, т. е. размер рецидива при рестадировании соответствовал символу T1.

При хирургическом (10,2 %) и комбинированном (8,7 %) лечении рецидивных опухолей, соответствующих символу T2, операция проводилась в объеме удаления рецидивной опухоли, резекции органа и пластики дефекта местными тканями (в основном местными тканями или лоскутами на питающих ножках из соседних анатомических областей). Вмешательства в таком объеме показаны при рецидивных опухолях, соответствующих символу T1–2, и при их локализации в тех

Таблица 3. Виды хирургического лечения рецидивных опухолей**Table 3.** Types of surgical treatment of recurrent tumors

Вид операции Type of surgery	Лечение рецидивных опухолей, % Treatment of recurrent tumors, %	
	хирургическое surgical	комбинированное combination
Удаление рецидивной опухоли Removal of the recurrent tumors	17,0	13,0
Расширенная комбинированная операция Extended combined surgery	49,8	17,4
Крио- и лазерная деструкция Laser and cryodestruction	16,2	17,4
Фотодинамическая терапия Photodynamic therapy	2,1	17,4
Удаление рецидивной опухоли с пластикой местными тканями Removal of the recurrent tumor with reconstruction using local tissues	10,2	8,7
Операция на шее Neck surgery	4,7	26,1

участках полости рта, где возможно проведение подобных операций без нарушения радикальности, в противном случае необходимо проведение расширенных комбинированных операций. Пятилетняя выживаемость в этих случаях составляет 18 и 14 % соответственно.

Крио- и лазерная деструкция рецидивных опухолей (лечение хирургическое и комбинированное — 16,2 и 13,0 % случаев) выполнена в основном тем пациентам (75,6 %), которым в терапии первичной опухоли уже применялся этот метод, и тем (34,4 %), кому по сопутствующим заболеваниям или по распространенности процесса хирургическое лечение не показано. Этим пациентам кроме крио- и лазерной деструкции при лечении рецидивных опухолей была проведена фотодинамическая терапия. Необходимо отметить, что ни один пациент этой группы не достиг 5-летней выживаемости.

Большинству пациентов выполняются расширенные комбинированные операции (хирургическая — 49,8 %, комбинированная — 17,4 %). В их объем включают: удаление рецидивной опухоли, прилежащих тканей и органа, операцию на путях лимфооттока, замещение дефекта лоскутом на питающей ножке (в большинстве случаев) или на питающей ножке с наложением микрососудистого анастомоза. Для выполнения последнего необходимо наличие некоторых условий, являющихся, на наш взгляд, обязательными — проведение операций в специализированных медицинских учреждениях, в которых имеется опыт лечения и послеоперационной реабилитации таких больных.

Использование лоскутов на питающей ножке имеет важное физиологическое значение, так как кровоснабжение подобного лоскута осуществляется за счет сосудов, которые не пострадали или пострадали минимально в ходе предшествующего лечения первичной опухоли (табл. 4).

Наряду с определенными преимуществами кожно-жировых и фасциальных лоскутов (простота взятия, минимальный косметический дефект донорской и реципиентной зон, короткий реабилитационный период) у них имеется и существенный недостаток — ограниченный объем тканей. Этому недостатка лишены лоскуты кожно-мышечные и на микрососудистых анастомозах. Использование последних при лечении рецидивных опухолей в большинстве случаев ограничено, если проводилась терапия первичной опухоли. Поэтому основным вариантом замещения дефекта являются кожно-мышечные лоскуты. В этом отношении наиболее показательно замещение лоскутом из передней грудной стенки — кожно-мышечным лоскутом на большой грудной мышце. Кроме того, что этим лоскутом можно заместить обширный комбинированный дефект тканей, кровоснабжение лоскута осуществляется за счет ветвей подмышечной артерии (a. pectoralis) и он очень жизнеспособен, так как питаю-

Таблица 4. Виды пластики дефекта

Table 4. Types of reconstruction of the defect

Виды пластики дефекта Types of defect reconstruction	Доля лечения, % Fraction of treatment, %	
	хирургического surgical	комбинированного combination
Кожно-жировой лоскут Adipocutaneous flap	8,5	14,3
Фасциальный лоскут Fascial flap	3,5	0
Кожно-фасциальный Fasciocutaneous flap	14,9	0
Кожно-мышечный (на большой грудной мышце) Musculocutaneous flap (on the pectoralis major)	43,2	57,1
Костно-кожно-мышечный лоскут Osteomusculocutaneous flap	4,9	0
Лоскут с наложением микрососудистого анастомоза Flap with microvessel anastomosis	2,8	0
Местные ткани Local tissues	20,5	28,6
Пластика на шее Neck reconstruction	1,7	0

щие сосуды находились вне зоны облучения. Функциональные нарушения при этом лоскуте незначительны. Таким образом, основным методом лечения рецидивных опухолей является хирургический в виде расширенных комбинированных операций с использованием в качестве пластического материала кожно-мышечного лоскута большой грудной мышцы.

Выводы

Результаты проведенного нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

- 1) метод выбора при лечении рецидивных опухолей рака орофарингеальной области — хирургическое вмешательство;
- 2) основным вариантом хирургического лечения рецидивов рака орофарингеальной области являются расширенные комбинированные операции;
- 3) наиболее целесообразным материалом замещения дефекта тканей при хирургическом лечении рецидивов рака орофарингеальной области следует признать кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы.

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

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. М.: Практическая медицина, 2013. [Paches A.I. Head and neck tumors. Clinical guidelines. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. (In Russ.)].
2. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи. Под ред. Е.Г. Матякина. М.: Практическая медицина, 2009. [Reconstructive surgeries in head and neck tumors. Ed. E.G. Matyakin. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2009. (In Russ.)].
3. Mehanna H.M., Kian Ang K. Head and neck cancer recurrence: Evidence-based, Multidisciplinary management. 1st ed. Thieme, 2012. ISBN9783131645715.
4. Genden E.M., Ferlito A., Silver C.E. et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267 (7):1001–7. DOI: 10.1007/s00405-010-1206-2. PMID: 20155361.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований. Евразийский онкологический журнал 2014;4:692–879. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant tumors. Evraziyskiy onkologicheskiy zhurnal = Euroasian Journal of Oncology 2014;4:692–879. (In Russ.)].
6. Agrawal A., Hammond T.H., Young G.S. et al. Factors affecting long-term survival in patients with recurrent head and neck cancer may help define the role of post-treatment surveillance. Laryngoscope 2009;119(11):2135–40. DOI: 10.1002/lary. 20527. PMID: 19507214.
7. Agra I.M., Carvalho A.L., Ulbrich F.S. et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. Head and neck 2006;31(5):593–603. DOI: 10.1002/hed. 20309. PMID: 16388526.
8. Lee S.C., Shores C.G., Weissler M.C. Salvage surgery after failed primary concomitant chemoradiation. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008;16(2):135–40. DOI: 10.1097/MOO.0b013e3282f495b6. PMID: 18327032.
9. Sklenicka S., Gardiner S., Dierks E.J. et al. Survival analysis and risk factors for recurrence in oral squamous cell carcinoma: does surgical salvage affect outcome? J Oral Maxillofac Surg 2010;68(6):1270–5. DOI: 10.1016/j.joms.2009.11.016. PMID: 20347201.
10. Задеренко И.А. Рецидивы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки после радикального лечения. Клиника, диагностика, лечение. Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М., 2014. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/retsdivy-ploskokletchnogo-raka-slizistoy-obolochki-polosti-rta-i-rotoglotki-posle-radikalnogo-lecheniya-klinika-diagnos>. [Zaderenko I.A. Recurrences of squamous cell carcinoma of the oral and oropharyngeal mucosa after radical treatment. M. D. dissertation summary. Moscow, 2014. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/retsdivy-ploskokletchnogo-raka-slizistoy-obolochki-polosti-rta-i-rotoglotki-posle-radikalnogo-lecheniya-klinika-diagnos>. (In Russ.)].

Онкологические результаты эффективности хирургического лечения рака ротовой полости I и II стадий

А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, Н.С. Чуманихина, М.Г. Костова, О.М. Николаева, Л.Д. Роман

ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер»; Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный просп., 37

Контакты: Мариана Георгиевна Костова kostova.90@mail.ru

Введение. Хирургическое вмешательство является основным способом лечения рака ротовой полости, при этом на ранних стадиях он применяется в мономодальном режиме.

Цель настоящей работы — определение онкологической эффективности хирургического лечения рака ротовой полости I и II стадий.

Материалы и методы. С апреля 2009 г. по декабрь 2014 г. включительно было прооперировано 52 пациента (37 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 39 до 85 лет (средний возраст — 60,2 года) с установленным диагнозом плоскоклеточного рака языка (36 пациентов), дна полости рта (15) и ретромолярного пространства (1). Половина из них имела I стадию заболевания, половина — II. Удаление первичной опухоли сопровождалось шейной диссекцией в 35 случаях (67 %). Диссекция была двусторонней у 8 пациентов. Выполнено 20 модифицированных радикальных диссекций и 23 селективных шейных. В большинстве случаев (42 пациента, или 80,8 %) опухоль удалялась чрезротовым способом. Реконструкция осуществлена первично у 31 пациента, в остальных случаях использовался дополнительный пластический материал — лоскут подподъязычный (14 случаев), субментальный (1), лучевой (5), переднелатеральный бедренный (1). Выживаемость оценивалась по методу Каплана—Мейера с использованием даты последней явки или смерти пациента. При оценке безрецидивной выживаемости учитывалось время до выявления возврата заболевания в виде местного или регионарного рецидива. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS v. 23.

Результаты. Средний срок наблюдения составил 37,4 мес (1—91 мес), при этом состояние 27 пациентов (52 %) контролировалось на протяжении более 3 лет, 34 (65,4 %) прооперированных — более 2 лет и 46 (88,5 %) больных — более года. За такой срок наблюдения умерли 8 пациентов, при этом 3-летняя общая выживаемость составила 84,7 %. У 6 пациентов диагностированы рецидивы заболевания, у 2 из них данное событие зарегистрировано дважды (местный рецидив — в 3 случаях, регионарный рецидив — в 4, локорегионарный рецидив — в 1 случае). Таким образом, локорегионарный контроль составил 88,5 %. Срок возникновения рецидива колебался от 4 до 43 мес. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,1 %. Вторые первичные опухоли возникли в срок от 30 до 70 мес после операции у 4 пациентов: у 2 с локализацией в полости рта, у 1 — в гортани и еще у 1 — в гортаноглотке. Статистический анализ различных факторов (стадия Т, степень дифференцировки, локализация и т. д.) показал, что только факт выполнения шейной диссекции имеет влияние на общую 3-летнюю выживаемость: 96 % при ее выполнении и 64,3 % при ее отсутствии ($p = 0,012$). Однако такие данные могут объясняться и более старшим возрастом пациентов, которым не была проведена операция на лимфатических узлах шеи (65,2 vs. 57,6 года), а также наличием у них более тяжелой сопутствующей патологии.

Заключение. Хирургический метод продолжает оставаться основным в лечении раннего рака ротовой полости в первую очередь благодаря своей высокой онкологической эффективности.

Ключевые слова: рак дна полости рта, хирургическое лечение, плоскоклеточный рак, онкологическая эффективность, ранние стадии рака дна полости рта

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-30-36

Oncological results of surgical treatment effectiveness of stage I and II oral cavity cancer

A. V. Karpenko, R. R. Sibgatullin, A. A. Boyko, N. S. Chumanikhina, M. G. Kostova, O. M. Nikolaeva, L. D. Roman

Leningrad Regional Oncology Dispensary; 37 Liteyniy Av., Saint-Petersburg 191104, Russia

Introduction. Surgical intervention is the main method of treatment of oral cavity cancer, and at early stages it's a monomodal treatment.

The study objective is to determine oncological effectiveness based on an analysis of surgical treatment of stage I and II oral cancer.

Materials and methods. In the period from April 2009 to December 2014, 52 patients (37 men and 15 women) aged 39–85 (mean age was 60.2 years) with confirmed diagnosis of squamous cell carcinoma of the tongue (36 patients), the floor of the mouth (15), and the retromolar trigone (1) underwent surgery. Half of the patients were stage I, the other half — stage II. Removal of the primary tumor was accompanied by neck dissection in 35 cases (67 %). Dissection was two-sided in 8 patients. Twenty (20) modified radical dissections and 23 selective neck dissections were performed. In the majority of cases (42 patients, 80.8 %), tumors were removed transorally. Primary reconstruction was performed in 31 patients; in others, additional plastic material was used: infrahyoid flap (14 cases), submental flap (1), radial forearm flap (5), anterolateral femoral flap (1). Survival was evaluated using the Kaplan—Meier estimator incorporating patient's dates of last visits or death. Progression-free survival took into account time to diagnosis of disease relapse in the form of local or regional recurrence. Statistical data analysis was performed using the SPSS v. 23 software.

Results. Mean follow up duration was 37.4 months (1–91 months), and 27 patients (52 %) were monitored for 3 and more years, 34 (65.4 %) patients after surgery for 2 years and longer, and 46 (88.5 %) patients for more than a year. During this time, 8 patients died, and 3-year overall survival was 84.7 %. In 6 patients, disease recurrence was diagnosed, in 2 of them this event was registered twice (local recurrence in 3 cases, regional recurrence in 4 cases, locoregional recurrence in 1 case). Therefore, locoregional control was 88.5 %. Time to recurrence varied from 4 to 43 months. Three-year relapse-free survival was 91.1 %. Second primary tumors appeared 30–70 months after surgery in 4 patients: In 2 patients, they were located in the oral cavity, in 1 – in the larynx, and in 1 – in the laryngopharynx. Statistical analysis of various factors (T stage, differentiation grade, localization, etc.) has shown that only neck dissection affected overall 3-year survival: it was 96 % in patients with neck dissection, and 64.3 % in patients without neck dissection ($p = 0.012$). However, these data can be explained by older age of patients who didn't undergo neck lymph node dissection (65.2 vs. 57.6 years), and presence of a more severe concomitant pathology.

Conclusion. Surgical intervention remains the main treatment method of early stage oral cavity cancer due to its high oncological effectiveness.

Key words: cancer of the floor of the mouth, surgical treatment, squamous cell carcinoma, oncological effectiveness, early stage cancer of the floor of the mouth

Введение

Несмотря на широкое развитие так называемого органосохраняющего подхода к лечению плоскоклеточного рака головы и шеи, под которым обычно понимается химиолучевой способ, хирургический метод остается основным в лечении рака полости рта. Он применяется для III и IV стадий заболевания в комбинации с лучевым или химиолучевым методом, а для ранних стадий опухолевого процесса – в качестве монотерапевтического способа лечения. Высокая онкологическая эффективность с приемлемыми функциональными результатами заставляет многих онкологов считать данный подход оптимальным, что находит отражение в соответствующих национальных рекомендациях [1]. Так, 5-летняя выживаемость при применении данного метода лечения колеблется в диапазоне от 68,5 до 90 % [2–5]. Определенной альтернативой для I и II стадий рака являются различные методики лучевой терапии [6–9], однако в подавляющем большинстве клиник мира ведущая роль отводится именно хирургическому лечению.

В сфере хирургии ротовой полости существует большое количество нерешенных проблем и спорных вопросов. Они относятся и к адекватному краю резекции [10], и к необходимости выполнения шейной диссекции и к ее объему [2], и к значению сигнального лимфатического узла [5], и к выбору оптимального метода реконструкции и оценки качества жизни [11]. Все эти проблемы не снижают значимости хирургического метода лечения злокачественных опухолей ротовой полости.

В настоящей работе описывается опыт хирургического лечения рака полости рта I и II стадии на базе отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер» (ЛООД).

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни, протоколы операций, амбулаторные карты 52 первичных пациентов, прооперированных с апреля 2009 г. по декабрь

2014 г. Было пролечено 37 мужчин и 15 женщин в возрасте от 39 до 85 лет (средний возраст – 60,2 года) с установленным диагнозом плоскоклеточного рака полости рта (язык – 36 пациентов, дно полости рта – 15, ретромолярное пространство – 1) I и II стадий. Из данного анализа исключались пациенты, получавшие лучевую терапию в предоперационной дозе (5 случаев), а также имевшие установленную первичную синхронную или метакронную множественность опухолей (6). Половина пациентов имели I стадию заболевания, другая половина – II. Всем пациентам перед операцией проводилось общеклиническое исследование. Состояние регионарного лимфооттока оценивалось с помощью пальпации и ультразвукового исследования шеи. У пациентов данной серии отсутствовали признаки метастатического поражения шейных лимфатических узлов (стадия cN0).

Периоперационная трахеостомия выполнена 12 пациентам (23 %). Удаление первичной опухоли осуществлялось чрезротовым доступом в подавляющем большинстве случаев (42 операции), в 8 случаях использовался комбинированный доступ (чресшейно – чрезротовой). Дважды при заднем расположении опухоли применялся доступ с рассечением нижней губы. Принцип удаления первичной опухоли соответствовал ее широкому иссечению с клиническим отступом на 1–1,5 см от края опухоли, что потребовало выполнения краевой резекции нижней челюсти в 3 случаях. У 35 (67,3 %) пациентов в объем оперативного вмешательства входила шейная диссекция, в 8 случаях она была двусторонней. Выполнялась модифицированная радикальная шейная диссекция (20 операций) или селективная шейная диссекция уровней I–III (15 операций), I–IV (7) и I и II (1). Случаи, когда были проведены лишь биопсия лимфоузлов и (или) удаление клетчатки только I уровня для облегчения транспорта пластического материала в ротовую полость (3 пациента), не учитывались при подсчете пациентов с выполненными шейными диссекциями. Реконструкция осуществлена первично у 31 пациента, в остальных случаях использовался

дополнительный пластический материал: лоскут подподъязычный (14 случаев), субментальный (1), лучевой (5), переднелатеральный бедренный (1). Клинические примеры вариантов пластики представлены на рис. 1 и 2. Назогастральный зонд для питания в ближайшем послеоперационном периоде применялся у 26 пациентов, остальным 26 не требовалось дополнительных приспособлений для питания.

Амбулаторные карты, компьютерная база данных ЛООД использовались для оценки отдаленных результатов. Даты смерти пациентов получены из канцер-регистра Ленинградской области. Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Мейера с учетом даты последней явки или смерти пациента. При оценке безрецидивной выживаемости бралось время до выявления возврата заболевания в виде местного или регионарного рецидива. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS v. 23.



Рис. 1. Пластика дефекта дна полости рта подподъязычным кожно-мышечным лоскутом

Fig. 1. Plastic surgery of a defect of the floor of the mouth using an infrahoid musculocutaneous flap



Рис. 2. Пластика дефекта языка после гемиглоссектомии лучевым кожно-фасциальным лоскутом

Fig. 2. Plastic surgery of a defect of the tongue after hemiglossectomy using a radial forearm fasciocutaneous flap

Результаты

Все пациенты перенесли операцию удовлетворительно. Средний срок деканюляции трахеотомированных больных составил 6,1 дня (4–8 дней). В среднем у 26 соответствующих пациентов назогастральный зонд был удален на 8-е сутки после операции (4–13 дней). Во всех случаях подтвердился диагноз плоскоклеточного рака различной степени дифференцировки (G1 – у 25 пациентов, G2 – у 24, G3 – у 2, в 1 случае данные о степени дифференцировки отсутствовали). Толщина опухоли была известна в 33 случаях и составляла 0,3–2,0 см (среднее значение – 0,73 см). У 3 пациентов (5,8 %) зарегистрирован положительный край резекции. Перинеуральное (периваскулярное) распространение опухоли выявлено в 7 случаях. Данные явления служили основанием для назначения адъювантной лучевой терапии, которая по разным причинам была проведена 3 больным (в 1 случае – в режиме одномоментного химиолучевого лечения) и не была проведена другим 3 пациентам. Еще об 1 пациенте информация отсутствует. Среднее количество исследованных лимфоузлов с одной стороны шеи у пациентов, подвергнутых шейной диссекции, равнялось 18 (7–32).

Средний срок ведения больных составил 37,4 мес (1–91 мес), при этом 27 пациентов (52 %) наблюдались более 3 лет, 34 (65,4 %) – более 2 лет и 46 (88,5 %) – более года. К сожалению, 6 пациентов были потеряны для наблюдения в 1-й год после операции. За данный срок наблюдения умерли 8 пациентов, при этом 3-летняя общая выживаемость составила 84,7 % (рис. 3). Причиной смерти послужили: регионарный рецидив заболевания (1 случай через 15 мес после операции),

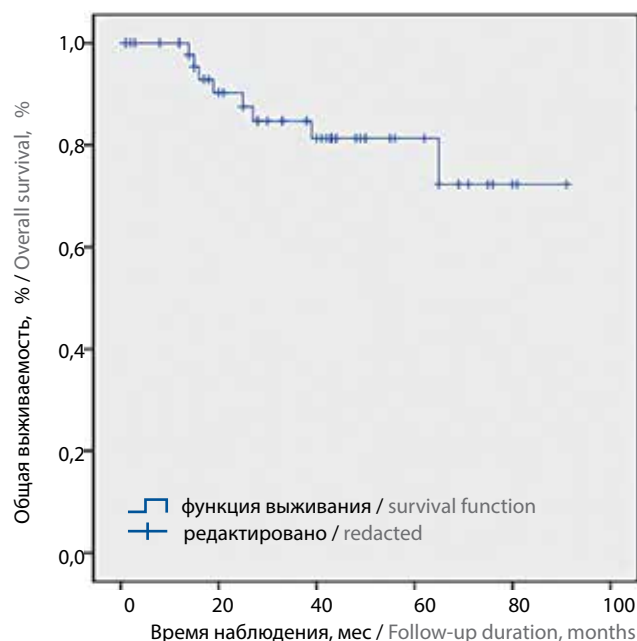


Рис. 3. Общая выживаемость по методу Каплана–Мейера
Fig. 3. Overall survival per the Kaplan–Meier estimator

2-я первичная опухоль (1 случай рака гортаноглотки через 65 мес), сопутствующие заболевания (1 случай острого нарушения мозгового кровообращения через 14 мес). В 5 случаях причина смерти, произошедшей в период от 16 до 39 мес после операции, осталась неизвестной.

У 6 пациентов диагностированы рецидивы заболевания, у 2 из них данное событие зарегистрировано дважды (местный рецидив — у 3, регионарный рецидив — у 4, локорегионарный рецидив — у 1). Таким образом, локорегионарный контроль составил 88,5 %. Срок возникновения рецидива колебался от 4 до 43 мес (в среднем 17,8 мес), 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,1 %. Во всех случаях проводилось повторное хирургическое лечение, дополненное в 3 случаях лучевой терапией. Вторые первичные опухоли



Рис. 4. Стоматоскопия пациента с метакронной опухолью при раке слизистой щеки стадии T2N0M0 (1) с применением подподъязычного лоскута для пластики дефекта дна полости рта (2): а — через 14 мес после хирургического лечения рака дна полости рта; б — в отдаленном периоде при использовании лучевого лоскута для реконструкции дефекта щеки. Общий период наблюдения за пациентом — 87 мес

Fig. 4. Stomatoscopy of a patient with metachronous tumor in stage T2N0M0 cancer of the buccal mucosa (1) using an infrahyoid flap for plastic surgery of a defect of the floor of the mouth (2): а — 14 months after surgical treatment of cancer of the floor of the mouth; б — long term: use of a radial forearm flap for reconstruction of the cheek defect. Total follow up period was 87 months

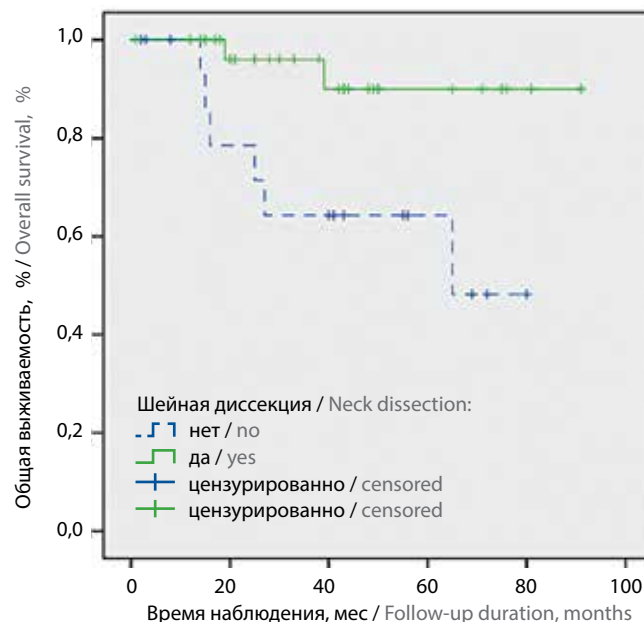


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с шейной диссекцией и без нее
Fig. 5. Overall survival of patients with neck dissection and without it

возникли у 4 пациентов с локализацией в полости рта (2 пациента), гортани (1), гортаноглотке (1) в срок от 30 до 70 мес после операции. Из этих пациентов 3 было проведено хирургическое лечение (клинический пример представлен на рис. 4), а для 1 общее состояние и сопутствующие заболевания являлись противопоказанием к специальному лечению, и рак гортаноглотки явился причиной смерти этого пациента через 65 мес после лечения рака полости рта. Статистический анализ различных факторов (стадия Т, степень дифференцировки и др.) показал, что только факт выполнения шейной диссекции имеет влияние на общую 3-летнюю выживаемость: 96 % при ее выполнении и 64,3 % при ее отсутствии при $p = 0,012$ (рис. 5).

Обсуждение

Основной проблемой хирургии раннего рака ротовой полости является, пожалуй, отношение к выполнению шейной диссекции и ее объему. Отрицательные последствия шейных лимфаденэктомий (дисфункция плеча, болевой синдром), достаточно большой процент N-негативных препаратов обуславливают часто избирательный подход к выполнению данного этапа оперативного лечения с достаточно большой вариабельностью показаний к его выполнению. Т. Zhang и соавт. считают толщину опухоли более 3 мм показанием к селективной шейной диссекции [12]. В их серии из 65 пациентов с I стадией заболевания шейная диссекция была проведена в 36 случаях. В другой работе, посвященной также только I стадии онкологии, шейная диссекция была выполнена в 72 % случаев, но авторы не указали критерий, который они использовали для определения

показаний [4]. В обширном ретроспективном анализе, охватывающем временной промежуток в 33 года, сообщается, что шейная диссекция выполнена у 60,6 % пациентов с I и II стадиями рака полости рта [2]. Из-за продолжительного временного промежутка четкий критерий, как видно, также отсутствовал.

Схожая цифра получена и при анализе наших данных: шейная диссекция выполнена в 67,3 % случаев. Таким образом, рассматриваемая группа больных изначально является неоднородной и условно состоит из пациентов со статусом pN0 и Nx. Из этого ретроспективного анализа были исключены пациенты, у которых при выполнении электрошейной диссекции были диагностированы метастазы в регионарных лимфоузлах, что автоматически переводит их в группу III и IV стадии заболевания с совершенно другим прогнозом заболевания. Данный факт, несомненно, несколько ограничивает значимость приведенного анализа, но в условиях отсутствия точной предоперационной диагностики состояния регионарных лимфоузлов он, наверное, неизбежен.

На включение шейной диссекции в объем оперативного вмешательства оказывают влияние много факторов. Более вероятным было выполнение шейной диссекции у пациентов со II стадией заболевания и большей выраженностью инфильтративного компонента. У 35 пациентов, которым выполнена шейная диссекция, размеры опухоли соответствовали T2 в 21 случае (60 %), в то время как в группе пациентов, которым диссекция не проводилась, у большинства (12 из 17, или 71 %) больных была I стадия заболевания.

Имел значение и факт планируемой реконструкции дополнительными комплексами тканей: 20 (95 %) реконструкций из 21 выполнены пациентам с проведенной шейной диссекцией. На процесс принятия решения влияли возраст и выраженность сопутствующей патологии, именно поэтому в группе с выполненной шейной диссекцией пациенты были в среднем на 7 лет моложе (средний возраст — 57,6 vs. 65,2 года в группе без шейной диссекции). Именно этим (более молодой возраст, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний), по нашему мнению, и объясняется факт более высокой общей выживаемости у пациентов с выполненной лимфаденэктомией.

Таким образом, процесс определения показаний к выполнению шейной диссекции был далеким от стандартной процедуры с четкими критериями. В настоящее время глубина инвазии считается главным фактором в определении риска развития регионарных метастазов, и многие центры используют данный параметр для определения хирургической тактики. Однако и в этом вопросе существуют некоторые неопределенности, касающиеся, например, порога, при котором метастазирование становится более вероятным. Одни онкологи определяют его в 3 мм [12], другие — в 5 мм

[13]. Имеются данные, указывающие на разницу в пороге между отдельными локализациями опухоли ротовой полости (например, язык или дно полости рта) [14].

Толщина опухоли — параметр, который становится известным только после удаления первичной опухоли и планового морфологического исследования препарата, что нередко обуславливает выполнение операции на шее вторым этапом [12]. Это не всегда приемлемо в практическом здравоохранении. Кроме того, существует неопределенность, касающаяся самого установления толщины опухоли. Не всегда понятно, что имеют в виду авторы: толщину опухоли (высоту, легко измеряемую под микроскопом) или глубину инвазии. Если использовать последний критерий, то понадобятся дополнительные, не всегда абсолютно объективные приемы определения условной линии, соответствующей неизменной слизистой ротовой полости [2].

Многообещающая методика сигнального лимфоузла [5, 15] во многом остается экспериментальным подходом, далеким от рутинного и повсеместного применения. Таким образом, по нашему мнению, процесс определения показаний к выполнению шейных диссекций при раннем раке ротовой полости еще долго будет оставаться достаточно сложным с учетом факторов, касающихся как опухоли, так и пациента.

Не менее спорным остается вопрос о необходимости и характере реконструкции дефектов, возникающих после хирургического удаления небольших по размеру опухолей полости рта. Для ответа на данный вопрос нужны серьезные исследования качества жизни, разборчивости речи, функции жевания и глотания, что выходит за рамки настоящего анализа. Тем не менее отметим, что ряд факторов имеет определенное значение.

При удалении небольших по размеру поражений мобильной порции языка (рис. 6) первичное закрытие раны или оставление небольшого участка открытым являются оптимальным способом реконструкции и использование дополнительных комплексов тканей вряд ли улучшит функциональные результаты. При более обширных дефектах, соответствующих гемиглосэктомии, реконструкция дополнительными массивами тканей представляется оправданной, при этом микрохирургическая реконструкция играет меньшую роль, чем при удалении местно-распространенных опухолей. Так, в обследованной нами группе пациентов лишь 6 (28,6 %) случаях из 21 реконструкции были произведены с использованием реваскуляризированных лоскутов. Применение регионарных лоскутов с осевым типом кровообращения, таких как подподъязычный [16] или субментальный [17], представляется абсолютно оправданным, так как они характеризуются отсутствием дополнительной донорской зоны, а функциональные результаты при использовании этих способов практически идентичны (рис. 2 и 7). Наше предпочтение подподъязычного лоскута объясняется



Рис. 6. Иссечение опухоли языка с отступом в 1,0 см
Fig. 6. Resection of a tongue tumor with 1.0 cm margin

субъективными факторами, не имеющими никакой доказательной базы, а именно соображениями безопасности диссекции I уровня, которая при использовании субментального лоскута, по нашему мнению, является субоптимальной. При сравнении отдельных локализаций, например дна полости рта и мобильной порции языка, первая чаще нуждается в дополнительной реконструкции. Так, из 15 случаев рака дна полости рта пластика выполнена в 11 случаях (73 %). При раке языка она потребовалась только у 6 (16,7 %) пациентов из 36. Причиной данной разницы, с нашей точки зрения, является такая анатомическая особенность дна полости рта, как близость к десне нижней челюсти, что обуславливает необходимость выполнения в ряде случаев краевой резекции нижней челюсти с последующей необходимостью закрытия оголенной кости, а также нередкое продолжение дефекта на нижнюю или боковую поверхности языка. Первичное закрытие или вторичное заживление таких дефектов может сопровождаться значительным ограничением подвижности языка и ухудшением функциональных результатов. Таким образом, и данный вопрос сильно зависит от индивидуальных особенностей каждого случая, персональных предпочтений того или иного хирурга, традиций конкретного онкологического центра.

Высокий локорегионарный контроль (88,5 %) соответствует результатам большинства исследований, посвященных данной теме [2–5] и является, возможно, главным свидетельством эффективности оперативно-



Рис. 7. Пластика языка подподъязычным лоскутом с функциональными результатами, не отличающимися от пластики подобного дефекта свободными реваascularизированными лоскутами

Fig. 7. Plastic surgery of the tongue using an infrahyoid flap with functional results identical to plastic surgery of a similar defect with revascularized free flaps

го способа лечения. Наряду с локорегионарными рецидивами важным и драматичным моментом становится и возникновение вторых первичных опухолей. Данный феномен, хорошо известный в онкологии головы и шеи [18, 19], обуславливает необходимость длительного срока наблюдения (у 1 из пациентов данной серии 2-я опухоль диагностирована более чем через 6 лет после окончания первичного лечения). Большинство этих 2-х опухолей локализуется в области головы и шеи. С этой точки зрения применение изолированного хирургического метода позволяет оставлять лучевую терапию в запасе, так как повторное облучение является очень сложной задачей, связано с риском серьезных осложнений и дает лишь 10–30 % 2-летней выживаемости [20].

Несмотря на большое количество нерешенных проблем в хирургии раннего рака ротовой полости, несомненным является факт высокой онкологической эффективности данного метода, еще раз продемонстрированной в приведенном ретроспективном анализе. Интересно отметить, что оперативное лечение было применено практически в мономодальном режиме: только 3 (5,8 %) пациента из 52 получили адъювантную лучевую терапию, что существенно снижает как сроки, так и стоимость лечения.

Заключение

Хирургический метод продолжает оставаться основным в лечении раннего рака ротовой полости в первую очередь благодаря своей высокой онкологической эффективности. Определенные усилия должны быть направлены на улучшение функциональных результатов. Этот вопрос тесно связан с выработкой четких показаний к выполнению шейных диссекций и оптимальному методу реконструкции послеоперационного дефекта.

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

1. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи: Справочник специалиста по лечению опухолей головы и шеи. М.: АБВ-пресс, 2011. [Clinical guidelines for treatment of neck and head tumors: Reference book for specialists in head and neck tumors. Moscow: ABV-Press, 2001. (In Russ.)].
2. Pimenta Amaral T.M., da Silva Freire A.R., Carvalho A.L. et al. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Oral Oncol* 2004;4(8):780–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2003.10.009. PMID: 15288831.
3. Garziano-Demo P., Dell, Acqua A., Dalmasso P. et al. Clinicopathologic parameters and outcome of 245 patients operated of oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2006;34(6):344–50. DOI: 10.1016/j.jcms.2006.04.004. PMID: 16859913.
4. Peng K., Chu A., Lai C. et al. Is there a role for neck dissection in T1 oral tongue squamous cell carcinoma? The UCLA experience. *Am J Otolaryngol* 2014;35(6):741–6. DOI: 10.1016/j.amjoto.2014.06.019. PMID: 25091179.
5. Pezier T., Nixon I., Gurney B. et al. Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma – a prospective case series. *Ann Surg Oncol* 2012;19(11):3528–33. DOI: 10.1245/s10434-011-2207-0. PMID: 22411202.
6. Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи. *Практическая онкология* 2003;4(1):15–24. [Kanaev S.V. Beam therapy of malignant tumors of the head and neck. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical oncology 2003;4(1):15–24. (In Russ.)].
7. Геворков. А.Р. Индивидуализация показаний к проведению лучевого, химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком языка. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Gevorkov A.R. Individualization of indications for beam therapy, chemoradiation treatment in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Ph. D. dissertation summary. Moscow, 2013. (In Russ.)].
8. Семин Д.Ю. Одновременная химиолучевая терапия рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. *Вопросы онкологии* 2010;56(5):544–7.
9. Siomin D.Yu. Concurrent radiochemotherapy in the treatment of squamous cell oral and oropharyngeal cancer. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 2010;56(5):544–7. (In Russ.)].
10. Henk K. Treatment of oral cancer by interstitial irradiation using iridium-192. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992;30(6):355–9. DOI: 10.1016/0266-4356(92)90200-3. PMID: 1450156.
11. Dik E., Willems S., Ipenburg N. et al. Resection of early oral squamous cell carcinoma with positive or close margins: relevance of adjuvant treatment in relation to local recurrence: margins of 3 mm as safe as 5 mm. *Oral Oncology* 2014;50(6):611–5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.02.014. PMID: 24630900.
12. Dwivedi R.C., St Rose S., Chisholm E.J. et al. Evaluation of factors affecting post-treatment quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients primarily treated with curative surgery: an exploratory study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(2):591–9. DOI: 10.1007/s00405-011-1621-z. PMID: 21553147.
13. Zhang T., Lubek J., Salama A. et al. Treatment of cT1N0M0 tongue cancer: outcome and prognostic parameters. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(2):406–14. DOI: 10.1016/j.joms.2013.05.028. PMID: 24045188.
14. Fukano H., Matsuura H., Hasegawa Y. et al. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck* 1997;19(3):205–10. PMID: 9142520.
15. Balasubramanian D., Ebrahimi A., Gupta R. et al. Tumour thickness as a predictor of nodal metastases in oral cancer: comparison between tongue and floor of mouth subsites. *Oral Oncology* 2014;50(12):1165–8. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.09.012. PMID: 25307875.
16. Rigual N., Douglas W., Lamonica D. et al. Sentinel lymph node biopsy: a rational approach for staging T2N0 oral cancer. *Laryngoscope* 2006; 115(12):2217–20. DOI: 10.1097/01.mlg.0000187870.82699.ed. PMID: 16369170.
17. Deganello A., Manciocco V., Dolivet G. et al. Infrahyoid fascio-myocutaneous flap as an alternative to free radial forearm flap in head and neck reconstruction. *Head Neck* 2007;29(3):285–91. DOI: 10.1002/hed.20512. PMID: 17230563.
18. You Y., Chen W., Wang Y. et al. The feasibility of facial-submental artery island myocutaneous flaps for reconstructing defects of the oral floor following cancer ablation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(6):e12–e6. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.02.004. PMID: 20451829.
19. Leon X., Quer M., Diez S. et al. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21(3):204–10. PMID: 10208662.
20. Yamamoto E., Shibuya H., Yoshimura R. et al. Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002;94(7):2007–14. DOI: 10.1002/cncr.10444. PMID: 11932903.
21. Stojan P., Corry J., Eisbruch A. et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: when and how to reirradiate. *Head Neck* 2015;37(1):134–50. DOI: 10.1002/hed.23542. PMID: 24481720.

Целесообразность использования индукционной химиотерапии в лечении рака слизистой оболочки полости рта с распространенностью процесса cT2N0M0

И.С. Романов, И.М. Гельфанд, Д.Б. Удинцов, А.А. Ахундов, К.Д. Ильяев
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

Введение. Вопрос выбора тактики лечения больных раком слизистой оболочки полости рта стадии cT2N0M0 остается актуальным. В клинической практике распространено использование индукционной полихимиотерапии для определения возможности проведения самостоятельного органосохраняющего химиолучевого лечения. В этом случае хирургическое вмешательство выполняется только в случае отсутствия эффекта от химиотерапии (ХТ) или при определяющейся остаточной опухоли после проведения химиолучевой терапии (ХЛТ). В то же время многие специалисты рекомендуют выполнение хирургического вмешательства на I этапе лечения.

Цель — определение целесообразности применения индукционной химиотерапии в лечении рака слизистой оболочки полости рта с распространенностью процесса cT2N0M0.

Материалы и методы. В наше исследование были включены 122 пациента, страдающих раком слизистой оболочки полости рта, с распространенностью первичной опухоли, соответствовавшей стадии T2N0M0, и отсутствием регионарных метастазов по данным клинического обследования.

Результаты. Для определения тактики лечения мы сравнивали результаты терапии в группах пациентов. Оказалось, что лучшие результаты были в группе комбинированного лечения при тактике «операция + лучевая терапия (ЛТ) / ХЛТ», где общая 5-летняя выживаемость и выживаемость без признаков прогрессирования составили 70,4 и 68,5 % соответственно. Это статистически достоверно ($p < 0,05$) отличалось от результатов в группе с тактикой «индукционная ХТ (ИХТ) ± ЛТ ± операция», где данные показатели составили соответственно 42,2 и 36,2 %.

Заключение. Комбинированное воздействие с операцией на I этапе и последующей ЛТ или ХЛТ дает лучшие результаты лечения рака слизистой оболочки полости рта в отличие от тактики с применением ИХТ.

Ключевые слова: рак головы и шеи, плоскоклеточный рак, рак слизистой оболочки полости рта, индукционная химиотерапия, комбинированное лечение

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-37-44

Feasibility of induction chemotherapy in the treatment of cT2N0M0 cancer of the oral mucosa

I.S. Romanov, I.M. Gelfand, D.B. Udintsov, A.A. Akhundov, K.D. Ilkaev

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

Introduction. The issue of selecting treatment strategy for cT2N0M0 cancer of the oral mucosa remains relevant. Induction chemotherapy (applied in order to evaluate the possibility of organ-preserving chemoradiotherapy) is widely used in clinical practice. In this case, surgical treatment is performed only when chemotherapy (CT) is ineffective or a residual tumor is detected after chemoradiotherapy (CRT). However, many specialists recommend surgical treatment on the first stage of treatment.

Objective: evaluation of the induction chemotherapy feasibility in the treatment of T2N0M0 cancer of the oral mucosa.

Materials and methods. A total of 122 patients with primary T2N0M0 cancer of oral mucosa without regional metastases (according to clinical examination) were included in the study.

Results. In order to determine the best treatment strategy, we have compared treatment outcomes in three groups of patients. The most favorable outcomes were observed in the group of patients receiving combined treatment according to a scheme «surgery + radiotherapy (RT)/CRT, where the overall 5-year survival rate and the progression-free 5-year survival rate were 70.4 % and 68.5 % respectively. Survival rate in this group was significantly higher ($p < 0.05$) than that in the group «induction CT (ICT) ± RT ± surgery» where these parameters comprised 42.2 % and 36.2 % respectively.

Conclusion. Combined treatment with a surgery on the first stage followed by RT or CRT ensures better outcomes of the cancer of the oral mucosa than the strategies that include ICT.

Key words: head and neck cancer, squamous cell carcinoma, cancer of the oral mucosa, induction chemotherapy, combined treatment

Введение

В России в 2014 г. выявлено 3378 больных раком слизистой оболочки полости рта (СОПР), а заболеваемость им на ранних стадиях (T1–2N0M0) составила 36,1 % [1]. Довольно сложен выбор объема и тактики лечения таких больных с опухолями стадии cT2N0M0, которые традиционно относят к ранним стадиям опухолевого процесса, но 5-летняя выживаемость таких больных составляет менее 60 % [2], а при выявлении регионарных метастазов падает вдвое [3, 4].

В рекомендациях Общенациональной клинической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) предлагается возможность выбора между радикальной лучевой терапией (ЛТ) и хирургическим лечением [5, 6]. Но необходимо отметить, что в оперативном лечении также рекомендуется проведение профилактической лимфодиссекции или биопсии сигнального лимфатического узла, в случае же выявления неблагоприятных факторов прогноза, полученных на основании морфологического исследования послеоперационного материала, — назначение послеоперационной ЛТ или химиолучевой терапии (ХЛТ) [5, 6].

Индукционная химиотерапия (ИХТ) с препаратами платины применяется при опухолях глотки и гортани, но при локализации опухоли на СОПР ее эффективность сомнительна. S. Chinn и соавт. [7] в работе, посвященной индукционной химиотерапии (ИХТ), сравнили отдаленные результаты лечения 2 групп пациентов. В 1-й группе (ИХТ + ЛТ ± операция) лечение начиналось с ИХТ по схеме PF (цисплатин и 5-фторурацил), далее, при эффекте лечения более 50 %, проводилась ЛТ до суммарной очаговой дозы (СОД) 70 Гр с одновременным введением цисплатина (100 мг/м²) или карбоплатина (AUC = 6,0) 1 раз в 3 нед. При положительном эффекте менее 50 % выполнялось хирургическое вмешательство. В 1-й группе (ИХТ + ЛТ ± операция) проводилось хирургическое вмешательство на первичном очаге и в зонах регионарного метастазирования с последующей ЛТ или ХЛТ. В эту группу также вошли больные со скрытыми метастазами, периневральной и ангиолимфатической инвазией, экстракапсулярным распространением. Общая 5-летняя выживаемость составила 32 % в 1-й группе и 65 % во 2-й, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования — 46 % в 1-й группе и 75 % во 2-й. Достигнутые различия были статистически достоверны [7].

Также о малой эффективности ИХТ при лечении рака СОПР сообщают M. Umeda и соавт. [8], которые сравнили 2 группы пациентов. В 1-й группе на I этапе лечения больным был проведен курс химиотерапии по схеме TPF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил) с последующим хирургическим вмешательством, во 2-й группе была выполнена только операция. Общая

3-летняя выживаемость составила 29,6 % в 1-й группе и 81,5 % во 2-й [8].

О преимуществе хирургического лечения на I этапе при комбинированном или комплексном подходе сообщается в работе D.J. Sher и соавт. [9], в которой авторы сравнили 2 подхода в лечении рака СОПР всех стадий. В одной группе пациентам на I этапе была выполнена операция с последующей ЛТ или ХЛТ, в другой на этом же этапе проводилась только ХЛТ или ХЛТ с ИХТ. В итоге у пациентов 1-й группы общая 2-летняя выживаемость составила 85 % против 63 % во 2-й. Такие же результаты получены и при анализе безрецидивной выживаемости: 82 % против 56 % соответственно [9].

G. Studer и соавт. [10] при лечении больных раком СОПР стадий T1–2N0M0 сравнивали 2 режима облучения: лучевую терапию с модулированной интенсивностью (Intensity-modulated radiationtherapy, IMRT), 3-мерную конформную ЛТ (3D ЛТ) и хирургическое лечение. В результате локальный контроль за 2 года у пациентов с послеоперационной IMRT составил 92 %, с послеоперационной 3D ЛТ и хирургическим лечением в самостоятельном варианте — 70–80 %. Самостоятельное лучевое лечение имело наихудший результат: так, 2-летний локальный контроль в режиме IMRT показал 40 %, а в режиме 3D ЛТ — только 30 % [10].

Результаты лечения зависят от правильно выбранной тактики. Так, по данным N. Al-Rajhi и соавт. [11], при лечении ранних стадий рака СОПР (T1–2N0M0) с хирургическим вмешательством на I этапе и применении послеоперационного облучения (при наличии отягчающих прогноз патоморфологических критериев) общая 5-летняя выживаемость равнялась 71 %, выживаемость без прогрессирования — 63 % [7]. По данным I. Ganly и соавт. [12], эти же показатели у больных раком СОПР ранних стадий (cT1–2N0M0) при комбинированном лечении с хирургическим вмешательством на I этапе составили 79 и 70 % соответственно [12].

Таким образом, выбор тактики и объема лечения больных с распространенностью опухолевого процесса стадий cT1–2N0M0 остается актуальной проблемой.

Задачей настоящего исследования было сравнение отдаленных результатов лечения больных с применением 2 различных тактик лечения. Одна тактика основывается на применении ИХТ на I этапе лечения. При этом эффективность ИХТ является фактором, определяющим дальнейшее лечение пациента. Это основано еще на результатах работы J.F. Ensley и соавт. [13], которые на группе больных плоскоклеточным раком головы и шеи показали, что у группы пациентов, продемонстрировавших частичную или полную регрессию после курсов ИХТ по схеме PF, отмечен эффект после ЛТ в 97 %. Предполагается, что у пациентов, ответивших на ИХТ, возможно провести только ЛТ с полным отказом от хирургического вмешательства. Вторая тактика предполагает проведение хирур-

гического вмешательства на I этапе с последующей ЛТ или ХЛТ. При этом добавление ХТ к ЛТ основывается на выявлении неблагоприятных патоморфологических факторов: большой толщине опухоли, выявлении регионарных метастазов, ангиолимфатической или периневральной инвазии, близости опухоли к краю резекции [5, 6].

Материалы и методы

Настоящая работа основана на анализе ретроспективных данных лечения больных плоскоклеточным раком СОПР стадии cT2N0M0, получавших лечение с 1998 по 2014 г. в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Среднее время наблюдения за больными составило $59,8 \pm 57,9$ мес (от 5,3 до 286,2 мес, медиана — 36,7 мес). В наше исследование были включены 122 пациента с распространенностью первичной опухоли, соответствовавшей стадии T2N0M0 [14], и отсутствием регионарных метастазов по данным клинического обследования. Рак языка был диагностирован у 75 % ($n = 79$) больных, дна полости рта — у 14,3 % ($n = 25$) (рис. 1).

В 1-ю группу индукционной химиотерапии (ИХТ ± ЛТ ± операция) были включены 68 пациентов, которым ИХТ проводилась на I этапе. ИХТ назначалась по схеме PF: цисплатин ($75\text{--}100\text{ мг/м}^2$ внутривенно капельно на водной нагрузке) в 1-й день и 5-фторурацил ($1000\text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в виде 96-часовой непрерывной внутривенной инфузии) в 1–4-й дни с продолжительностью курса 21 день. После 2 курсов ИХТ оценивался эффект. При прогрессировании опухолевого процесса или регрессии опухоли менее 50 % пациентам выполнялось хирургическое вмешательство. При регрессии опухоли более 50 % больным проводилась дистанци-

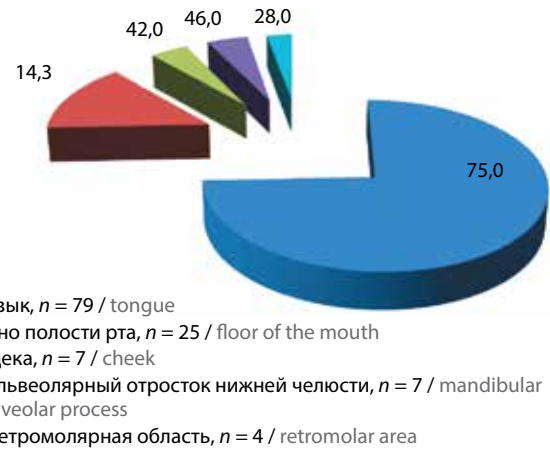


Рис. 1. Локализации опухолевого процесса у 122 больных раком слизистой оболочки полости рта, %

Fig. 1. Tumor localization in 122 patients with cancer of the oral mucosa, %

онная ЛТ на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования в режиме традиционного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до СОД 50–70 Гр. По окончании лучевого лечения при полной регрессии опухоли пациенты оставались под динамическим наблюдением. Если после окончания ХЛТ определялась остаточная опухоль, пациентам выполнялось хирургическое вмешательство на первичном очаге и зонах регионарного метастазирования (рис. 2).

Вторую группу составили 54 больных, которым было проведено комбинированное лечение (операция + ЛТ/ХЛТ). Оно включало выполнение радикального хирургического вмешательства на I этапе и патоморфологическую оценку удаленного макропрепарата, по результатам которой принималось решение о дальнейшей тактике лечения. Показанием для проведения

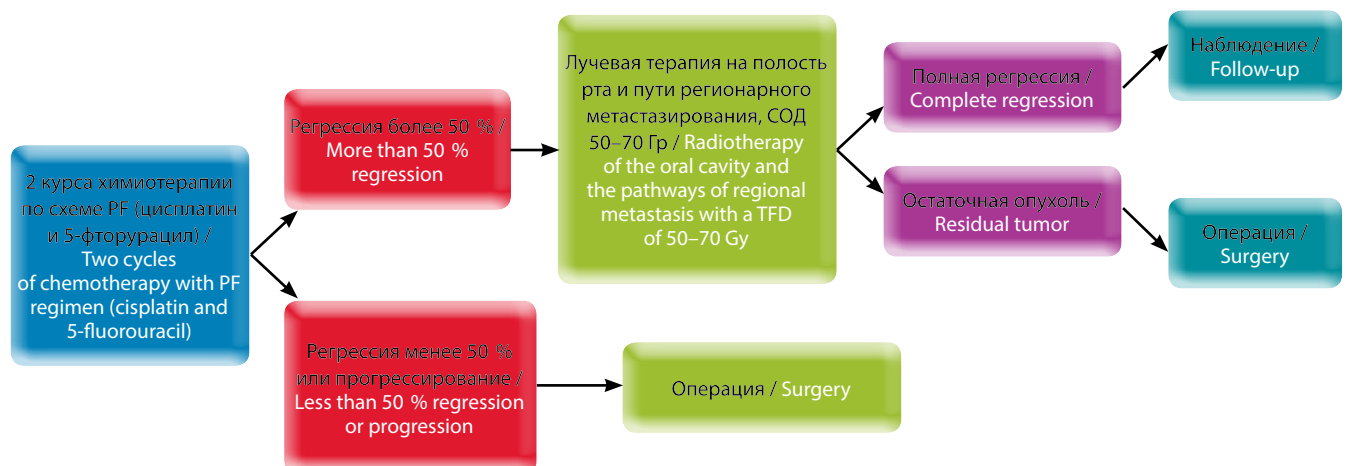


Рис. 2. Схема лечения больных с индукционной химиотерапией на I этапе («индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция») при суммарной очаговой дозе (СОД) 50–70 Гр

Fig. 2. Treatment scheme for the patients receiving induction chemotherapy (“induction chemotherapy (CT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery”) on the first stage with a total focal dose (TFD) of 50–70 Gy

одновременной ХЛТ являлись следующие факторы: толщина опухоли не менее 1 см, близость опухоли к краю резекции, выявление ангиолимфатической или периневральной инвазии. Только 3 пациентам (5,6 %) в послеоперационном периоде была проведена одновременная ХЛТ с введением цисплатина (100 мг/м² каждые 3 нед) на фоне облучения, остальным пациентам (51 человек) — послеоперационная дистанционная ЛТ до СОД 50–56 Гр.

Результаты и обсуждение

Таким образом, мы считаем возможность использования ИХТ как прогностического фактора для проведения органосохраняющего консервативного (химиолучевого) лечения ключевым вопросом в выборе тактики лечения больных раком СОПР стадий cT1–2N0M0 и представляем сравнительный анализ тактик лечения 2 групп больных ($n = 122$) плоскоклеточным раком СОПР с распространенностью первичной опухоли (cT2N0M0) и отсутствием регионарных метастазов (по данным клинического обследования), получавших лечение с 1998 по 2014 г. в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Интересны данные анализа результатов лечения 1-й группы пациентов, в которой на основе результатов применения ИХТ определялась тактика дальнейшего лечения. Было выполнено хирургическое вмешательство (ИХТ + операция) 12 (8,2 %) пациентам при прогрессировании опухолевого процесса или регрессии опухоли менее 50 %. При регрессии опухоли более 50 % больным проводилась дистанционная ЛТ на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования в режиме традиционного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 50–70 Гр. По окончании ЛТ при полной регрессии опухоли пациенты оставались под динамическим наблюдением, их число составило 14 (20,6 %) (ИХТ + ЛТ). Если после окончания ХЛТ определялась

остаточная опухоль, то пациентам выполнялось хирургическое вмешательство на первичном очаге и зонах регионарного метастазирования. Число таких пациентов равнялось 42 (61,8 %) (ИХТ + ЛТ + операция). Достоверных отличий между сравниваемыми подгруппами мы не обнаружили. Хочется отметить высокую частоту прогрессирования (более 50 %) и высокую смертность (также более 50 %) во всех подгруппах, несмотря на то, что подгруппа «ИХТ + операция» имела заведомо более неблагоприятный прогноз в виду прогрессирования заболевания на фоне химиотерапии (табл. 1).

Общая 5-летняя выживаемость пациентов не превысила 50 % ни при одной из сравниваемых тактик с применением ИХТ. Но при высокой частоте прогрессирования в подгруппе «ИХТ + ЛТ» общая 5-летняя выживаемость оказалась наибольшей 47,6 %. Несмотря на кажущийся различный прогноз в этих группах общая выживаемость оказалась одинаковой (табл. 2, рис. 3).

При анализе выживаемости без признаков прогрессирования в сравниваемых подгруппах данный 5-летний показатель составил не более 40 %. Медиана 13,2 мес отмечена в подгруппе химиолучевого лечения (ИХТ + ЛТ), а в группах с хирургическим лечением она варьировала от 22,9 до 40 мес. Различия между группами статистически недостоверны. Несмотря на это, можно отметить лучшие результаты выживаемости без признаков прогрессирования в группах, где было выполнено хирургическое вмешательство (табл. 3, рис. 4).

Таким образом, подводя итоги сравнения результатов ИХТ (ИХТ ± ЛТ ± операция) в группе пациентов с заболеванием стадии cT2N0M0 ($n = 68$), следует отметить, что во всех подгруппах общая 5-летняя выживаемость не достигла 50 %. Выживаемость без признаков прогрессирования оказалась максимальной в группе «ИХТ + ЛТ + операция» и составила 39,1 %, в подгруппе «ИХТ + операция» она равнялась 37,5 %, в подгруппе «ИХТ + ЛТ» — 30,8 %.

Таблица 1. Прогрессирование в группе «индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» ($N = 68$), абс. / %
Table 1. Progression in the group “induction chemotherapy (ICT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” ($N = 68$), abs. / %

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, n Number of patients, n	Прогрессирование Progression	Местный рецидив Local recurrence	Метастазы Metastases		Число умерших, n Number of deaths, n
				регионарные regional	отдаленные distant	
ИХТ + операция ICT + surgery	12	7/58,3	2/16,7	6/50,0	0 %	7/58,3
ИХТ + ЛТ ICT + RT	14	12/85,7	7/50,0	5/35,7	0 %	10/71,4
ИХТ + ЛТ + операция ICT + RT + surgery	42	24/57,1	10/23,8	16/38,1	3/7,1	24/57,1

а минимальной (21,4 %) она оказалась в подгруппе, где хирургическое вмешательство не выполнялось (ИХТ + ЛТ). Данные статистически недостоверны. Смертность в сравниваемых подгруппах вне зависимости от вы-

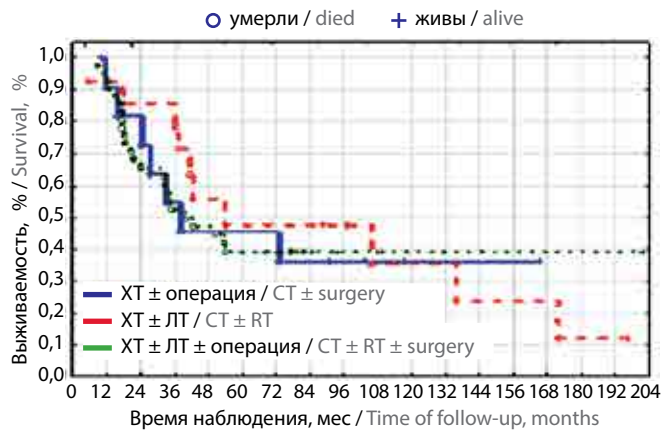


Рис. 3. Выживаемость в зависимости от тактики лечения за период наблюдения в группе индукционной химиотерапии («индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция», $N = 68$), % при $p > 0,05$

Fig. 3. Survival of patients receiving induction chemotherapy (“induction chemotherapy (CT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery”, $N = 68$) depending on the treatment strategy during the follow-up period, % at $p > 0,05$

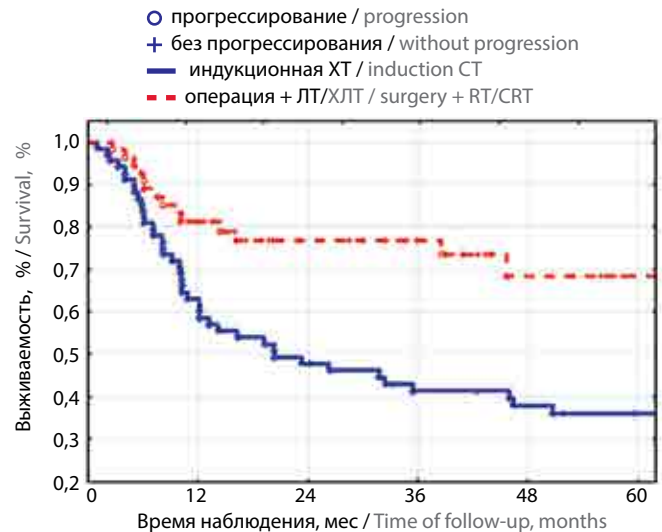


Рис. 4. Выживаемость без признаков прогрессирования по Каплану–Майеру в группах «индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» и «операция + лучевая терапия (ЛТ) / химиолучевая терапия (ХЛТ)» у больных раком полости рта стадии cT2N0M0 ($N = 122$), % при $p = 0,0008$

Fig. 4. Kaplan–Meier survival curves demonstrating the 5-year progression-free survival in the groups “induction chemotherapy (CT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” and “surgery + radiotherapy (RT) /chemoradiotherapy (CRT)” among patients with T2N0M0 cancer of the oral mucosa ($N = 122$), % at $p = 0.0008$

Таблица 2. Общая выживаемость в зависимости от тактики лечения в группе «индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция», $N = 68$

Table 2. Overall survival rates in the group “induction chemotherapy (ICT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” depending on the treatment strategy, $N = 68$

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, n Number of patients, n	Выживаемость, % Survival rate, %			Медиана, мес. Median, months
		1 год 1-year	3 года 3-year	5 лет 5-year	
ИХТ + операция ICT + surgery	12	90,9 ± 8,7	54,5 ± 15,0	45,5 ± 15,0	35,5
ИХТ + ЛТ ICT + RT	14	92,9 ± 6,9	85,7 ± 9,4	47,6 ± 13,8	50,5
ИХТ + ЛТ + операция ICT + RT + surgery	42	95,2 ± 3,3	52,6 ± 7,9	39,1 ± 7,9	40,0

Таблица 3. Выживаемость без прогрессирования в группах «индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» и «операция + дистанционная лучевая терапия (ЛТ) / химиолучевая терапия (ХЛТ)» у больных раком полости рта стадии cT2N0M0, $N = 122$

Table 3. Progression-free survival rates in the groups “induction chemotherapy (ICT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” and “surgery + external beam radiotherapy (RT) / chemoradiotherapy (CRT)” among patients with cT2N0M0 cancer of the oral mucosa, $N = 122$

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, n Number of patients, n	Выживаемость, % Survival rate, %			Медиана, мес. Median, months
		1 год 1-year	3 года 3-year	5 лет 5-year	
ИХТ ± ЛТ ± операция ICT ± RT ± surgery	68	63,1 ± 5,9	41,3 ± 6,1	36,2 ± 6,0	20,3
Операция + ЛТ/ХЛТ Surgery + RT/CRT	54	81,3 ± 5,3	76,8 ± 5,9	68,5 ± 7,7	0*

*Достоверные различия по сравнению с группой индукционной терапии, $p = 0,0008$.

*Significant differences compared to the group on induction therapy, $p = 0.0008$.

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения больных раком полости рта стадии cT2N0M0 (N = 122), абс. / %

Table 4. Long-term outcomes of the patients with cT2N0M0 cancer of the oral mucosa (N = 122), abs. / %

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, n Number of patients, n	Прогрессиро- вание Progression	Местный рецидив Local recurrence	Метастазы Metastases		Число умерших, n Number of deaths, n
				регионарные regional	отдаленные distant	
ИХТ ± ЛТ ± операция ICT ± RT ± surgery	68	43 / 63,2	19 / 27,9	27 / 39,7	3 / 4,4	41 / 60,3
Операция + ЛТ/ХЛТ Surgery + RT/CRT	54	14 / 25,9*	8 / 14,8	8 / 14,8*	0	12 / 22,2*

*Статистически достоверные различия по сравнению с группой индукционной терапии, $p < 0,05$.

Примечание. ИХТ – индукционная химиотерапия, ЛТ – дистанционная лучевая терапия, ХЛТ – химиолучевая терапия.

*Statistically significant differences compared to the group on induction therapy, $p < 0.05$.

Note. ICT – induction chemotherapy, RT – external beam radiotherapy, CRT – chemoradiotherapy

Таблица 5. Общая выживаемость больных раком полости рта стадии cT2N0M0 в группах «индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» и «операция + дистанционная лучевая терапия (ЛТ) / химиолучевая терапия (ХЛТ)», N = 122

Table 5. Overall survival rates in the groups “induction chemotherapy (ICT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” and “surgery + external beam radiotherapy (RT) / chemoradiotherapy (CRT)” among patients with cT2N0M0 cancer of the oral mucosa, N = 122

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, n Number of patients, n	Выживаемость, % Survival rate, %			Медиана, мес. Median, months
		1 год 1-year	3 года 3-year	5 лет 5-year	
ИХТ ± ЛТ ± операция ICT ± RT ± surgery	68	94,1 ± 2,9	60,1 ± 6,1	42,2 ± 6,2	42,4
Операция + ЛТ/ХЛТ Surgery + RT/CRT	54	96,2 ± 2,6	75,1 ± 6,6	70,4 ± 7,7	0*

*Достоверные различия по сравнению с группой индукционной терапии, $p = 0,017$.

*Significant differences compared to the group on induction therapy

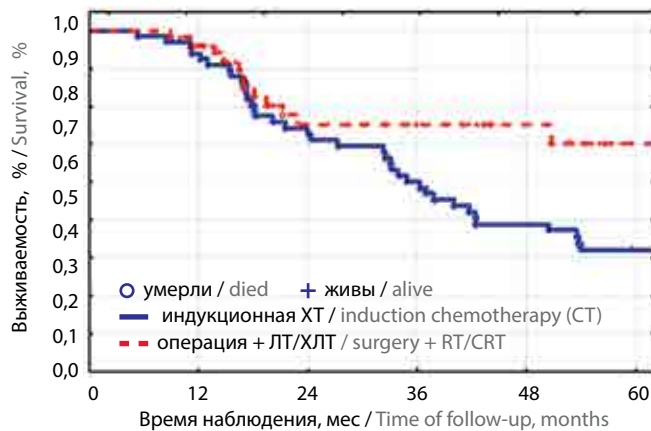


Рис. 5. Общая выживаемость по Каплану–Майеру в группах «индукционная химиотерапия (ХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» и «операция + дистанционная лучевая терапия (ЛТ) / химиолучевая терапия (ХЛТ)» больных раком полости рта стадии cT2N0M (N = 122), % при $p = 0,017$

Fig. 5. Kaplan–Meier survival curves demonstrating overall 5-year survival in the groups “induction chemotherapy (CT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” and “surgery + external beam radiotherapy (RT) / chemoradiotherapy (CRT)” among patients with a T2N0M cancer of oral mucosa (N = 122), % at $p = 0.017$

полнения хирургического вмешательства превысила 50 %. Максимальной (71,4 %) она оказалась при тактике «ИХТ + ЛТ». Таким образом, данную группу лечения (ИХТ ± ЛТ ± операция) мы решили сравнить с другим подходом, в котором на I этапе выполняется хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией.

Группа комбинированного лечения с операцией на I этапе (операция + ЛТ/ХЛТ) показала значительно лучшие отдаленные результаты по сравнению с тактикой применения индукционной химиотерапии (ИХТ ± ЛТ ± операция). Так, частота прогрессирования снизилась почти в 2,5 раза – с 63,2 до 25,9 % соответственно ($p < 0,05$). Статистически достоверно снились частота регионарного метастазирования – почти в 2,7 раза (с 39,7 до 14,8 %) и смертность – в 2,7 раза (с 60,3 до 22,2 %) ($p < 0,05$) (табл. 4). При этом интересно отметить, что появление отдаленных метастазов (4,4 %) отмечено только в группе с применением ИХТ.

В группе комбинированного лечения с операцией на I этапе (операция + ЛТ/ХЛТ) общая 5-летняя выживаемость оказалась почти в 2 раза выше (70,4 %), чем

Таблица 6. Выживаемость без признаков прогрессирования в зависимости от вида лечения в группе индукционной химиотерапии, N = 68

Table 6. Progression-free survival rates in the group of patients receiving induction chemotherapy depending on the treatment strategy, N = 68

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, n Number of patients, n	Выживаемость, % Survival rate, %			Медиана, мес. Median, months
		1 год 1-year	3 года 3-year	5 лет 5-year	
ИХТ + операция ICT + surgery	12	65,6 ± 14,0	37,5 ± 14,7	37,5 ± 14,7	22,9
ИХТ + ЛТ ICT + RT	14	64,3 ± 12,8	28,6 ± 12,1	21,4 ± 11,0	13,2
ИХТ + ЛТ + операция ICT + RT + surgery	42	95,2 ± 3,3	52,6 ± 7,9	39,1 ± 7,9	40,0

Примечание. ИХТ — индукционная химиотерапия, ЛТ — дистанционная лучевая терапия.

Note. ICT — induction chemotherapy, RT — external beam radiotherapy.

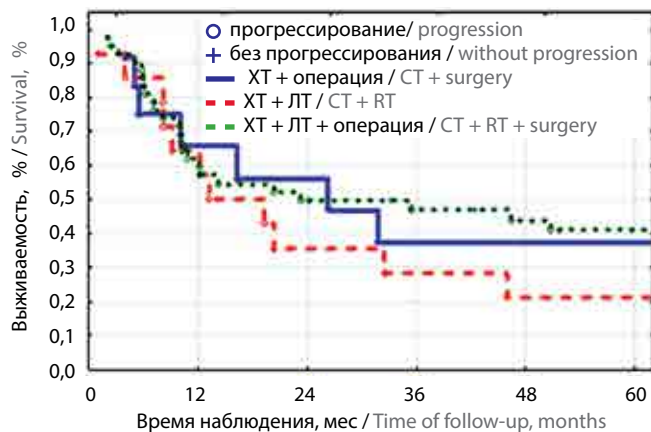


Рис. 6. Выживаемость без признаков прогрессирования в группе «индукционная химиотерапия (ХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» (N = 68), % при p > 0,05

Fig. 6. The 5-year progression-free survival curve for the group “induction chemotherapy (CT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” (N = 68), % at p > 0.05

в группе индукционной химиотерапии (ИХТ ± ЛТ ± операция), где данный показатель составил всего 42,2 %. Медиана (42,4 мес) достигнута только в группе ИХТ. Полученные данные отличались статистически достоверно (p = 0,017) (табл. 5, рис. 5). Выживаемость без признаков прогрессирования в группах также отличалась статистически достоверно (p = 0,0008). Лучшие

результаты были отмечены нами в группе комбинированного лечения с операцией на I этапе (операция + ЛТ/ХЛТ), в сравнении с группой ИХТ (ИХТ ± ЛТ ± операция), в виде увеличения 5-летней выживаемости без прогрессирования с 36,2 до 68,5 %. Медиана (20,3 мес) достигнута только в группе ИХТ (табл. 6, рис. 6).

Заключение

Проанализировав полученные результаты, мы пришли к выводу, что комбинированное лечение с операцией на I этапе у больных раком СОПР стадии cT2N0M0 достоверно улучшает показатели выживаемости и снижает частоту прогрессирования по сравнению с тактикой применения ИХТ на I этапе. Статистически достоверно увеличивается общая 5-летняя выживаемость (с 42,2 до 70,4 %) и выживаемость без прогрессирования (с 36,2 до 58,5 %). Смертность снижается в 3 раза (с 60,3 до 22,2 %). Полученные результаты согласуются с данными, представленными другими авторами, изучавшими этот вопрос [7–9]. Таким образом можно сделать однозначный вывод о том, что использование индукционной химиотерапии в целях выбора пациентов для органосохраняющего химиолучевого лечения у больных раком СОПР стадии cT2N0M0 неприемлемо. Наилучшей тактикой для лечения пациентов с этой стадией заболевания является хирургическое вмешательство на I этапе с последующей ЛТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований 2014 г.: Данные по России. Евразийский онкологический журнал 2016;4(4):824–61. [Davydov M.I., Aksel E.M. Malignant tumors in Russia in 2014. Evrazijskiy onkologicheskij zhurnal = Eurasian Journal of Oncology 2016;4 (4):824–61. (In Russ.)]
2. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer, 2010.
3. Матякин Е.Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. [Matyakin E.G. Clinical aspects of the regional tongue and pharynx metastases. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 1988. (In Russ.)].
4. Tankeré F., Camproux A., Barry B. et al. Prognostic value of lymph node

- involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope* 2000;110(12):2061–5. DOI: 10.1097/00005537-200012000-00016. PMID: 11129021.
5. National Comprehensive Cancer Network USA. – 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
6. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) Ред. рус. пер.: С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. Доступно на: http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf. [Minimal Clinical Recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO). Transl. ed. by S.A. Tylyandin, D.A. Nosov, N.I. Perevodchikova. Moscow: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2010. Available at: http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf. (In Russ.)].
7. Chinn S.B., Spector M.E., Bellile E.L. et al. Efficacy of induction selection chemotherapy vs primary surgery for patients with advanced oral cavity carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(2):134–42. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.5892. PMID: 24370563.
8. Umeda M., Komatsubara H., Ojima Y. et al. Lack of survival advantage in patients with advanced, resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity receiving induction chemotherapy with cisplatin (CDDP), docetaxel (TXT) and 5-fluorouracil (5FU). *Kobe J Med Sci* 2004;50 (5–6):189–96. PMID: 16107776.
9. Sher D.J., Thotakura V., Balboni T.A. et al. Treatment of oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant or definitive intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):215–22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.023. PMID: 21531515.
10. Studer G., Zwahlen R., Graetz K. et al. IMRT in oral cavity cancer. *Radiat Oncol* 2007;2:16. DOI: 10.1186/1748-717X-2-16. PMID: 17430599.
11. Al-Rajhi N., Khafaga Y., El-Husseiny J. et al. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. *Oral Oncol* 2000;36 (6):508–14. PMID: 11036243.
12. Ganly I., Patel S., Shah J. Early stage squamous cell cancer of the oral tongue. Clinicopathologic Features Affecting Outcome. *Cancer* 2012;118 (1):101–11. DOI: 10.1002/cncr.26229. PMID: 21717431.
13. Ensley J.F., Jacobs J.R., Weaver A. et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 1984;54(5):811–4. PMID: 6204738.
14. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Пер. с англ. и научн. ред. А.И. Шеголева, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. М.: Логосфера, 2011. [Sobin L.H., Gospodarovich M.K., Wittekind K. TNM: classification of malignant tumors. Moscow: Logosfera, 2011. Pp. 35–9. (In Russ.)].

Ленватиниб в лечении радиоодрефрактерного высококодифференцированного рака щитовидной железы

И.С. Романов¹, А.М. Мудунов¹, П.А. Исаев², Ю.М. Бычков³, М.Б. Долгушин¹, А.А. Оджарова¹, Л.Ф. Романова¹

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249036 Калужская область, Обнинск, ул. Королева, 4;

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Илья Станиславович Романов drromanov@mail.ru

Высокодифференцированные формы рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) составляют >90 % всех случаев рака щитовидной железы. У 10–15 % больных обнаруживаются отдаленные метастазы, что крайне ухудшает прогноз. Терапия радиоактивным йодом остается основным видом лечения для этой группы больных, но для пациентов с так называемым радиоодрефрактерным ВДРЩЖ прогноз крайне неблагоприятный. Несколько препаратов из группы мультикиназных ингибиторов после успешных исследований III фазы в настоящее время вошли в клиническую практику при лечении радиоодрефрактерного ВДРЩЖ, в частности ленватиниб. В своей работе мы представляем группу пациентов с радиоодрефрактерным ВДРЩЖ, которым проводилась терапия препаратом ленватиниб.

Ключевые слова: высококодифференцированный рак щитовидной железы, радиоактивный йод, тирозинкиназные ингибиторы, ленватиниб

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-45-52

Lenvatinib in treatment of radioactive iodine-refractory well-differentiated thyroid carcinoma

I.S. Romanov¹, A.M. Mudunov¹, P.A. Isaev², Yu.M. Bychkov³, M.B. Dolgushin¹, A.A. Odzharova¹, L.F. Romanova¹

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

²A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Korolev St., Obninsk 249036, Kaluga Region, Russia;

³Russian Scientific Center of Radiology; 86 Profsoznaya St., Moscow 117997, Russia

Well-differentiated thyroid carcinoma (WDTC) comprises > 90 % of all cases of thyroid cancer. In 10–15 % of patients, distant metastases are detected which significantly worsen the prognosis. Radioactive iodine therapy remains the main type of treatment of this patient group, but for patients with so-called radioactive iodine-refractory WDTC the prognosis is very poor. After successful phase III studies, several drugs from the group of multikinase inhibitors are being used in clinical practice for treatment of radioactive iodine-refractory WDTC, for example lenvatinib. In this article, we present a group of patients with radioactive iodine-refractory WDTC who received lenvatinib therapy.

Key words: well-differentiated thyroid carcinoma, radioactive iodine, tyrosine-kinase inhibitors, lenvatinib

Рак щитовидной железы является относительно редкой нозологией и составляет в общей структуре онкологической заболеваемости около 2 % (3 % — у женщин и 0,6 % — у мужчин), но в последнее десятилетие отмечается его устойчивый рост [1, 2]. Многие исследователи связывают это с улучшением качества диагностики [3]. Так, например, в 2015 г. в России на онкологический учет взят 11 301 больной с таким вновь установленным диагнозом [1]. Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) — папиллярная и фолликулярная аденокарциномы — составляют 90–95 % всех случаев рака щитовидной железы. Остальная часть при-

ходится на долю медуллярного и недифференцированного типов [4–6].

В отличие от других опухолевых патологий ВДРЩЖ почти всегда излечим. Большинство этих опухолей характеризуются медленным ростом и обычно имеют хороший прогноз. Десятилетняя выживаемость превышает 85 % и является 100 % для лиц молодого возраста на ранних стадиях развития заболевания при отсутствии отдаленных метастазов [7, 8]. Однако у части (10–15 %) больных ВДРЩЖ выявляются отдаленные метастазы, причем у половины этих пациентов — уже при первичном лечении [5, 9, 10]. У данной группы больных прогноз менее благоприятный, а 10-летняя

выживаемость составляет лишь 40 % [5, 11, 12]. Наиболее часто при ВДРЩЖ отдаленные метастазы регистрируются в легких (до 70 %), костях (до 44 %), головном мозге, надпочечниках и печени. Около 20 % больных имеют множественное полиорганное поражение (обычно это легкие и кости) [10, 11].

Методы, применяемые для лечения ВДРЩЖ, следующие:

- хирургическое вмешательство;
- лечение радиоактивным йодом;
- супрессия тиреотропного гормона (ТТГ);
- лучевая терапия (ЛТ);
- химиотерапия (ХТ)/таргетная терапия.

Терапия радиоактивным йодом-131 (^{131}I) является методом выбора при лечении больных ВДРЩЖ с отдаленными метастазами, позволяя достичь 90 % 10-летней выживаемости без прогрессирования [10, 13]. Однако у 25–66 % пациентов с отдаленными метастазами первично или в процессе лечения развивается их частичная или полная резистентность к этому виду терапии (с 10-летней выживаемостью около 10 %) [10, 14].

Под ВДРЩЖ, резистентным к терапии ^{131}I , в работе М. Brose и соавт. [15] понимают присутствие опухолевого очага, который не накапливает фармпрепарат при выполнении радиоактивного сканирования (при условии, что оно выполнено на фоне обедненной йодом диеты и адекватного уровня ТТГ либо на фоне стимуляции рекомбинантным человеческим ТТГ (ТСРГ)). В настоящее время в Российской Федерации приняты следующие критерии радиоодрефрактерности ВДРЩЖ, которые совпадают с рекомендациями Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций [16–19]:

- наличие 1 (или более) очага ВДРЩЖ, не подлежащего хирургическому удалению и визуализируемого посредством компьютерной, магнитно-резонансной томографии, позитронной эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой ($^{18}\text{ФДГ}$ -ПЭТ), не накапливающего терапевтическую активность ^{131}I при условии адекватно выполненной радиоiodтерапии и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательно с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии;
- доказанное согласно критериям RECIST 1.1 прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес на фоне радиоiodтерапии активностями не менее 3,7 ГБк при условии успешно абляцированного тиреоидного остатка;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности $^{131}\text{I} > 22$ ГБк (600 мКи).

Дополнительно важно выделить группу пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом, которым по каким-либо причинам невозможно выполнить тиреоидэктомию, при этом проведение радио-

йодабляции также противопоказано. Тактику лечения таких больных нужно выбирать по тем же принципам, что и для пациентов с радиоодрефрактерным ВДРЩЖ [18].

Важно отметить, что часть пациентов с радиоодрефрактерным ВДРЩЖ имеет латентное течение опухолевого процесса и может длительное время не иметь клинических симптомов прогрессирования и роста опухолевых очагов по данным радиологических методов исследования. Таким больным показано динамическое наблюдение с соответствующей ТТГ-супрессивной терапией с контрольными обследованиями каждые 3–12 мес [19].

При выявлении клинических симптомов прогрессирования заболевания или при прогрессировании опухолевых очагов по данным радиологических методов исследования (по шкале RECIST более 20 %) рекомендуется проведение системной терапии [19]:

- включение в клиническое исследование;
- ХТ;
- таргетная терапия как 1-я линия лечения.

Применение стандартной цитотоксической терапии, в частности, с включением доксорубина и цисплатина, у больных с ВДРЩЖ, рефрактерным к терапии ^{131}I , дает крайне плохие результаты. Кратковременный эффект зачастую сопровождается выраженной токсичностью [20, 21].

Как при папиллярной, так и при фолликулярной формах ВДРЩЖ распространены соматические мутации. При папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) наиболее распространены 3 вида мутаций. В-изоформа *RAF*-киназы (*BRAF*-мутация) выявляется примерно в 45 % случаев, *RAS*-мутация выявляется в 15 % и перестройка *RET/PTC* обнаруживается в 20 % наблюдений [22]. Эти мутации ведут к регуляции *RAS/BRAF/MAPK/ERK*-пути, который и вовлечен в канцерогенез рака щитовидной железы. В частности, считается, что *BRAF*-мутация связана с нарушением работы натрий-йодного симпортера и снижает способность тироцита к накоплению йода, приводя к развитию последующей радиоодрефрактерности [23–25]. При фолликулярном раке наиболее распространены *RAS*-мутации, *PAX8-PPAR-γ* генетические перегруппировки (35 %) и мутации, вовлекающие фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K) активирующийся путь (10 %) [22]. PI3K-активирующийся путь является альтернативой MAPK-пути. При агрессивных формах ВДРЩЖ распространены мутации, регулирующие оба этих пути [26, 27]. Во многих работах сообщается о связи с мутацией *BRAF*-V600 при ПРЩЖ недавно открытых 2 совместных особых мутаций *TERT*-промотора — chr5:1,295,228C>T и chr5:1,295,250C>T (называемых C228T и C250T соответственно, причем первая из них более распространена) [28, 29]. Эти мутации увеличивают транскрипционную активность *TERT*-промотора [30, 31]. Исследования показывают, что именно комбинация мутаций

BRAF-V600 и *TERT* ухудшает прогноз течения ВДРЩЖ [32].

Данные мутации являются мишенью для таргетной терапии ВДРЩЖ. Большинство современных исследований сосредоточены на изучении тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ), которые являются малыми молекулами, соединяются с аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающимся доменом, таким образом конкурируя с АТФ внутри клетки и предотвращая фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя дальнейшую передачу сигнала к ядру клетки. Связываемая часть является аналогичной для различных тирозинкиназ, и хотя лекарство может блокировать конкретную тирозинкиназу, при этом, вероятно, оно оказывает подавляющее действие на их множество [33]. Несколько препаратов из группы мультикиназных ингибиторов после успешных исследований III фазы в настоящее время вошли в клиническую практику для лечения радиойодрефрактерного ВДРЩЖ. В частности, к данным препаратам относятся сорафениб и ленватиниб [15, 34].

Ленватиниб — пероральный мультикиназный ингибитор, избирательно блокирующий рецептор фактора роста эндотелия сосудов-1–3 (VEGFR-1–3), рецептор фактора роста фибробластов-1–4 (FGFR-1–4), тирозинкиназные рецепторы (RET, c-KIT), рецептор фактора роста тромбоцитов- β (PDGFR- β) [35]. Одним из основных достоинств ленватиниба в механизме противоопухолевой активности является его способность регулировать ангио- и лимфангиогенез через рецепторы VEGF-R, FGFR и PDGFR- β . Как известно, ангиогенез — один из основных процессов, влияющих на выживаемость опухолевых клеток, местную инвазию и развитие отдаленных метастазов. Различие в действии между мультикиназными ингибиторами с антиангиогенезной активностью и ленватинибом состоит в способности последнего ингибировать FGFR-1–4, преодолевая механизм устойчивости к ингибиторам VEGF/VEGF-R [36, 37]. Кроме того, ленватиниб обладает прямым действием на процессы регулирования клеточной пролиферации путем ингибирования RET, c-KIT, PDGFR- α и микроструктурное регулирование в опухоли через блокирование FGFR и PDGFR- α [38].

В настоящее время эффективность ленватиниба изучается в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиопрепаратами для лечения множества злокачественных опухолей — рака щитовидной железы, рака печени, почки, немелкоклеточного рака легкого, меланомы кожи, глиобластомы, рака эндометрия.

Ленватиниб вошел в клиническую практику для лечения радиойодрефрактерного ВДРЩЖ на основании данных клинического мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid — SELECT (NCT01321554),

результаты которого были опубликованы в 2015 г. [34]. В данное исследование вошли 392 пациента с прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, которые были рандомизированы на 2 группы. Основную группу ($n = 261$) составили больные, получавшие ленватиниб в ежедневной дозе 24 мг, контрольную ($n = 131$) — пациенты, получавшие плацебо. Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования. Вторичные конечные точки включали частоту ответов, общую выживаемость и безопасность. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 18,3 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) в основной группе по сравнению с контрольной — 3,6 мес (отношение рисков (ОР) прогрессирования или смерти — 0,21; 99 % ДИ 0,14–0,31; $p < 0,001$) [34]. По данным обновленного анализа, разница по показателю выживаемости без прогрессирования продолжала увеличиваться и составила 19,4 мес (95 % ДИ в основной группе по сравнению с контрольной — 3,7 мес (95 %; ОР 0,21; 99 % ДИ; $p < 0,001$) [39]. В группе больных, получавших ленватиниб, частота общего клинического ответа была достоверно выше (64,8 %), чем в группе плацебо (1,5 %) (95 % ДИ; $p < 0,001$). Полный ответ был выявлен у 4 (1,5 %) пациентов основной группы, при этом в контрольной группе не было ни одного случая полной регрессии опухоли. Частичная регрессия зарегистрирована у 165 (63,2 %) больных группы ленватиниба и у 2 (1,5 %) группы плацебо. Стабилизация опухолевого процесса в течение 23 нед или более — у 40 (15,3 %) и 39 (29,8 %) пациентов соответственно. Прогрессирование заболевания отмечалось у 18 (6,9 %) и 52 (39,7 %) больных соответственно. Медиана общей выживаемости ни в одной из групп не была достигнута, вероятно, по причине того, что из 114 пациентов, отвечающих критериям включения/исключения, которые получали плацебо и у которых произошло прогрессирование опухоли, подтвержденное результатами независимой оценки, 109 (95,6 %) приняли решение о переходе на терапию ленватинибом в открытом режиме. Нежелательными эффектами (вне зависимости от степени тяжести), встречавшимися более чем у 40 % больных в группе ленватиниба, были артериальная гипертензия (67,8 %), диарея (59,4 %), утомляемость или астения (59,0 %), снижение аппетита (50,2 %), снижение массы тела (46,4 %) и тошнота (41,0 %) [34].

В 2015 г. ленватиниб зарегистрирован в качестве препарата для таргетной терапии радиойодрефрактерного ВДРЩЖ в России.

В своей работе мы представляем группу пациентов с радиойодрефрактерным ВДРЩЖ, которым проводилась терапия препаратом ленватиниб.

На лечении находились 8 пациентов (3 мужчин и 5 женщин). Гистологически у всех больных был подтвержден папиллярный рак щитовидной железы. Радиойодрефрактерность опухолевых процессов определялась

согласно клиническим рекомендациям Экспертного совета по вопросам таргетной терапии дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии ^{131}I [16, 17]. Пациенты обязательно были проконсультированы специалистами-радиологами, занимающимися лечением ^{131}I . Показанием для проведения таргетной терапии стало наличие симптомов прогрессирования опухолевого процесса или присутствие определяемых по рентгеновским исследованиям оцениваемых опухолевых очагов размером $>1,5$ см. Распространенность опухолевого процесса фиксировалась по данным ^{18}F ДГ-ПЭТ, обязательным условием было определение до начала лечения и в процессе его всех показателей крови тиреоидной группы: тиреоглобулина (ТГ), ТТГ, антител к ТГ, антител к тиреоидной пероксидазе и свободных Т3 и Т4. Всем пациентам проводилась соответствующая ТТГ-супрессивная терапия с показателями ТТГ не более 0,1 мЕд/л.

Начальная доза левнатиниба у всех пациентов составила 24 мг/сут. Два пациента прекратили терапию через 1 мес после ее начала: у 1 больного развилась пневмония с образованием абсцесса легкого, 2-й пациент скончался от инфаркта миокарда (табл. 1). Данные осложнения были расценены как не связанные с приемом левнатиниба. У 4 пациентов по данным ^{18}F ДГ-ПЭТ отмечена частичная регрессия опухолевого процесса с уменьшением размеров опухолевых очагов и снижением метаболической активности (сумма таргетных очагов уменьшилась на 40–70 % от исходной). Также у этих пациентов отмечено снижение уровня ТГ. Длительность терапии составила от 8 до 14 мес; 2 больных продолжают лечение по сегодняшний день. Побочные эффекты, отмеченные в процессе терапии и связанные с приемом левнатиниба, были предсказуемы и контролируемы. У всех пациентов было отмечено развитие артериальной гипертензии (до 160–180/100 мм рт. ст.). Артериальное давление корректировалось назначением соответствующей терапии, чаще всего комбинацией ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами кальциевых каналов. Коррекция дозы левнатиниба до 20 мг в день потребовалась 4 пациентам, до 14 мг – 1.

Клинический случай 1

Больной Б., 1943 г. р. В 2003 г. пациенту была выполнена тиреоидэктомия с боковой шейной лимфодиссекцией. Гистологическое исследование: папиллярный рак. В 2003–2004 гг. пациенту проведены 2 курса радиойодтерапии. В 2004 г. – удаление паратрахеального метастаза и повторный курс радиойодтерапии. В 2005 г. выявлен рецидив опухоли, проведены хирургическое лечение и радиойодтерапия. В 2005 г. были выявлены метастазы в мягкие ткани поясничной области и левый надпочечник, проведены хирургическое лечение и курс радиойодтерапии. В декабре 2006 г. выполнено хирургическое лечение вы-

Таблица 1. Сводные данные о пациентах, получавших терапию левнатинибом

Table 1. Summary data on patients receiving lenvatinib therapy

Пол Sex	Число курсов Number of courses	Доза, мг Dose, mg	Эффект Effect
Женский Female	12	20	Частичная регрессия (>60 %) Partial regression (> 60 %)
Мужской Male	13	14	
Женский Female	14	20	
Женский Female	13	20	Частичная регрессия (>50 %) в легких; полная регрессия метастазов на шее Partial regression (> 50 %) in lungs; full regression of neck metastases
Женский Female	12	24	Стабилизация (>30 %) Stabilization (> 30 %)
Мужской Male	8	20	Стабилизация Stabilization

явленного метастаза в мягких тканях левого бедра, в феврале 2007 г. – курс радиойодтерапии. В октябре 2007 г. проведены ларингэктомия по поводу рецидива опухоли с распространением на гортань и курс радиойодтерапии. С 2008 г. по январь 2015 г. больному были выполнены еще 9 хирургических вмешательств, в том числе с применением радиочастотной абляции, и 3 курса радиойодтерапии. Суммарно пациенту были проведены 10 курсов радиойодтерапии. Больному был установлен диагноз радиойодрефрактерного ВДРЩЖ.

В связи с прогрессированием опухолевого процесса с марта 2015 г. больному была начата терапия сорафенибом (800 мг/сут). При контрольной ^{18}F ДГ-ПЭТ от 23.06.2015 отмечено прогрессирование опухолевого процесса. Зарегистрировано множественное поражение мягких тканей, костей и легких. Максимальный размер опухолевых очагов – не более 3 см. С 13.10.2015 начата терапия левнатинибом 24 мг/сут.

При контрольной ^{18}F ДГ-ПЭТ от 16.09.2016 отмечена выраженная положительная динамика в виде снижения метаболической активности и уменьшения размеров опухолевых очагов с 3,0 до 1,2 см (рис. 1, 2). Также отмечено резкое снижение уровня ТГ – с 20,3 до 2,6 нг/мл (радиоизотопный анализ) (табл. 2). В процессе терапии левнатинибом наблюдались следующие побочные эффекты: протеинурия I степени, артериальная гипертензия

с подъемом артериального давления до 185/100 мм рт. ст. Была проведена следующая антигипертензивная терапия: нормодипин 20 мг/сут, конкор 5 мг/сут. По состоянию на сегодняшний день пациент продолжает получать таргетную терапию лenvатинибом.



Рис. 1. Позитронная эмиссионная томограмма с 18 -фтордезоксиглюкозой больного Б. до начала терапии лenvатинибом

Fig. 1. Positron emission tomography with 18 -fluoro-d-glucose of a male patient B. before lenvatinib therapy



Рис. 2. Позитронная эмиссионная томограмма с 18 -фтордезоксиглюкозой больного Б. через 11 мес терапии лenvатинибом

Fig. 2. Positron emission tomography with 18 -fluoro-d-glucose of a male patient B. after 11 months of treatment

Таблица 2. Динамика изменений анализов крови больного Б. в процессе терапии лenvатинибом

Table 2. Dynamics of blood test results of a male patient B. during lenvatinib therapy

Период Period	Тиреотропный гормон, мЕд/л Thyrotropic hormone, mU/l	Тиреоглобулин, нг/мл Thyroglobulin, ng/ml
До начала терапии Before treatment	0,1	20,3
После 11 мес терапии After 11 months of treatment	0,2	2,6

Клинический случай 2

Больная А., 1963 г. р. В 1997 г. пациентке выполнена гемитиреоидэктомия слева с резекцией перешейка. При гистологическом исследовании выявлен папиллярный рак. В 1998 г. проведена боковая шейная лимфодиссекция слева. В 1999 г. выполнена резекция правой доли щитовидной железы, удаление рецидивов метастазов на шее слева; в 2002 г. — удаление остатков щитовидной железы и метастазов из паратрахеальной области. Хирургические вмешательства выполнялись в различных учреждениях. В 2002 г. проведен 1-й курс радиойодтерапии. С 2004 г. по 2012 г. выполнены 3 хирургических вмешательства с удалением паратрахеальных метастазов. В 2005 г. было подтверждено наличие метастазов в легкие. С 2002 г. по февраль 2014 г. проведены 15 курсов радиойодтерапии с суммарной дозой 1259 мКи. При пересмотре гистологических препаратов зарегистрирован папиллярный рак щитовидной железы, определено наличие BRAF-мутации. По данным 18 ФДГ-ПЭТ от 01.12.2014: наличие активной опухолевой ткани в легких, плевре, лимфатических узлах корней легкого, в лимфатических узлах шеи слева. Наблюдалась отрицательная динамика по сравнению с предыдущим исследованием. По данным анализа крови: ТГ — 1019 нг/мл, ТТГ — 0,15 мкМЕ/мл. С 05.12.2014 пациентка принимала сорафениб (800 мг/сут). При контрольном 18 ФДГ-ПЭТ от 24.04.2015 отмечено прогрессирование опухолевого процесса. Терапия сорафенибом была прекращена. При 18 ФДГ-ПЭТ от 11.09.2015 у больной определялись опухолевое поражение лимфатических узлов шеи, средостения, забрюшинных лимфатических узлов и метастазы в легких, максимальный размер опухолевых очагов — до 2,5 см (рис. 3).

С 02.10.2015 пациентка получала терапию лenvатинибом (24 мг/сут). В дальнейшем в процессе лечения доза была скорректирована до 20 мг/сут. Отмечались протеинурия I степени и артериальная гипертензия (до 160/90 мм рт. ст.). Больная получала комбинированную антигипертензивную терапию: нормодипин 20 мг, конкор 10 мг и гипотиазид 25 мг.

При контрольном 18 ФДГ-ПЭТ от 16.02.2016 отмечено уменьшение размеров узлов, снижение метаболической



Рис. 3. Позитронная эмиссионная томограмма с 18-фтордезоксиглюкозой больной А. до начала терапии левватинибом (максимальное SUV 25,10)
Fig. 3. Positron emission tomography with 18-fluoro-d-glucose of a female patient A. before lenvatinib therapy (maximum SUV 25.10)

активности, уменьшение размеров очагов с 2,5 до 1,5 см (рис. 4). В анализе крови отмечено снижение уровня ТГ (радиоизотопный анализ) (табл. 3). При контрольном исследовании в сентябре 2016 г. по данным ^{18}F ДГ-ПЭТ отмечены увеличение опухолевых очагов и появление метастазов в головном мозге. Зарегистрировано повышение уровня ТГ. Лечение левватинибом прекращено. Интересно отметить, что на фоне терапии левватинибом в августе 2016 г. пациентка отметила полное исчезновение артериальной гипертензии.

Выводы

Таким образом, пролеченная группа пациентов показала высокую эффективность применения левватиниба при ВДРЩЖ. Побочные эффекты терапии были контролируемы. Самым заметным побочным эффектом оказалось развитие артериальной гипертензии, которая по данным Schlumberger и соавт. [18] яв-



Рис. 4. Позитронная эмиссионная томограмма с 18-фтордезоксиглюкозой больной А. через 4 мес терапии левватинибом (максимальное SUV 8,20)
Fig. 4. Positron emission tomography with 18-fluoro-d-glucose of a female patient A. after 4 months of treatment (maximum SUV 8.20)

Таблица 3. Динамика изменений уровня тиреоглобулина больной А. в процессе терапии левватинибом

Table 3. Dynamics of thyroglobulin levels in a female patient A. during lenvatinib therapy

Период Period	Тиреоглобулин, нг/мл Thyroglobulin, ng/ml
До начала терапии Before treatment	1200
После 4 мес терапии After 4 months of treatment	108,8

ляется клиническим предиктором противоопухолевого эффекта левватиниба. Своевременная и адекватная антигипертензивная терапия позволяет проводить лечение левватинибом. Появление препарата левватиниб открывает новые перспективы в лечении больных с радиойодрефрактерным ВДРЩЖ.

Финансирование

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

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

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. American Cancer Society. Available at <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151>. Accessed August 13, 2014.
- Furuya-Kanamori L., Bell K.J.L., Clark J. et al. Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(30):3672–9.
- Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. и др. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Rumjantseva U.V., etc. Cancer of the thyroid cancer. Modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russia)].
- O'Neill C.J., Oucharek J., Learoud D. et al. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *The Oncologist* 2010;15(2):146–56.
- Sherman S.I. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501–11.
- Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:313–9.
- Adam M.A., Thomas S., Hyslop T. et al. Exploring the Relationship Between Patient Age and Cancer-Specific Survival in Papillary Thyroid Cancer: Rethinking Current Staging Systems. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(36):4415–20.
- Hoie J., Stenwig A.E., Kullmann G. et al. Distant metastases in papillary thyroid cancer: a review of 91 patients. *Cancer* 1988;61:1–6.
- Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9.
- Pittas A.G., Adler M., Fazzari M. et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000;10:261–8.
- Jonklaas J., Sarlis N.J., Litofsky D. et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16(12):1229–42.
- Casara D., Rubello D., Saladini G. et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993;34:1626–31.
- Hodak S.P., Carty S.E. Radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer: hope for the future. *Oncology* 2009;9:775–6.
- Brose M., Nutting C.M., Sherman S.I. et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer* 2011;11:349–70.
- Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2014;3:4–9.
- Резолюция Экспертного совета по вопросам таргетной терапии дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2014;3:10–1.
- Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133.
- Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155–60.
- Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: A Southeastern Cancer Study Group trial. *Cancer Treat Rep* 1986;70:405–7.
- Nikiforova M.N., Nikiforov Y.E. Molecular genetics of thyroid cancer: Implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8:83–95.
- Riesco-Eizaguirre G., Gutierrez-Martinez P., Garcia-Cabezas M.A. et al. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻-targeting to the membrane. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:257–69.
- Durante C., Puxeddu E., Ferretti E. et al. RAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2840–3.
- Romei C., Ciampi R., Faviana P. et al. BRAF V600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodide symporter genes in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:511–20.
- Liu Z., Hou P., Ji M. et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3106–16.
- Santarpia L., El-Naggar A.K., Cote G.J. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and Ras/Raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:278–84.
- Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(3):R143–R155.
- Liu X., Bishop J., Shan Y. et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer* 2013;20(4):603–10.
- Horn S., Figl A., Rachakonda P.S. et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 2013;339(6122):959–61.
- Huang F.W., Hodis E., Xu M.J. et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 2013;339(6122):957–9.
- Liu R., Bishop J., Zhu G. et al. Mortality Risk Stratification by Combining BRAF V600E and TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Cancer Genetic Duet of BRAF and TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer Mortality. *JAMA Oncology* Published online September 1, 2016.
- Castellone M.D., Carlomagno F., Salvatore G. et al. Receptor tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:1023–38.
- Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621–30.
- Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231

- via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. Clin Cancer Res 2008;14(17):5459–65.
36. Grande E., Diez J.J., Zafon C. et al. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. J Thyroid Res 2012;2012:847108.
37. Stjepanovic N., Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. Biologics 2014;8:129–39.
38. Gianoukakis A.G. et al. Response to lenvatinib treatment in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): Updated results from SELECT. J Clin Oncol 34;2016 (Suppl., abstr. 6089).

Статическая коррекция лица при повреждении лицевого нерва в клинике опухолей головы и шеи

А.П. Поляков^{1,2}, И.В. Решетов^{1,3}, М.В. Ратушный¹, О.В. Маторин¹, М.М. Филушин¹, И.В. Ребрикова¹,
А.В. Мордовский¹, И.И. Куценко¹, П.А. Никифорович¹, А.Л. Сугаипов¹, Д.М. Пугаев¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;

Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра онкологии и радиотерапии
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра пластической хирургии
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1

Контакты: Александр Валентинович Мордовский alexmord@live.com

Введение. При параличе лицевого нерва разрывается связь между эмоциями человека и мимикой, возникают логофталм, нарушения вкуса, ощущений, слюноотделения и лимфооттока в области поражения. Среди причин стойкого нарушения проводимости по лицевому нерву 1-е место занимают ятрогенные повреждения при обширных хирургических вмешательствах по поводу удаления опухолей околоушной слюнной железы. Для устранения подобных нарушений используют различные варианты хирургических вмешательств.

Цель публикации — представление результатов проведенных статических пластических операций с использованием полипропиленовых нитей у пациентов с повреждением лицевого нерва в результате радикальной паротидэктомии.

Материалы и методы. В отделении микрохирургии Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России с 2014 по 2016 г. 14 пациентам проведены статические коррекции с помощью полипропиленовых нитей по поводу ятрогенного повреждения лицевого нерва после радикального хирургического лечения злокачественных и доброкачественных новообразований.

Результаты. У всех пациентов были получены оптимальные результаты по восстановлению эстетической составляющей лицевого нерва. Послеоперационный период не превышал 3 дней. Длительность эффекта составляет более 3 лет.

Выводы. Использование полипропиленовых нитей при статических пластических операциях позволяет выполнить косметическую коррекцию лица, устранить гравитационный птоз и лимфостаз у пациентов со стойким синдромом полного нарушения проводимости лицевого нерва.

Ключевые слова: паралич лицевого нерва, опухоли околоушной слюнной железы, радикальная паротидэктомия, статическая коррекция лица, полипропиленовые нити, ботулинический токсин типа А

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-53-59

Static correction of the face due to facial nerve damage in treatment of head and neck tumors

A.P. Polyakov^{1,2}, I.V. Reshetov^{1,3}, M.V. Ratushniy¹, O.V. Matorin¹, M.M. Filushin¹, I.V. Rebrikova¹, A.V. Mordovskiy¹,
I.I. Kutsenko¹, P.A. Nikiforovich¹, A.L. Sugaipov¹, D.M. Pugaev¹

¹P. A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkiskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

² Faculty of Post-Graduation Professional Education of Doctors, Department of Oncology and Radiotherapy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkiskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

³ Faculty of Post-Graduation Professional Education of Doctors, Department of Plastic Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6—1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Introduction. Facial nerve paralysis disconnects person's emotions and expression, causes lagophthalmos, disorders of taste, touch, salivation, and lymph efflux in the damaged area. Among causes of consistent facial nerve conduction defects, the most common is iatrogenic injury during extensive surgical interventions for removal of tumors of the parotid gland. Various surgery interventions are used for correction of such disorders. The article objective is to present results of performed static plastic surgeries using polypropylene thread in patients with facial nerve damage caused by radical parotidectomy.

Materials and methods. From 2014 to 2016 in the Department of Microsurgery of the P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, 14 patients underwent static correction using polypropylene thread to treat iatrogenic injury of the facial nerve after radical surgery for malignant and benign tumors.

Results. In all patients, optimal results of repair of the esthetic component of the facial nerve were achieved. Postoperative period didn't exceed 3 days. Effect duration is longer than 3 years.

Conclusions. Use of polypropylene thread in static plastic surgery allows to perform cosmetic facial correction, eliminate gravitational ptosis and lymphostasis in patients with consistent syndrome of complete damage of facial nerve conductance.

Key words: facial nerve paralysis, parotid gland tumors, radical parotidectomy, static facial correction, polypropylene thread, type A botulinum toxin

Введение

Эмоциональное выражение лица является сложным нейромоторным и психомоторным процессом, который обеспечивается деятельностью лицевого нерва. Паралич этого нерва считается одним из самых трагичных поражений черепно-мозговых нервов, потому что при этом разрывается связь между эмоциями человека и физическим их выражением — мимикой. Такой паралич сопровождается лагофталмом, нарушениями вкуса, ощущений и слюноотделения. Вследствие паралича лицевого нерва в области поражения возникает нарушение лимфооттока. Лимфостаз может способствовать возникновению рецидивирующего рожистого воспаления, что приводит к повторным госпитализациям пациента. Косметические нарушения, а именно асимметрия лица, инвалидизируют, выражено снижают качество жизни, нарушают нормальный образ жизни и социальную активность пациентов.

Повреждения лицевого нерва, как и его заболевания, занимают 1-е место среди поражений черепных нервов. Число больных в возрасте от 10 до 30 лет составляет 60–70 % [1, 2].

Среди причин поражений лицевого нерва 1-е место в настоящее время занимают ятрогенные повреждения при обширных хирургических вмешательствах по поводу удаления опухолей околоушной слюнной железы.

Следует отметить, что большинство больных с опухолями в области анатомического расположения лицевого нерва оперируются в стадии выраженных клинических проявлений, когда опухоль достигла значительных размеров и сохранение лицевого нерва представляет собой сложную, а подчас и невыполнимую задачу [3]. Наличие до операции пареза мимических мышц и размеры опухоли более 3 см являются плохим прогностическим фактором в сохранении функции лицевого нерва. Частота повреждений лицевого нерва при хирургическом лечении опухолей головы и шеи колеблется от 0,2 до 10 % [4].

Хирургические вмешательства при стойких синдромах полного нарушения проводимости лицевого нерва могут быть разделены на 2 вида [5]:

- на хирургические вмешательства на лицевом нерве с целью восстановления его проводимости и произвольной двигательной функции мимических мышц,

- пластические операции (статические и динамические) на коже, мышцах и сухожилиях лица в целях уменьшения косметического дефекта и замещения функции парализованных мышц.

При подготовке к оперативному вмешательству необходимо учитывать возраст и общее состояние пациента, клиническую симптоматику, психологическое состояние больного, а также наличие и тяжесть сопутствующей патологии [6].

Последние достижения медицины благодаря использования оптического и микрохирургического увеличения значительно расширили возможности хирургии нерва, и на сегодняшний день имеется много вариантов коррекции параличей лицевого нерва у онкологических больных: микрохирургическая реиннервация, аутоотрансплантация реиннервированных мышечных лоскутов, поперечная пластика (cross-plastic) и др.

По данным J. Gousheh, реиннервация является одним из самых эффективных методов раннего восстановления целостности лицевого нерва при его повреждении и достигается путем прямой нейрорафии по типу конец в конец [7]. При дефектах нерва протяженностью до 17 мм возможно провести сближение его концов и микрохирургическую нейрорафию. Дефекты нервного ствола протяженностью более 2 см являются показанием для ипсилатеральной трансплантации нерва [8]. В качестве аутоотрансплантата берутся добавочный и диафрагмальный нервы, нисходящая петля подъязычного нерва с использованием 1-го переднего шейного корешка.

Хорошо зарекомендовал себя и метод свободной пересадки мышцы с ее немедленной реиннервацией и реваскуляризацией [9]. Выбранный для трансплантации аутоотрансплантат должен отвечать следующим требованиям: размер мышцы не должен быть меньше или значительно превышать размер замещаемой на другой стороне лица; мышца должна быть легко доступна для выделения и иметь собственный нерв достаточной длины для того, чтобы можно было обойтись только одним нервным анастомозом. При использовании метода поперечной пластики (cross-plastic), когда длинный трансплантат из икроножного нерва одним концом подшивается к ветвям лицевого нерва со здоровой стороны, а другим — к ветвям или стволу поврежденного

нерва. Однако эта методика имеет существенный недостаток: для прорастания нервных аксонов через ауто-трансплантат необходимо длительное время (до года), за которое может произойти необратимая дегенерация мимических мышц на поврежденной стороне, особенно в случаях, когда пациент обратился через несколько месяцев после возникновения паралича [10]. Каждый вариант имеет свои преимущества и недостатки, поэтому должен быть индивидуализирован для конкретного пациента.

Следует отметить, что некоторым категориям больных выполнение хирургической коррекции по перечисленным вариантам не представляется возможным по причинам серьезного дефицита донорских тканей, изменения регионарных тканей на фоне ранее проведенного лучевого лечения, отсутствия реципиентных сосудов после шейных лимфодиссекций, широкого иссечения тканей с пересечением всех ветвей лицевого нерва, тотального удаления экстракраниальной части лицевого нерва, резекции жевательного нерва и, наконец, соматического состояния пациента. В связи с этим весьма актуален вопрос поиска вариантов пластики у онкологических больных, перенесших оперативные вмешательства на челюстно-лицевой зоне.

Так, с помощью полипропиленовых нитей возможна статическая коррекция различных видов параличей лицевого нерва — восстановление ранее нарушенного лимфооттока, моделирование лица, устранение птоза. Нити изготавливаются из биологически совместимого для организма человека материала — полипропилена. На поверхности нити на одинаковом расстоянии друг от друга поочередно расположены 8 узлов и 7 конусов. Конусы на 82 % состоят из L-лактида и на 18 % из гликолида, рассасываются под действием тепла и в процессе гидролиза: как правило, в течение 5 мес абсорбируются 50 % конусов, через 10 мес — все конусы. Эти нити обладают рядом преимуществ: они гладкие и не травмируют мягкие ткани, а благодаря их небольшим абсорбируемым конусам, самостоятельно фиксирующимся в глубинных слоях, нити способствуют натяжению провисающих тканей. Со временем конусы, абсорбируясь с окружающими тканями, образуют соединительную ткань, чем создается гораздо более основательный механизм фиксации, чем при традиционных методах. Длительность эффекта составляет более 3 лет. Процедура имплантации с помощью таких нитей может быть проведена под местной анестезией амбулаторно.

Метод постановки нитей с конусами может быть дополнен контурной пластикой или введением препаратов ботулотоксина. Действие ботулинического токсина типа А основывается на его способности на время блокировать сокращение мышц, расслабить их, а следовательно, скорректировать контралатеральную сторону лица. После установки нитей препарат вводится в дозе 5 ЕД на точку в следующие группы

мышц на контралатеральной стороне: в мышцы, поднимающие верхнюю губу, крыло носа и угол рта; в малую и большую скуловые мышцы.

В отделении микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России накоплен опыт статической коррекции паралича лицевого нерва с помощью полипропиленовых нитей у онкологических больных, перенесших ранее радикальное хирургическое лечение лицевого нерва.

Цель публикации — представление результатов проведенных статических пластических операций с использованием полипропиленовых нитей у пациентов с повреждением лицевого нерва в результате радикальной паротидэктомии.

Материалы и методы

С 2014 по 2016 г. проведено 14 статических коррекций пациентам с помощью полипропиленовых нитей по поводу ятрогенного повреждения лицевого нерва после радикального хирургического лечения злокачественных (93 %) и доброкачественных (7 %) новообразований. Возраст пациентов варьировался от 38 до 78 лет. Злокачественные опухоли были представлены раком околоушной железы (4 случая), метастазами первично-множественным раком (3), раком кожи (2), слизистой щеки (2), поднижнечелюстной железы (1) и языка (1). Среди доброкачественных опухолей отмечен 1 случай аденомы.

Коррекция осуществляется следующим способом. Перед установкой нитевых фиксаторов проводят линии разметки в местах будущей имплантации. Далее под местной анестезией выполняют кожный разрез в височной области (на стороне поражения), мягкие ткани мобилизуют от края разреза. Так как у каждой нити имеется по 7 конусов, расположенных в противоположном от введения направлении, определяют центр введения, от которого по обе стороны вводят каждую нить. Нити пропускают под кожей до заранее выбранной точки в области носогубной складки. Выполняют тракцию нитей до восстановления симметрии правой и левой щек. Нити попарно фиксируют узловыми швами с использованием фрагмента проленовой сетки размером 1 × 1 см, подшивая ее к височной фасции.

Ниже приводим 3 клинических наблюдения: одномоментной, отсроченной коррекции и коррекции с дополнительным использованием препаратов ботулотоксина, выполненных в отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2014 по 2016 г.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ш., 78 лет, поступила в отделение микрохирургии с диагнозом «карциносаркома околоушной

слюнной железы слева» (рис. 1). Локально, в области левой околоушной железы, визуализировалось опухолевое образование до 4 см в диаметре, плотной консистенции, малоподвижное, безболезненное при пальпации, кожа над образованием не изменена.

Пациентке было выполнено хирургическое лечение в объеме: радикальной паротидэктомии слева и верхнезональной лимфаденэктомии на шее слева (I–III группы лимфатических узлов) с одномоментной статической поддерживающей коррекцией с помощью полипропиленовых нитей (рис. 2).

Ход операции. Доступ к левой околоушной слюнной железе выполнен по Ковтуновичу под эндотрахеальным наркозом. Проведено удаление околоушной слюнной железы вместе с опухолью, стволом и ветвями лицевого нерва. Далее выполнена верхнезональная нервосберегающая лимфаденэктомия на шее слева. После этого в левой височной области сделан кожный разрез длиной 2 см. К височной фасции отдельными узловыми швами была пришита проленовая сетка размером 2 × 2 см. Подкожно проведены 4 полипропиленовые нити от левой носогубной складки в рану левой височной области. Далее выполнены констрикция лица слева по направляющей вверх и фиксация нитей к проленовой сетке в височной области (рис. 3).



Рис. 1. Пациентка Ш.: внешний вид до лечения по поводу карциносаркомы околоушной слюнной железы слева

Fig. 1. Female patient Sh.: appearance before treatment for carcinosarcoma of the left parotid gland

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Х., 76 лет, поступила в отделение микрохирургии с диагнозом рака околоушной слюнной железы слева IV стадии (T4N1M0). На I этапе лечения выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной паротидэктомии слева. По данным гистологического заключения в одном лимфатическом узле верхней трети шеи определен метастаз (МТС) рака с выходом за капсулу. На II этапе выполнена послеоперационная лучевая терапия на локо-регионарную область удаленной околоушной слюнной железы слева, включая лимфатические узлы на шее II–V групп слева. Далее проведена нервосберегающая лимфаденэктомия на шее слева (II–V группы лимфатических узлов) (рис. 4).

На заключительном этапе лечения статическая коррекция была выполнена с помощью полипропиленовых нитей. Дополнительно, в мягкие ткани лица симметрично, справа и слева, подкожно введен ботулинический токсин типа А в разведении в дозе 5ЕД (рис. 5).

Клиническое наблюдение 3

Пациент Н., 42 лет, поступил в отделение микрохирургии с клиническим диагнозом: «Метастазы в лимфатические узлы шеи справа без первично выявленного очага. Состояние после полихимиотерапии. Распад лимфатических узлов шеи» (рис. 6).

Была выполнена операция в объеме расширенной лимфаденэктомии на шее справа (I–V группы лимфатических узлов), пластики перемещенным пекторальным кожно-мышечным лоскутом. В блок удаляемых тканей вошли: конгломерат МТС измененных лимфатических узлов шеи, правая кивательная мышца, внутренняя яремная вена, подчелюстной футляр, нижний полюс правой околоушной слюнной железы, лестничные мышцы справа, конгломерат МТС измененных лимфатических узлов надключичной области справа.

В послеоперационном периоде больному проведена лучевая терапия на шею (суммарная очаговая доза 70 Гр) и 4 курса полихимиотерапии (рис. 7).

В последующем у больного развился некроз мягких тканей на фоне послеоперационной лучевой терапии. В условиях стационара выполнялась поэтапная некрэктомия мягких тканей шеи справа. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика. Однако через 3 мес вследствие нарушения оттока лимфы у пациента развилось рецидивирующее рожистое воспаление по краям послеоперационного дефекта в щечной области справа. По этому поводу в отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена выполнена отсроченная статическая коррекция мягких тканей лица с помощью полипропиленовых нитей. При контрольном обследовании через 3 мес отмечена положительная динамика: гравитационный птоз и лимфостаз устранены, по краям послеоперационного дефекта в щечной области визуально воспаления не наблюдается (рис. 8).

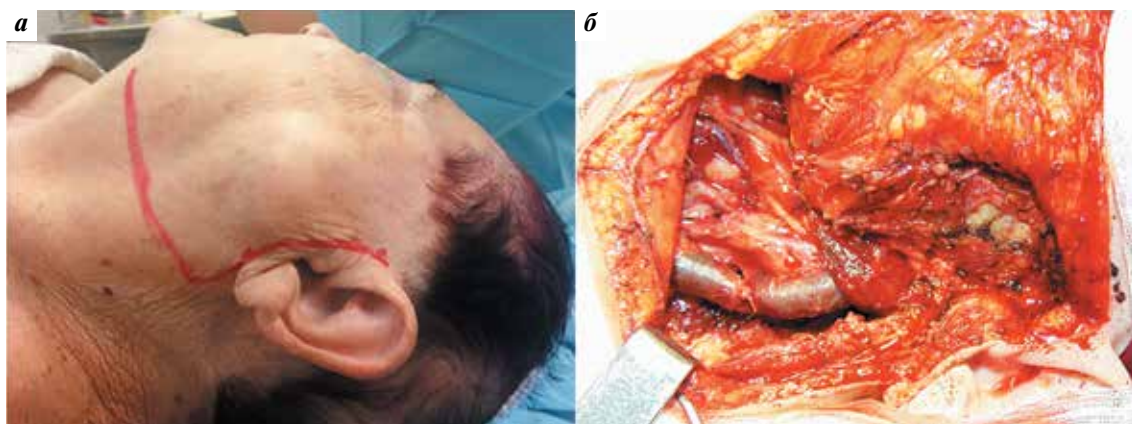


Рис. 2. Пациентка Ш.: проведение радикальной паротидэктомии слева, верхнезональной лимфаденэктомии на шее слева (I–III группы лимфатических узлов) с одномоментной статической коррекцией полипропиленовыми нитями: а) разметка доступа, б) вид операционной раны после удаления препарата

Fig. 2. Female patient Sh.: performance of radical parotidectomy on the left, upper zone lymph node dissection in the neck on the left (groups I–III lymph nodes) with simultaneous static correction with polypropylene thread: a) access mapping, б) surgical wound after specimen removal



Рис. 3. Внешний вид пациентки Ш. через 7 дней после операции

Fig. 3. Female patient Sh. 7 days after the surgery



Рис. 4. Внешний вид пациентки Х. после проведенного комбинированного лечения в объеме радикальной паротидэктомии слева, послеоперационной лучевой терапии с суммарной очаговой дозой 50 Гр на локорегионарную область удаленной околоушной слюнной железы слева и нервосберегающей селективной лимфаденэктомии на шее слева (II–V группы лимфатических узлов)

Fig. 4. Female patient Kh. after combination treatment consisting of radical parotidectomy on the left, postoperative beam therapy of the locoregional area of the removed left parotid gland with total dose of 50 Gy, and nerve preservation selective lymph node dissection in the neck on the left (groups II–V lymph nodes)



Рис. 5. Внешний вид пациентки Х. после статической коррекции полипропиленовыми нитями с дополнительным введением препарата ботулинического токсина типа А

Fig. 5. Female patient Kh. after static correction with polypropylene thread and additional injection of type A botulinum toxin



Рис. 6. Пациент Н. при поступлении в отделение микрохирургии, состояние после полихимиотерапии, распад лимфатических узлов шеи: а — внешний вид пациента — конгломерат распадающихся лимфатических узлов шеи, б — магнитно-резонансная томограмма: в мягких тканях зачелюстной области справа с распространением на мягкие ткани шеи определяется объемное многоузловое опухолевое образование неоднородной структуры с бугристыми контурами линейными размерами 65 × 114 × 90 мм, подрастающее к базальным отделам околоушной слюнной железы

Fig. 6. Male patient N. at the time of hospitalization at the Department of Microsurgery, state after polychemotherapy, degradation of neck lymph nodes: а — conglomerate of degrading neck lymph nodes, б — magnetic resonance image: large multimodal tumor with heterogenous structure and tuberos margins of size 65 × 114 × 90 mm in soft tissue behind the jaw extending to soft tissue of the neck

Результаты и обсуждение

В статистический анализ были включены только те пациенты, у которых после хирургического лечения было выявлено повреждение лицевого нерва. У всех пациентов были получены оптимальные результаты по восстановлению эстетической составляющей лицевого нерва. Послеоперационный период протекал без осложнений. У пациента Н. с рецидивирующим рожистым воспалением по краям послеоперационного дефекта вследствие гравитационного птоза и лимфостаза



Рис. 7. Внешний вид пациента Н.: а — после хирургического лечения через 2 нед, б — после 4 курсов полихимиотерапии: некроз мягких тканей, лимфостаз, рецидивирующее рожистое воспаление по краям послеоперационного дефекта

Fig. 7. Male patient N.: а — after surgery 2 weeks later, б — after 4 courses of polychemotherapy: necrosis of soft tissues, recurrent erysipelas inflammation on the margins of the postoperative defect



Рис. 8. Внешний вид пациента Н. после выполнения этапа статической коррекции полипропиленовыми нитями для устранения лимфостаза и гравитационного птоза, сопровождающегося рожистым воспалением: а — спустя 7 сут после операции, б — по истечении 3 мес: птоз и лимфостаз устранены

Fig. 8. Male patient N. after the stage of static correction with polypropylene thread for elimination of lymphostasis and gravitational ptosis accompanied by erysipelas inflammation: а — 7 days after the surgery, б — 3 months after the surgery, ptosis and lymphostasis are gone

через 3 мес после статической коррекции полипропиленовыми нитями воспаление разрешилось.

Так, после радикальной паротидэктомии в ее классическом варианте (с повреждением лицевого нерва) у пациентов развивается лагофthalm, нарушаются слюноотделение и лимфоотток в области поражения лицевого нерва. В результате чего возникает лимфостаз, который может способствовать появлению рецидивирующего рожистого воспаления, а это приводит к повторным госпитализациям пациента. Коррекция полипропилено-

выми нитями дает возможность восстановить эстетическую составляющую лицевого нерва, восстановить лимфоотток в послеоперационной области.

Следует отметить что, полипропиленовые нити являются действительно безопасным шовным материалом для подтяжки тканей. Процедура имплантации с применением данных нитей может быть проведена под местной анестезией амбулаторно за 45 мин. Послеоперационный период составляет не более 3 дней, длительность эффекта – более 3 лет. Процедуру можно повторять по мере необходимости.

Выводы

Статические пластические операции с помощью полипропиленовых нитей позволяют провести косметическую коррекцию лица, устранить гравитационный птоз и лимфостаз пациентам со стойким синдромом полного нарушения проводимости лицевого нерва, которым по тем или иным причинам невозможно выполнить микрохирургическую динамическую коррекцию, а также другие методики реконструкции лицевого нерва. Такой вид коррекции может быть выполнен в любой временной период.

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

1. Неробеев А.И., Гришняк Д. Диагностика и лечение лицевых параличей. Врач 2000;12;32–37. [Nerobeev A.I., Grishnyak D. Diagnosis and treatment of facial paralysis. Vrach = Doctor 2000;12;32–37. (In Russ.)].
2. Takushima A., Harii K., Asato H. Endoscopic dissection of recipient facial nerve for vascularized muscle transfer in the treatment of facial paralysis. Br J Plast Surg 2003;56(2):110–3. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0007-1226\(03\)00042-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0007-1226(03)00042-0). PMID: 12791352.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2000. (In Russ.)].
4. Gao M.H., Mao Q.D., Gao M.H., Zou F. Clinical analysis of facial nerve palsy in middle ear and mastoid surgery in 23 cases. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 2000;14(12):556–7. PMID: 12563958.
5. Суровых С.В., Орлова О.Р., Неробеев А.И., Саксонова Е.В. Поражение лицевого нерва в пластической хирургии. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2011;1:8–30. [Surovykh S.V., Orlova O.R., Nerobeev A.I., Saksonova E.V. Facial nerve lesion in plastic surgery. Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive and Esthetic Surgery 2011;1:8–30. (In Russ.)].
6. Melvin T.A., Limb C.J. Overview of facial paralysis: current concepts. Facial plastic surgery 2008;24(2):155–163. DOI: 10.1055/s-2008-1075830. PMID: 18470826.
7. Gousheh J. War injuries of the facial nerve. Plast Surg. V. 2. Hinderer edit; 1992:387–8.
8. Anderson R.G. Facial disorders and surgery (overview). Selected Read Plast Surg 1997;8(20):1–34.
9. Harii K., Ohmori K., Toni S. Free gracilis muscle transplantation with microvascular anastomosis for the treatment of facial paralysis. Plastic and reconstructive surgery 1976;57(2):133–43. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006534-197602000-00001>. PMID: 1250883.
10. Неробеев А.И., Дыдыкин С.С., Омерелли Э.Р. и др. Челюстно-подъязычный нерв как донор для восстановления лицевого нерва. Топографо-анатомическое и клиническое исследование. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2011;3:17–23. [Nerobeev A.I., Dydykin S.S., Omerelli E.R. et al. Mylohyoid nerve as a donor for facial nerve restoration. A topographic-anatomical study. Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive and Esthetic Surgery 2011;3:17–23. (In Russ.)].

Опыт применения аллогенных биоимплантов при резекциях гортани

Е. Н. Новожилова¹, А. П. Федотов¹, И. Ф. Чумаков¹, Л. Т. Волова², О. В. Ольшанская³, Е. Г. Ахтырская¹,
Т. А. Кочеткова¹, А. С. Какорин¹

¹ГАОУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 143423 Московская обл., Красногорский р-н, пос. Истра, 27, корп. 3;

²Самарский банк тканей НИИ экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России; Россия, Самара, ул. Гагарина, 20;

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России,
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Елена Николаевна Новожилова novozhilova@yandex.ru

Введение. Совершенствованию хирургического компонента комбинированного лечения при местно-распространенном раке гортани в настоящее время придается серьезное значение. Большие перспективы при начальных стадиях рака гортани связаны с развитием новых технических возможностей (трансоральные микрохирургия гортани и роботизированная хирургия). Однако в ряде случаев возможность эндоскопического лазерного вмешательства ограничена. Поэтому не теряет своей актуальности техника открытой резекции гортани, являясь порой единственным вариантом радикального органосохранного лечения больного при стадиях заболевания T2–T3. Но при этом существует проблема закрытия дефекта тканей после выполнения обширных резекций гортани.

В статье приводятся данные об использовании биосовместимых материалов, рассматриваются их преимущества и недостатки. **Цель** — представление собственного опыта применения отечественного аллогенного биоимпланта для пластического восстановления просвета гортани после ее резекции.

Материалы и методы. Авторы представляют собственный опыт применения отечественного биоимпланта, изготовленного при участии Самарского банка тканей НИИ экспериментальной медицины и биотехнологий ГОУ ВПО «Самарский государственный университет». Материал был апробирован при выполнении переднебоковой резекции гортани с одномоментной реконструкцией у 5 больных с T2–T3 стадиями рака гортани и у пациента с хондросаркомой.

Заключение. Отечественный биосовместимый имплант показал себя надежным, простым, дешевым и эффективным вариантом пластического материала для восстановления каркаса гортани.

Ключевые слова: рак гортани, резекция гортани, пластика, аллотрансплантат, аутоотрансплантаты, биоматериалы

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-60-64

Experience of using allogenic bioimplants in laryngeal resection

E. N. Novozhilova¹, A. P. Fedotov¹, I. F. Chumakov¹, L. T. Volova², O. V. Olshanskaya³, E. G. Akhtyrskaya¹, T. A. Kochetkova¹, A. S. Kakorin¹

¹Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department; 27–3 Istra,
Krasnogorsk District, Moscow Region 143423, Russia

²Samara Tissue Bank of the Research Institute of Experimental Medicine and Biotechnology of the Samara State Medical University,
Ministry of Health of Russia; 20 Gagarin St., Samara, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8–2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Introduction. Currently, a great importance is being attached to improvement of the surgical component of combination treatment of locally advanced laryngeal cancer. New technological capabilities (transoral microsurgery of the larynx and robotic surgery) offer great opportunities for early cancer stages. However, in some cases capabilities of endoscopic laser intervention are limited. Therefore, open laryngeal resection is still relevant as it serves as the only type of radical organ preservation treatment for stages T2–T3. But major laryngeal resection is associated with a problem of tissue defect closure.

The article describes data on the use of biocompatible materials, their advantages and disadvantages.

The study objective is to present experience of using a Russian allogenic bioimplant for plastic reconstruction of the opening of the larynx after laryngeal resection.

Materials and methods. The authors present their experience of using a Russian bioimplant produced in collaboration with the Samara Tissue Bank of the Research Institute of Experimental Medicine and Biotechnology of the Samara State Medical University. The material was tested in anterolateral laryngeal resection with simultaneous reconstruction in 5 patients with stages T2–T3 laryngeal cancer and in a patient with chondrosarcoma.

Conclusion. The Russian biocompatible implant served as a reliable, simple, cheap, and effective variant of plastic material for reconstruction of the larynx.

Key words: laryngeal cancer, laryngeal resection, plastic surgery, allotransplant, autotransplants, biomaterials

Введение

Рак гортани занимает лидирующее положение в структуре злокачественных новообразований головы и шеи. Несмотря на улучшение отоларингологической помощи, введение эндоскопии в практику в общеклинической сети, значительное число больных поступают на лечение с III и IV стадиями процесса, а число диагностических ошибок достигает 40–50 % [1–7].

По данным М.Р. Мухамедова и соавт. [6], после установления диагноза из общего числа больных раком гортани, поступающих в специализированные лечебные учреждения, лучевую терапию по радикальной программе проходят 50 % пациентов, комбинированное лечение получают лишь 25 % больных, только хирургическое – 15 %, паллиативную помощь – остальные 10 % [5–7, 8].

На хирургическом этапе в большинстве случаев гортань удаляют полностью. Соотношение случаев удаления гортани и общего числа органосохраняющих операций в России в 2013 г. составило примерно 4 : 1. После удаления гортани к прежней работе возвращаются только 18–20 % больных. Поэтому ларингэктомия в настоящее время не может рассматриваться как первоначальный и основной вид лечения рака гортани [2, 5, 6].

Совершенствованию хирургического компонента комбинированного лечения при местно-распространенном раке гортани в настоящее время придается большое значение. Разрабатываются варианты функционально-щадящих операций на гортани и новые варианты реконструкции органа. Большие перспективы в лечении начальных стадий рака гортани связаны с развитием новых технических возможностей (таких как трансоральные микрохирургия гортани и роботизированная хирургия) на основе прямой опорной ларингоскопии. Однако в ряде случаев возможность лазерного вмешательства ограничена. Это связано и со стадией процесса, и с анатомическими особенностями больного (толстая короткая шея, тризм, дегенеративные процессы в позвоночнике), и с локализацией опухоли (передняя комиссура, подскладочный отдел) [9–12].

Поэтому в ряде случаев (при T2 и T3) именно открытые (классические) резекции гортани являются единственным вариантом радикального органосохранного лечения и дают возможность адекватного удаления опухоли и восстановления функции органа [10, 11].

Задачами реконструктивных операций на гортани после ее резекции являются: восстановление непрерывности воздухоносных путей, обеспечение адекватного дыхания, голосовой и разделительной функций.

К сожалению, после расширенных резекций гортани, по данным ряда авторов, не удается реабилитировать 22–57 % больных [2, 6, 13]. Это связано с невозможностью создания адекватного просвета органа

для дыхания и с развитием хондроперихондрита, рубцовых стенозов. Необходимо учитывать и ряд отрицательных факторов, сказывающихся на результатах реконструкции, связанных с предшествующим лучевым лечением у онкологических больных [2, 3, 10, 11].

В последние годы разработаны и используются методы восстановления просвета гортани с применением эндопротезов различных модификаций, ауто- и гомотрансплантаты (хрящи, мышцы, кожа, слизистые), биосовместимые полимеры, импланты из пористого никелида титана [2, 3, 5, 6].

При применении аутоотрансплантатов главным их достоинством являются высокая биосовместимость и экономическая выгода. Однако не всегда удается моделировать аутоотрансплантат по форме дефекта; а отсутствие слизистой оболочки отрицательно сказывается на заживлении [5].

Из аллотрансплантатов пользуется широкой известностью и неплохо зарекомендовал себя никелид титана. К плюсам его использования относятся биологическая и биохимическая инертность, пористость, возможность придать пластинке форму, подходящую под размер дефекта, и сформировать каркас органа. Но к минусам никелида титана относятся дороговизна материала, отсутствие адекватной выстилки, хрупкость при придании формы [6, 9]. С учетом этого вопросы реконструкции гортани сохраняют свою актуальность и в настоящее время.

С развитием науки материалы и методики постоянно обновляются и совершенствуются. Так, в ГАУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» при резекциях гортани был апробирован аллогенный биоимплант, изготовленный при участии центральной научно-исследовательской лаборатории Самарского банка тканей НИИ экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (рис. 1). Он показал себя как надежный, простой, дешевый и эффективный вариант пластического материала. Поэтому мы представляем наш, пока еще небольшой, опыт его применения.

В Самарском банке тканей применяется оригинальный алгоритм изготовления препаратов из тканей человека, одобренный Минздравом России (ТУ-9398-001-01963143-2004, рег. удостовер. ФС01032004/1567–05 от 29 апреля 2005 г.). Биоимпланты, получаемые по этой технологии, состоят только из тканей человеческого организма и не содержат внесенных извне химических веществ. Забор донорского материала проводится в соответствии с законом РФ «О трансплантации органов и тканей» № 4181-1 от 22.11.1992 г.

Препараты доноров после специальной ультразвуковой обработки становятся свободными (интактными) от элементов костного мозга и жира. Далее прово-

дят первичную стерилизацию материала, вирусную инактивацию. После первичной обработки ткани лиофилизируют, а затем герметично упакованный материал стерилизуют радиационным способом. Кроме того, использование низкочастотного ультразвука позволяет при необходимости создать лекарственное напыление на биоимплантах из тканей человека с учетом особенности микрофлоры реципиента (например, антибиотиками). Костнопластический материал может применяться в виде крошки, цилиндров, блоков, пластинок (рис. 2) в зависимости от клинической ситуации. В настоящее время он с успехом применяется в стоматологии, травматологии, офтальмологии у лиц различных возрастных групп.

Именно поэтому мы и решили апробировать этот материал в клинике опухолей головы и шеи, в частности для пластического восстановления просвета гортани после ее резекции.

Материалы и методы

Нами оперировано 5 больных раком гортани Т2–Т3 стадии и 1 пациент с хондросаркомой. Всем больным выполнялись передне-боковые резекции гортани с одномоментной реконструкцией. В плане комбинированного лечения (с предоперационной лучевой терапией, суммарная очаговая доза (СОД) 40 Гр) данные операции выполнены 3 больным (при Т2 – 2 больным, при Т3 – 1 больной), еще 2 больным с рецидивами рака гортани после радикального курса лучевой терапии (гТ2) и 1 пациенту с хондросаркомой гортани.



Рис. 1. Биоимпланты костные аллогенные, обработанные механически и ультразвуком, лиофилизованные, стерильные (Самарский банк тканей): а – в виде пористой кортикальной пластинки толщиной 5 мм, б – в виде гибкой пористой ткани толщиной 2 мм
Fig. 1. Allogenic bioimplants, processed mechanically and by ultrasound, lyophilized, sterile (Samara Tissue Bank): a – in the form of a porous cortical plate, 5 mm thick, b – in the form of flexible porous tissue, 2 mm thick



Рис. 2. Биоимплант в виде кортикальной пластинки (с возможностью изгиба и моделирования в зависимости от закрываемого дефекта)
Fig. 2. Bioimplant in the form of a cortical plate (bendable, can be modeled depending on the defect)

При выполненных операциях удалялся фрагмент пластинки щитовидного хряща, голосовая и вестибулярная складка на стороне поражения, а также передняя комиссура с передними отделами голосовой и вестибулярной складок на противоположной стороне. Затем с целью моделирования и восстановления каркаса гортани мы использовали аллогенный биоимплант в виде пластин, которым при смачивании можно придать нужную форму и изогнуть их под необходимым углом. Имплант легко подшивается к окружающим тканям, а затем укрывается надхрящницей.

Благодаря высокой биосовместимости импланта, сходству по механическим свойствам с биологическими тканями его прорастание и интеграция с окружающими тканями проходило быстро. Мы не наблюдали осложнений, связанных с воспалениями (хондропериостит, рубцовые стенозы) как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки.

Представляем одно из клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение

Больной В., 61 года, поступил в клинику МГОО № 62 с жалобами на охриплость. При обследовании выявлена опухоль гортани, верифицирован плоскоклеточный ороговевающий рак. При осмотре и фиброларингоскопии: экзофитная опухоль с инфильтративным компонентом занимает левую голосовую складку и гортанный желудочек, распространяясь на подсвязочное пространство. Левая половина гортани при фонации ограниченно подвижна.

С 24.11.2016 г. по 28.12.2016 г. проводилось химиолучевое лечение в Московской городской онкологической больнице № 62. СОД на гортань и шейные лимфоузлы составила 40 Гр. При контрольном осмотре отмечено уменьшение опухоли не более чем на 20 %. С учетом радиорезистентности опухоли принято решение о хирургическом лечении.



Рис. 3. Опухоль гортани при интраоперационной ревизии
Fig. 3. Laryngeal tumor during intraoperative revision



Рис. 4. Моделирование аллогенного имплантата в области дефекта
Fig. 4. Allogeneic implant modeling in the area of the defect

19.01.2017 г. проведена резекция гортани с реконструкцией, использован аллогенный имплант.

При интраоперационной ревизии в области левой голосовой складки и гортанного желудочка выявлено плоское образование с эрозивной поверхностью до $2,5 \times 1,3 \times 1$ см с умеренной подлежащей инфильтрацией (рис. 3).



Рис. 5. Соединение материала импланта с окружающими тканями узловыми швами
Fig. 5. Connecting the implant material with surrounding tissue by interrupted suture

Выполнена резекция гортани с удалением левой пластинки щитовидного хряща, голосовой складки, желудочка и вестибулярной складки на стороне поражения, а также передней комиссуры с передними отделами правой голосовой складки. При этом была максимально сохранена надхрящница. На область дефекта уложен аллогенный биоимплант, которому придана соответствующая форма (рис. 4). Материал был подшит к окружающим тканям узловыми швами (рис. 5).

В просвет гортани введен стент из «пальца-обтуратора», которой был удален на 5-е сутки. Рана зажила первичным натяжением. Больной был деканюлирован через месяц после операции, и по настоящее время рецидива заболевания у него не наблюдается.

Заключение

В арсенале хирургов появился отечественный аллогенный биоимплант, который отличается высокой биосовместимостью и позволяет проводить реконструкцию значительных по объему фрагментов гортани. Данная методика отличается доступностью, повторяемостью и невысокими расходами на лечение. Кроме того, в перспективе возможно использование данного материала при других операциях в клинике опухолей головы и шеи (резекции челюсти, пластики дефекта тканей черепа).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдова И.И. Отдаленные результаты полимерного эндопротезирования при резекции гортани. Дис.... канд. мед. наук. М. 2011. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/otdalennyye-rezultaty-polimernogo-endoprotezirovaniya-pri-rezeksii-gortani>. [Davydova I.I. Long-term results

- of polymer endoprosthesis in laryngeal resection. Ph. D. dissertation. Moscow, 2011. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/otdalennyye-rezultaty-polimernogo-endoprotezirovaniya-pri-rezeksii-gortani>. (In Russ.).
2. Кожанов А.Л. Современные аспекты диагностики и лечения рака гортани.

Head and Neck & Russuan Journal. Голова и шея 2016;4:43–6.

[Kozhanov A.L. Modern aspects of laryngeal cancer diagnosis and treatment. Golova i sheya = Head & Neck. Russian Journal 2016;4:43–6. (In Russ.).]

3. Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Сорокин В.Н. и др. Экономные

- операции при раке гортани. Вестник отоларингологии 2008;2:50–2.
- [Kozhanov L.G., Sdvizhkov A.M., Sorokin V.N. et al. Economic surgeries for laryngeal cancer. Vestnik otolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology 2008;2:50–2. (In Russ.)].
4. Кожанов Л.Г. Хирургические аспекты лечения и реабилитации больных распространенным раком гортани с применением эндопротезов. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. [Kozhanov L.G. Surgical aspects of treatment and rehabilitation of patients with advanced laryngeal cancer using endoprotheses. Ph. D. dissertation. Moscow, 1996. (In Russ.)].
5. Патент № 2528660 РФ, МПК А61В17/00. Способ пластики гортани и трахеи. А.Л. Клочихин, А.Л. Чистяков, М.А. Клочихин, В.В. Бырихина. № 2013104799/14; заяв. 05.02.2013, опубл. 20.09.2014. Бюл. № 25. Доступно по: http://www.freepatent.ru/images/img_patents/2/2528/2528660/patent-2528660.pdf. [Patent No. 2528660 RF, MPK A61B17/00. Method for larynx and trachea plasty. A.L. Klochikhin, A.L. Chistyakov, M.A. Klochikhin, V.V. Byrikhina. No. 2013104799/14; application of 05.02.2013, publication of 20.09.2014. Bulletin No. 25. Available at: http://www.freepatent.ru/images/img_patents/2/2528/2528660/patent-2528660.pdf. (In Russ.)].
6. Мухамедов М.Р., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л. и др. Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации больных раком гортани. Российская отоларингология 2012;3:78–84. [Mukhamedov M.R., Cheremisina O.V., Choyazonov E.L. et al. Modern view of combination approach to diagnosis, treatment, and rehabilitation of patients with laryngeal cancer. Rossiyskaya otolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2012;3:78–84. (In Russ.)].
7. Пачес А.И., Ольшанский В.О., Любаев В.Л. и др. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. М.: Медицина, 1988. [Paches A.I., Olshanskiy V.O., Lubaev V.L. et al. Malignant tumors of the oral cavity, pharynx, and larynx. Moscow: Meditsina, 1988. (In Russ.)].
8. Ольшанский В.О., Битюцкий П.Г. Ошибки в диагностике и лечении рака гортани. В кн.: Ошибки в клинической онкологии: Руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М.: Медицина, 2001. С. 226–240. Olshanskiy V.O., Bitutskiy P.G. Errors in diagnosis and treatment of laryngeal cancer. In: Errors in clinical oncology: Guidelines for doctors. Eds.: V.I. Chissov, A.Kh. Trakhtenberg. Moscow: Meditsina, 2001. P. 226–240. (In Russ.)].
9. Имплантаты с памятью формы в онкологии. Т. 13. Под ред. В.Э. Гюнтера. Томск: МИЦ, 2013. [Implants with shape memory in oncology. V. 13. Ed.: V.E. Gunter. Tomsk: MIC, 2013. (In Russ.)].
10. Гладышев А.А. Метод комбинированного видеоэндоларингеального лечения больных ранним раком и папилломатозом гортани. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/metod-kombinirovannogo-videoendolaringealnogo-lecheniya-bolnyh-rannim-rakom-i-papillomatozom-gortani>. [Gladyshev A.A. Method of combination videoendolaryngeal treatment of patients with early stage cancer and papillomatosis of the larynx. Ph. D. dissertation. Moscow, 2010. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/metod-kombinirovannogo-videoendolaringealnogo-lecheniya-bolnyh-rannim-rakom-i-papillomatozom-gortani>. (In Russ.)].
11. Новожилова Е.Н., Федотов А.П., Чумаков И.Ф. и др. Опыт использования роботизированного CO₂-лазера Lumenis при операциях на гортани трансоральным доступом. Head and Neck & Russian Journal. Голова и шея 2015;1:42–8. [Novozhilova E.N., Fedotov A.P., Chumakov I.F. et al. Experience of using robotic Lumenis CO₂ laser in transoral laryngeal surgery. Golova i sheya = Head & Neck. Russian Journal 2015;1:42–8. (In Russ.)].
12. Peretti G., Nicolai P., Piazza C. et al. Oncological results of endoscopic resections of Tis and T1 glottic carcinomas by carbon dioxide laser. Ann Otolaryngol Laryngol 2011;110 (9):820–6. DOI: 10.1177/000348940111000904. PMID: 11558757.
13. Tomas J., Kasperbauer J. Voice rehabilitation after near-total Laryngectomy. Otolaryngol Clin Oncol North Am 2004;37(3): 655–70. DOI: 10.1016/j. otc. 2004.01.008. PMID: 15163608.

Ранняя ускоренная (fast track) послеоперационная реабилитация при вмешательствах на щитовидной железе

В.К. Лядов^{1,3}, Д.Р. Пашаева¹, М.В. Неклюдова²

¹Клиническая больница № 1 ЗАО «Группа компаний «Медси»; Россия, 143400 Московская область, Красногорский район, п. Отрадное, Пятницкое шоссе, 6-й км;

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3;

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

Контакты: Джамиля Расим кызы Пашаева pashayeva.jamilia@gmail.com

Введение. Операции на щитовидной железе — одни из наиболее распространенных среди хирургических вмешательств. Длительность пребывания пациентов в стационаре зависит от риска развития послеоперационных осложнений, к которым прежде всего относят транзиторную или перманентную гипокальциемию, парез возвратного гортанного нерва, кровотечения.

Цель — представление результатов непосредственного применения протокола ускоренного выздоровления после операций на щитовидной железе, разработанного в отделении хирургической онкологии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.

Материалы и методы. В нашем исследовании проанализированы результаты лечения 162 пациентов, прооперированных с января 2014 г. по январь 2016 г. включительно. У 22 (13,5 %) пациентов операция выполнена эндоскопическим способом по методике билатерального подмышечно-грудного доступа (Bilateral Axillo-Breast Approach, BABA).

Результаты. Летальных исходов не было. У 2 пациентов возникли интраоперационные осложнения: в 1-м случае был пересечен с одной стороны возвратный гортанный нерв у пациента с гигантским (более 15 см) многоузловым загрудинным зобом, во 2-м случае у пациентки в ходе эндоскопического вмешательства отмечено повреждение перстневидного хряща гармоническим скальпелем. Средняя продолжительность операции в исследуемой группе составила $69,5 \pm 15,7$ мин. Послеоперационные осложнения отмечены у 5 (3 %) пациентов: у 1 — подкожная эмфизема после эндоскопической операции, у 2 — ларингоспазм, еще у 2 — транзиторная гипокальциемия. Средняя продолжительность госпитализации составила $2,1 \pm 0,5$ сут.

Выводы. На основании данных анализа литературы и собственных результатов исследования можем заключить, что использование протоколов ускоренного выздоровления в хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы безопасно, сопровождается низким числом осложнений и способствует более ранней выписке пациентов из стационара.

Ключевые слова: заболевания щитовидной железы, операции на щитовидной железе, ускоренная реабилитация, fast track, ранняя реабилитация, протокол ускоренного выздоровления

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-65-69

Fast track rehabilitation in thyroid interventions

V.K. Lyadov^{1,3}, D.R. Pashaeva¹, M.V. Nekludova²

¹Clinical Hospital No. 1 of the Medsi Group; 6th km Pyatnitsky Highway, Otradnoe, Krasnogorsk District, Moscow Region 143400, Russia;

²Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia; 2 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1—1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Introduction. Thyroid surgeries are one of the most common surgical interventions. Duration of hospital stay depends on the risk of postoperative complications, primarily, transient or permanent hypocalcemia, recurrent laryngeal nerve paralysis, bleeding.

Objective: presentation of first-hand results of using a protocol of enhanced recovery after thyroid surgery by us.

Materials and Methods. In the study, results of treatment of 162 patients who underwent surgery in the period from January 2014 to January 2016 are analyzed. In 22 (13.5 %) patients the surgery was performed endoscopically using bilateral axillo-breast approach (BABA).

Results. No deaths were registered. In 2 patients, intraoperative complications were observed: In one case the recurrent laryngeal nerve was transected in a patient with retrosternal giant (larger than 15 cm) nodular goiter; in the 2nd case, the cricoid cartilage of a female patient was damaged by a harmonic scalpel during endoscopic intervention. Mean surgery duration in the studied group was 69.5 ± 15.7 min. Postoperative complications were observed in 5 (3 %) patients: In 1 it was subcutaneous emphysema after endoscopic surgery, in 2 patients — laryngospasm, in another two — transient hypocalcemia. Mean duration of hospital stay was 2.1 ± 0.5 days.

Conclusions. Based on literature data analysis and results of our study, we can conclude that the use of enhanced recovery protocols after thyroid surgeries is safe with low rate of complications and earlier hospital discharge.

Key words: thyroid disorders, thyroid surgery, fast track rehabilitation, early rehabilitation, enhanced recovery protocol

Введение

Встречаемость рака щитовидной железы в России составляет 6,9 % от общего числа впервые выявленных онкологических заболеваний [1].

Операции на щитовидной железе являются одними из наиболее распространенных хирургических вмешательств. Длительность пребывания пациентов в стационаре зависит от риска развития послеоперационных осложнений, к которым в первую очередь относят транзиторную или перманентную гипопаратиремию, парез возвратного гортанного нерва, кровотечения.

По данным И.В. Слепцова [2], гипопаратиреоз в раннем послеоперационном периоде отмечается у 2–4 % пациентов. Реже встречается транзиторный и постоянный парез возвратного гортанного нерва: 1 и 0,2–0,3 % операций соответственно. Вероятность возникновения кровотечения после операции невелика (менее 0,2 %). Согласно публикации R. Venkat и соавт. [3], частота развития транзиторной и перманентной гипопаратиремии может достигать соответственно 33,3 и 4,5 %, транзиторный парез и паралич возвратного гортанного нерва – 25,2 и 2,1 %, встречаемость послеоперационных гематом и кровотечений – 3,1 %. Средняя продолжительность госпитализации после операций на щитовидной железе составляет обычно 5–6 сут.

Применение стандартизированных протоколов раннего восстановления пациентов в периоперационный период (fast track; Enhanced recovery after surgery, ERAS и др.) позволяет значительно уменьшить число осложнений и, соответственно, продолжительность стационарного лечения пациентов в колоректальной, торакоабдоминальной, сердечно-сосудистой хирургии. Аналогичные подходы разрабатываются и в хирургии щитовидной железы [4–8].

В данной статье приводятся результаты непосредственного применения протокола ускоренного выздоровления после операций на щитовидной железе, разработанного нами.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы результаты лечения 162 пациентов (средний возраст – $51,9 \pm 14$ лет), прооперированных нами с января 2014 г. по январь 2016 г. включительно (табл. 1). У 22 (13,5 %) пациентов операция выполнена эндоскопически через билатеральный подмышечно-грудной доступ (методика Bilateral Axillo-Brest Approach, BABA) [9–13].

Протокол ускоренной реабилитации после операций на щитовидной железе. Всем пациентам проводится

врачебный амбулаторный осмотр с оценкой степени компенсации сопутствующих заболеваний и их кор-

Таблица 1. Клинико-эпидемиологические характеристики исследуемой группы пациентов, N = 162

Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of the studied patient group, N = 162

Характеристики и показатели Characteristics	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: Sex:	
мужчины men	21 (13)
женщины women	141 (87)
Диагноз (патоморфологический): Diagnosis (pathomorphological):	
папиллярный рак papillary cancer	57 (35)
фолликулярный рак follicular cancer	8 (5)
медуллярный рак medullary cancer	2 (1)
фолликулярная аденома follicular adenoma	39 (24)
узловой зоб nodular goiter	26 (16)
тиреотоксический зоб thyrotoxic goiter	6 (4)
аутоиммунный тиреоидит autoimmune thyroiditis	24 (15)
Размеры образования, см: Tumor dimensions, cm:	
менее 1 less than 1	41 (25)
1–3 1–3	68 (42)
более 3 more than 3	53 (33)
Вид операции: Type of surgery:	
гемитиреоидэктомия hemithyroidectomy	55 (34 %)
тиреоидэктомия thyroidectomy	36 (22 %)
– ” – с центральной шейной лимфаденэктомией same with neck lymph node dissection	67 (42 %)
– ” – с латеральной шейной лимфаденэктомией same with lateral neck lymph node dissection	4 (3 %)

рекция, ультразвуковое исследование щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов, пункция образования щитовидной железы с гистологическим или цитологическим исследованием. Пациентов детально информируют о характере операции и течении периода восстановления. Они получают инструкции о прекращении употребления пищи не менее чем за 6 ч и жидкости не менее чем за 2 ч до операции. Подготовка кишечника и премедикация не назначаются. Пациентам с тиреотоксическим зобом по показаниям проводится предоперационная гормонотерапия глюкокортикоидными.

Пациенты госпитализируются в день операции. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений им вводятся непрямые антикоагулянты в профилактической дозе. Наличие компрессионного трикотажа на обеих нижних конечностях обязательно. В целях профилактики инфекционных осложнений перед началом операции однократно вводится цефалоспорины 2-го поколения (внутривенно). Проводится местная инфильтрационная анестезия зоны разреза кожи 0,5 % р-м бупивакаина.

После рассечения белой линии стремимся не пересекать претрахеальные мышцы. Мобилизация щитовидной железы, возвратных гортанных нервов, парашитовидных желез проводится с помощью ультразвукового гармонического скальпеля Harmonic Focus (Ethicon Endo-Surgery, США). Верхние щитовидные сосуды у большинства пациентов дополнительно клипированы. Дренажи устанавливаются только у пациентов с очень большим объемом удаленной железы и после латеральной шейной лимфодиссекции. При необходимости в ложе удаленной доли или железы устанавливается гемостатический материал на основе целлюлозы. Швы на кожу накладываются косметические, чаще используются рассасывающийся материал (полиглукон, 4–0).

Экстубация выполняется в операционной, после чего пациенты переводятся в палату пробуждения либо в профильное отделение.

Послеоперационный период. Все пациенты находятся под наблюдением дежурной хирургической бригады. Обычная диета разрешается через 2 ч после операции. Проведение эластической компрессии нижних конечностей обязательно. Обезболивание достигается пероральным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: нимесулида (100 мг 3 раза в день) и кетопрофена (100 мг 3 раза в день). Противоотечная терапия рассчитывается на массу пациента, средняя доза дексаметазона — 4 мг внутривенно 2 раза в день. Препараты кальция пациенты получают с первого дня после операции: раствор кальция глюконата (20,0 мл внутривенно), пероральные препараты кальция по 1–2 таблетки 2–3 раза в день. Проводится профилактическая антисекреторная терапия (омепразол 20 мг на ночь). За-

местительную терапию при тиреоидэктомии пациенты всегда получают с 1-х суток, при гемитиреоидэктомии ее не назначают. После эндоскопических вмешательств требуется эластическая компрессия грудной стенки в зоне оперативного доступа.

Критериями выписки считаются отсутствие гипокальциемии и выраженного отека мягких тканей шеи, достаточность пероральных нестероидных противовоспалительных средств для адекватного обезболивания, обычная физическая активность, отсутствие лихорадки, а также согласие пациента.

При выписке все пациенты обеспечиваются подробным информационным листом с рекомендациями, в котором имеются контактные телефоны для консультации при появлении жалоб. Пациентам рекомендуют обратиться по телефону или лично, если у них возник какой-либо из следующих симптомов: затруднение дыхания или глотания, чувство кома в горле, онемения или судороги в кистях и стопах, лихорадка, покраснение кожи вокруг раны или отделяемое из раны.

Каждый пациент должен прибыть на контрольный осмотр на 7-е сутки, затем на 14-е сутки для получения результата гистологического заключения. Контрольный амбулаторный осмотр проводится через 1,5 мес после операции с учетом результатов контрольных анализов крови на уровень тиреотропного гормона, свободных гормонов трийодтиронина и тироксина, ионизированного кальция.

Результаты

Летальных исходов не было. Интраоперационные осложнения возникли у 2 пациентов. В случае с гигантским (более 15 см) многоузловым загрудинным зобом был пересечен с одной стороны возвратный гортанный нерв. Выполнена микрохирургическая реконструкция нерва, дефицита его функции после операции не отмечено. Во 2-м случае в ходе эндоскопической операции отмечено повреждение перстневидного хряща гармоническим скальпелем, которое потребовало эндоскопической пластики дефекта мышц и активного дренирования зоны операции в течение 7 суток.

Средняя продолжительность операции в исследуемой группе составила $69,5 \pm 15,7$ мин.

Послеоперационные осложнения отмечены у 5 (3 %) пациентов: у 1 — подкожная эмфизема после эндоскопической операции, у 2 — ларингоспазм, и еще у 2 — транзиторная гипокальциемия. Одна пациентка 74 лет была госпитализирована в районную больницу на 5-е сутки после операции с клиникой гипокальциемии (вероятно, рекомендованной дозировки препаратов кальция оказалось недостаточно). Еще одна пациентка с клиникой гипокальциемии была повторно госпитализирована к нам на 3-и сутки после операции (через день после выписки). Причиной развития гипокальциемии стал отказ больной принимать рекомен-

дованные препараты кальция амбулаторно. Следует отметить, что на момент выписки уровень ионизированного кальция в крови у этих пациенток соответствовал критериям выписки.

Средняя продолжительность госпитализации составила $2,1 \pm 0,5$ сут.

Обсуждение

Ведение пациентов во всех областях современной хирургии основано на применении стандартизированных алгоритмов, охватывающих пред-, интра- и послеоперационный периоды и позволяющих значительно уменьшить число осложнений и продолжительность пребывания пациентов в стационаре [11]. Основными компонентами подобных стандартизированных протоколов ускоренного выздоровления после операции являются ранняя активизация пациентов на фоне эффективного комплексного обезболивания, а также применение наименее травматичных технологий выполнения той или иной операции [12–14].

Использование в хирургии щитовидной железы современных технологий (гармонический скальпель), эндоскопической техники, гемостатических материалов, косметического шва снижает риск развития осложнений, повышает безопасность вмешательства, позволяя уменьшить длительность госпитализации.

В мировой литературе имеются исследования, посвященные внедрению в практику операций на щитовидной железе в условиях стационара одного дня и даже дневного стационара (табл. 2).

М. Belitova и соавт. [14] определили критерии отбора пациентов для однодневной хирургии щитовидной железы, а именно: отсутствие в анамнезе операций на щитовидной железе, наличие доброкачественных или злокачественных заболеваний щитовидной желе-

зы, возраст старше 18 лет, письменное информированное согласие пациента, эутиреоидное состояние. Компенсированные сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и легочные заболевания не были противопоказанием для однодневной хирургии. Критерием исключения являлся отказ пациента от операции.

М. Testini и соавт. [15] показали, что количество осложнений у пациентов, оперированных в условиях стационара 1 дня, и при стандартной тиреоидэктомии сопоставимы. Средняя продолжительность госпитализации в основной группе ($n = 40$) составила около 21 ч, в контрольной группе – 60 ч. Транзиторный гипопаратиреоз наблюдался в 3 (7,5 %) случаях против 5 (7,1 %) во 2-й группе. Повреждений возвратного гортанного нерва, а также кровотечений в обеих группах не отмечено.

В исследование G. Materazzi и соавт. [16] был включен 1571 пациент, оперированный в условиях стационара 1 дня. У 112 (7,1 %) пациентов отмечена проходящая гипокальциемия, у 3 (0,2 %) – перманентный гипотиреоз. Односторонний временный парез возвратного гортанного нерва наблюдался в 10 (0,6 %) случаях, паралич – в 4 (0,25 %). Кровотечения, требующие повторного вмешательства, отмечены у 10 пациентов (0,6 %), раневые осложнения – у 5 (0,32 %). В одном случае произошло интраоперационное повреждение гортани.

Ж. Gatěk и соавт. [17] сравнили данные литературы с результатами 1943 операций на щитовидной железе, проведенных в стационаре 1 дня. Было показано, что односторонний паралич возвратного гортанного нерва возник у 15 пациентов (0,77 %), послеоперационная гематома, потребовавшая ревизии, развилась у 22 пациентов (1,1 %), летальные исходы отмечены у 2 паци-

Таблица 2. Характеристика опубликованных исследований

Table 2. Characteristics of the published studies

Публикации Articles	Число пациентов Number of patients	Медиана послеопера- ционного дня Median postoperative day	Частота, % Rate, %		
			послеоперационных осложнений postoperative complications	повторных госпитализаций repeat hospitalization	послеопера- ционной летальности postoperative deaths
Testini M. и соавт., 2002 [15], Италия Testini M. et al., 2002 [15], Italy	40	21 ч 21 h	7,5	0	0
Materazzi G. и соавт., 2007 [16], Италия Materazzi G. et al., 2007 [16], Italy	1571	—	9,2	0,2	0
Gatěk J. и соавт., 2014 [17], Бразилия Gatěk J. et al., 2014 [17], Brazil	1943	—	0,77	0	2

ентов пожилого возраста с серьезными сопутствующими заболеваниями.

Таким образом, в результате совершенствования технологий выполнения операций на щитовидной железе и применения методик раннего восстановления пациентов в мире все большее распространение получает хирургия щитовидной железы в условиях стационара 1 дня или дневного стационара.

Выводы

Ускоренная послеоперационная реабилитация и концепция fast track, как следует из анализа публикаций, введенного нами, уже перестала рассматриваться как экспериментальное направление. Наш собственный опыт также свидетельствует о безопасности применения стандартизированных протоколов ускоренного выздоровления пациентов после операций на щитовидной железе.

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

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Москва. Издательская группа РОНЦ, 2014. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and the CIS countries in 2012. Moscow: Izdatelskaya gruppa RONS, 2014. (In Russ.)].
2. Слепцов И.В. Операции на щитовидной железе: Пособие для пациентов. М.: Элит, 2015. ISBN 978-5-902406-83-9. [Sleptsov I.V. Thyroid surgeries. Guidelines for patients. Moscow: Elit, 2015. (In Russ.)].
3. Venkat R., Guerrero M.A. Recent advances in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer: a comprehensive review. *Scientific World Journal* 2013;2013:25136. DOI:10.1155/2013/425136. PMID: 23365543.
4. Pande R.U., Nader N.D., Donias H.W. et al. REVIEW: Fast-tracking cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. 2003;6(4):244–8. PMID: 12928208.
5. Preventza O., Hui H.Z., Hramiec J. Fast track video-assisted thoracic surgery. *Am Surg*. 2002 Mar; 68(3): 309–11. PMID: 11893111.
6. Лядов К.В., Кочатков А.В., Лядов В.К. Концепция ускоренной послеоперационной реабилитации в лечении опухолевых заболеваний ободочной кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2015;6:84–90. [Lyadov K.V., Kochatkov A.V., Lyadov V.K. Concept of accelerated postoperative rehabilitation in treatment of colic tumors. *Khirurgiya. Zhurnal imeni Pirogova = Surgery. Pirogov Journal* 2015;(6):84–8. (In Russ.)]
7. Chai Y.J., Lee K.E., Youn Y.K. Can robotic thyroidectomy be performed safely in thyroid carcinoma patients? *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29:226–32. DOI: 10.3803/EnM. 2014.29.3.226. PMID: 25309779.
8. Коваленко З.А., Лядов В.К., Егиев В.Н. и др. Ускоренное восстановление больных после резекции поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2014;10:127–32. [Kovalenko Z.A., Lyadov V.K., Egiev V.N. et al. Accelerated rehabilitation of patients after pancreatic resection. *Khirurgiya. Zhurnal imeni Pirogova = Surgery. Pirogov Journal* 2014;10:127–32. (In Russ.)].
9. Miccoli P., Elisei R., Materazzi G. et al. Minimally Invasive Video Assisted Thyroidectomy for Papillary Carcinoma: a prospective study about its completeness. *Surgery* 2002;132:1070–4. DOI: 10.1067/msy.2002.128694. PMID: 12490857.
10. Gao L., Xie L., Li H. et al. [Using ultrasonically activated scalpels as major instrument for vessel dividing and bleeding control in minimally invasive video-assisted thyroidectomy]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2003;41(10):733–7. PMID: 14766043.
11. Lee K.E., Koo do H., Kim S.J. et al. Outcomes of 109 patients with papillary thyroid carcinoma who underwent robotic total thyroidectomy with central node dissection via the bilateral axillo-breast approach. *Surgery* 2010;148(6):1207–11. DOI: 10.1016/j.surg.2010.09.018. PMID: 21134553.
12. Lee K.E., Rao J., Youn Y.K. Endoscopic thyroidectomy with the da Vinci robot system using the bilateral axillary breast approach (BABA) technique: our initial experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009;19(3):e71–5. DOI: 10.1097/sle.0b013e3181a4ccae. PMID: 19542833.
13. Лядов В.К., Неклюдова М.В., Пашаева Д.Р. Опыт эндоскопических трансаксиллярных вмешательств на щитовидной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2016;11:4–7. [Lyadov V.K., Nekludova M.V., Pashaeva D.R. Experience of transaxillary endoscopic thyroid surgery. *Khirurgiya. Zhurnal imeni Pirogova = Surgery. Pirogov Journal* 2016;11:4–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia2016114–7.
14. Belitova M., Pandev R., Karadimov D. General or local anaesthesia in one-day thyroid surgery-does it matter? *Balkan Med J* 2012;29(2):124–8. DOI: 10.5152/balkanmedj. 2012.006. PMID: 25206980.
15. Testini M., Nacchiero M., Miniello S. et al. One-day vs standard thyroidectomy. A perspective study of feasibility. *Minerva Endocrinol* 2002;27(3):225–9. PMID: 12091797.
16. Materazzi G., Dionigi G., Berti P. et al. One-day thyroid surgery: retrospective analysis of safety and patient satisfaction on a consecutive series of 1,571 cases over a three-year period. *Eur Surg Res* 2007;39(3):182–8. DOI: 10.1159/000100904. PMID: 17363846.
17. Gatěk J., Dudešek B., Duben J. [Is thyroid and parathyroid surgery safe? Is it suitable for one-day surgery?]. [Article in Czech] *Rozhl Chir* 2014;93(1):21–7. PMID: 24611497.

Артериальная гипертензия на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами ангиогенеза: серьезное препятствие или управляемая реакция?

Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Елена Курбановна Шаварова alisheva@rambler.ru

Ингибиторы ангиогенеза относятся к препаратам, для которых артериальная гипертензия (АГ) является класс-эффектом, возникающим с частотой до 73 % у пролеченных больных. Блокада фактора роста эндотелия сосудов или его рецепторов сопровождается угнетением синтеза оксида азота, что считается основным патогенетическим механизмом развития АГ. Терапия ингибиторами ангиогенеза будет максимально безопасной, если пациент до начала лечения пройдет обследование в минимальном объеме, позволяющее выявить высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск. Оценка риска нужна не для отказа от эффективной терапии ингибиторами ангиогенеза, а для обеспечения системного подхода к уменьшению вероятности развития кардиотоксических реакций. АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза характеризуется быстрым подъемом артериального давления после 1-го введения таргетного препарата. Показатели систолического артериального давления на начальном этапе лечения, как правило, варьируют от отсутствия повышения до удвоения. Обычно иатрогенная АГ спонтанно разрешается после прекращения противоопухолевой терапии. Своевременно подобранное антигипертензивное лечение позволяет избежать снижения дозы или прерывания курса ингибиторов ангиогенеза, что значительно повышает выживаемость пациентов.

Ключевые слова: ингибиторы ангиогенеза, фактор роста эндотелия сосудов, артериальная гипертензия, кардиотоксичность

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-70-80

Arterial hypertension during therapy of oncological diseases with angiogenesis inhibitors: serious impediment or controlled reaction?

Kobalava Zh.D., Shavarova E.K.

RUDN University; 6 Miklikho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Vascular endothelial growth factor signaling pathway (VSP) inhibitors are drugs for which arterial hypertension (AH) is a class effect, occurring with a frequency of up to 73 % of treated patients. Blockade of vascular endothelial growth factor or its receptor is accompanied by inhibition of the synthesis of nitric oxide, which is considered a major pathogenic mechanism for the development of AH. VSP-inhibitors therapy will be as safe as possible, if the patient prior to treatment will take a minimum assessment, allowing to identify the category of patients with high/very high cardiovascular risk. Risk evaluation is necessary not to abandon an effective therapy of VSP-inhibitors, and to provide a systematic approach to reduce the likelihood of potential cardiovascular toxicity. Blood pressure during VSP-inhibitors therapy is characterized by a rapid rise after the first dose of target therapy, as a rule, in the first cycle of treatment, ranging from no increase to double the systolic blood pressure. Usually iatrogenic AH spontaneously resolves after stopping chemotherapy. Timely prescribed antihypertensive therapy helps to avoid dose reduction or interruption of the course of VSP-inhibitors, which significantly improves the survival of patients.

Key words: vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors, arterial hypertension, cardiotoxicity, vascular endothelial growth factor

Несомненная польза противоопухолевой терапии сопряжена с увеличением распространенности сердечно-сосудистых побочных эффектов [1]. Спектр сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой лекарственной терапии и радиотерапии широк и включает кардиомиопатию, ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, тромбоэмболические осложнения, ишемию миокарда, артериальную гипертензию (АГ), аритмии, заболевания периферических артерий, патологию клапанов сердца, инсульт, перикардит, легочную гипертензию, сердечную смерть

[2]. В последнее десятилетие для ограничения роста широкого спектра солидных опухолей стали применять ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), к которым относятся ингибиторы тирозинкиназ и моноклональные антитела. До их появления в онкологической практике АГ являлась редким побочным эффектом противоопухолевой терапии (табл. 1). Распространенность данной кардиотоксической реакции на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза колеблется от 11 до 73 % и является класс-эффектом, при этом степень повышения ар-

териального давления (АД) зависит от типа молекулы, дозы, длительности противоопухолевого лечения ингибиторами VEGF, локализации опухоли, а также возраста пациента и наличия сердечно-сосудистых факторов риска до начала терапии [2–4]. АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза характеризуется быстрым подъемом АД после первого введения таргетного препарата, как правило, в первом цикле лечения, хотя может развиваться и к концу первого года лечения, варьирует от отсутствия повышения до удвоения систолического АД. Обычно ятрогенная АГ спонтанно разрешается после прекращения противоопухолевой терапии. Своевременно подобранная антигипертензивная терапия позволяет избежать снижения дозы или прерывания курса ингибиторов ангиогенеза, что значимо повышает выживаемость пациентов.

Таблица 1. Противоопухолевые препараты, способствующие повышению артериального давления (адаптировано из [2–4])

Table 1. Antitumor drugs promoting increased arterial pressure (adapted from [2–4])

Фармакологическая группа Pharmacological group	Препарат Drug
Антиметаболиты — пуриновые аналоги Antimetabolites: purine analogues	Клофарабин Clofarabine
Алкалоиды барвинка Vinca alkaloid	Винбластин, винкристин Vinblastine, vincristine
Таксаны Taxanes	Паклитаксел, доцетаксел Paklitaxel, docetaxel
Ингибиторы тирозинкиназ Tyrosine-kinase inhibitors	Дазатиниб, иматиниб, лапатиниб, ленватиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб Dasatinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib
Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Бевацизумаб Bevacizumab
Преднизолон Prednisolone	
Антиандрогены Antiandrogens	Абиратерона ацетат Abiraterone acetate

Целью данной публикации является освещение проблемы своевременной диагностики АГ и корректной оценки сердечно-сосудистого риска как при планировании, так и на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, особенностей коррекции АГ у пациентов, получающих таргетную терапию.

Патофизиология артериальной гипертензии на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза

Механизмы повышения АД на фоне терапии ингибиторами VEGF или его рецепторов активно изучаются, но многое остается неясным. Ангиогенез — неотъемлемая составляющая процесса роста и метастазирования солидных опухолей [5]. К VEGF-ингибиторам, мишенью которых является угнетение формирования новых кровеносных сосудов, относятся моноклональные антитела против VEGF (бевацизумаб) и ингибиторы рецепторов VEGF (ленватиниб, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и др.), последние частично селективны и активны также против других тирозинкиназных рецепторов (например, рецепторов тромбоцитарного фактора роста) [6]. Семейство VEGF включает четыре белка: VEGF-A, -B, -C, -D. Ангиогенез в солидных опухолях стимулирует VEGF-A. Эндотелиальные клетки, подоциты, фибробласты, макрофаги, нейроны и некоторые опухолевые клетки экспрессируют VEGF. Существуют 3 типа рецепторов VEGF: тип 1, 2, 3. За ангиогенный эффект отвечает VEGF-рецептор 2-го типа мембраны эндотелиальных клеток. Активация VEGF-рецептора 2-го типа при воздействии VEGF стимулирует NO-синтазу и последующую продукцию оксида азота (NO), что приводит к увеличению проницаемости сосудов, вазодилатации, а также способствует поддержанию гомеостаза натрия в почках [6–8]. Таким образом, ингибиторы рецепторов VEGF угнетают синтез NO, что считается основным механизмом развития АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза.

В качестве возможных дополнительных факторов, отвечающих за повышение АД на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, рассматриваются уменьшение плотности капилляров и артериол, повышение артериальной жесткости, эндотелиальная дисфункция [9–11]. В частности, J. Mourad и соавт. провели измерение плотности капилляров кожи пальцев с использованием видеомикроскопии *in vivo* и продемонстрировали, что на фоне 6-месячной терапии бевацизумабом она достоверно снижается и сопровождается повышением как систолического (с 129 ± 13 до 145 ± 17 мм рт. ст.), так и диастолического (с 75 ± 7 до 82 ± 7 мм рт. ст.) АД ($p < 0,0001$). Авторы делают вывод, что запустеванию капилляров на уровне микроциркуляторного русла способствует апоптоз эндотелиальных клеток. Снижение доступности NO усугубляет этот процесс.

В исследовании M. Veronese и соавт. отмечено значительное повышение артериальной ригидности, оцененной с помощью измерения аортальной скорости распространения пульсовой волны и центрального индекса аугментации, на фоне терапии сорафенибом при отсутствии изменения уровней катехоламинов, ренина, альдостерона, эндотелина-1 сыворотки [12]. Требуется дальнейшее изучение роли ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем

в патогенезе АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, а также различий свойств препаратов этой группы, поскольку имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы. Так, в исследовании М. Kappers и соавт. терапия сунитинибом сопровождается достоверным повышением уровня эндотелина-1 [13].

Артериальная гипертензия как суррогатный маркер активности ингибиторов ангиогенеза

В целом ряде исследований по применению таргетной терапии для лечения солидных опухолей различной локализации выявлена взаимосвязь более высокой выживаемости пациентов с развитием у них АГ в процессе лечения ингибиторами ангиогенеза (табл. 2), что позволило О. Mir и соавт. высказать предположение о том, что АГ может рассматриваться в качестве суррогатного маркера эффективности терапии [14].

Высказано предположение, что титрация дозы таргетного препарата может основываться на уровне диастолического АД и должна проводиться до тех пор, пока этот показатель не превысит 90 мм рт. ст., а отсутствие его повышения может служить предиктором неэффективности терапии.

Между тем существует ряд методических проблем интерпретации данных о распространенности и степени выраженности такой кардиотоксической реакции, как АГ, полученной в онкологических исследованиях. Во-первых, в кардиологии и онкологии используются различные подходы к классификации АГ (табл. 3). Различия этих подходов до пересмотра СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) в 2010 г. были существенными. Во-первых, если АД на фоне терапии повышалось с 135/85 до 145/100 мм рт. ст., это соответствовало нулевой токсичности и не фиксировалось в документации в качестве такой побочной реакции, как АГ, а назначение хотя бы 1 антигипертензивного препарата рассматривалось в качестве АГ III степени.

Во-вторых, в онкологических клинических исследованиях АД, как правило, измеряется 1 раз в месяц. Подобное редкое измерение АД существенно снижает выявляемость АГ. Добавление самоконтроля АД в домашних условиях у пациентов с карциномой почки, получавших сунитиниб, в исследовании М. Azizi и соавт. показало, что раннее и прогрессивное повышение АД может наблюдаться у 100 % больных [15].

В-третьих, АГ должна рассматриваться как числовая, а не качественная характеристика. При планировании исследований с ингибиторами ангиогенеза следует принимать во внимание не только наличие факта повышения АД, как это делалось ранее, но и степень этого повышения. Анализ взаимосвязи АГ и эффективности терапии должен проводиться отдельно для разных нозологий, поскольку существуют особенности патогенеза АГ, например, при раке почки, щитовидной железы, надпочечников.

Стратификация сердечно-сосудистого риска у онкологических больных и особенности контроля артериального давления на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза

Успехи в лечении онкологических пациентов, достигнутые за последние десятилетия, нередко позволяют переводить заболевание в хроническую стадию на фоне длительной поддерживающей противоопухолевой терапии. В такой ситуации прогноз пациента определяется уже не только основным, но и сопутствующими заболеваниями, а также тяжестью побочных эффектов противоопухолевой терапии [16]. Анализ данных госпитального регистра больных раком предстательной железы, легких (не мелкоклеточным), молочной железы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, органов головы и шеи ($n = 19\,268$) показал, что риск смерти после стандартизации по стадии рака, возрасту, полу и расе в 2,6 раза повышается при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний [16].

АГ остается одним из основных модифицируемых факторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а достижение адекватного контроля АД сохраняет позиции неопременного условия уменьшения риска сердечно-сосудистых событий. Существует заблуждение, что среди лиц с онкологическими заболеваниями распространенность АГ ниже, чем в общей популяции. Между тем отличия незначительны. Так, в двух проспективных исследованиях ранее леченных больных с высокими стадиями солидного рака анализ частоты АГ до начала терапии ингибиторами ангиогенеза продемонстрировал, что она составляет 28–29 % (средний возраст — 56 и 59 лет соответственно) [17, 18]. В связи с этим регламенты по тактике ведения онкологических пациентов с АГ вслед за международными рекомендациями по лечению АГ подчеркивают важность стратификации сердечно-сосудистого риска каждого больного с онкологической патологией [19]. Для этого до начала противоопухолевой терапии необходимо выполнить диагностический минимум обследований и оценить сердечно-сосудистый риск, учитывая исходный уровень АД, а также наличие сердечно-сосудистых факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний [20, 21].

При проведении регистрационных исследований бевацизумаба, сорафениба, сунитиниба наличие клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний или сердечно-сосудистых событий в течение последних 6–12 мес являлось критерием исключения, и в инструкциях по применению ингибиторов VEGF указано, что у пациентов высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска они должны вводиться под внимательным мониторингом побочных реакций для поддержания оптимального соотношения пользы и риска назначаемой противоопухолевой терапии. Лечение ингибиторами ангиогенеза повышает риск

Таблица 2. АГ как суррогатный маркер активности ингибиторов ангиогенеза (адаптировано из [14])

Table 2. AH as a surrogate marker for angiogenesis inhibitors (adapted from [14])

Автор, год Author, year	Нозология Nosology	Вид лечения Type of treatment	Частота развития АГ и результат лечения Rate of AH and treatment result
M. Scartozzi, 2009	Колоректальный рак (n = 39) Colorectal cancer (n = 39)	5-фторурацил, иринотекан + бевацизумаб (5 мг/кг) 5-fluorouracil, irinotecan + bevacizumab (5 mg/kg)	У 20 % – АГ II–III степени, ответ на терапию у 75 % при АГ II–III степени против 32 % у лиц без АГ (p = 0,04) In 20 % grade II–III AH, therapy response in 75 % of patients with AH vs. 32 % in patients without AH (p = 0.04)
O. Rixe, 2007	Метастатический рак почки (n = 40) Metastatic kidney cancer (n = 40)	Сунитиниб Sunitinib	У 22,5 % – АГ III степени, ответ на терапию в 5,7 раза чаще (p = 0,03) In 22.5 % grade III AH, therapy response was 5.7 times more frequent (p = 0.03)
J.P. Spano и соавт., 2008 Spano et al., 2008	Карцинома поджелудочной железы (n = 69) Pancreatic cancer (n = 69)	Гемцитабин + акситиниб Gemcitabine + axitinib	У 22 % – АГ, у 6 % – АГ III степени, выживаемость среди лиц с ДАД ≥90 мм рт. ст.: 13 мес против 5,6 мес In 22 % AH, in 6 % grade III AH; survival among patients with DAP ≥90 mm/Hg: 13.0 months vs. 5.6 months
G. Friberg и соавт., 2005	Карцинома поджелудочной железы (n = 52) Pancreatic cancer (n = 52)	Гемцитабин + бевацизумаб (10 мг/кг) Gemcitabine + bevacizumab (10 mg/kg)	У 19 % – АГ III степени, выживаемость среди лиц с АГ, развившейся в первые 56 дней лечения: 13,7 мес против 8,7 мес (p = 0,007) In 19 % grade III AH; survival among patients with AH developed in the first 56 days of treatment: 13.7 months vs. 8.7 months (p = 0.007)
B.I. Rini и соавт., 2008	Меланома (n = 32) Melanoma (n = 32)	Акситиниб Axitinib	Выживаемость при ДАД ≥90 мм рт. ст.: 13 мес против 6,4 мес Survival in patients with DAP ≥90 mm/Hg: 13.0 months vs. 6.4 months
B.I. Rini и соавт., 2008	Рак легкого, кроме мелко-клеточного (n = 32) Lung cancer, except small cell carcinoma (n = 32)	Акситиниб Axitinib	Выживаемость при ДАД ≥90 мм рт. ст.: 15,8 мес против 11,6 мес Survival in patients with DAP ≥90 mm/Hg: 15.8 months vs. 11.6 months
B.I. Rini и соавт., 2008	Рак щитовидной железы (n = 60) Thyroid cancer (n = 60)	Акситиниб Axitinib	Выживаемость при ДАД ≥90 мм рт. ст.: не достигнута против 21,6 мес Survival in patients with DAP ≥90 mm/Hg: wasn't reached vs. 21.6 months
B.P. Schneider и соавт., 2008	Рак молочной железы (n = 345) Breast cancer (n = 345)	Паклитаксел + бевацизумаб (10 мг/кг) Paklitaxel + bevacizumab (10 mg/kg)	Выживаемость с АГ: III–IV степени: 38,7 мес против 25,3 мес (p = 0,02) Survival with grade III–IV AH: 38.7 months vs. 25.3 months (p = 0.02)
J.P. Lori и соавт., 2014	Рак щитовидной железы, резистентный к терапии йодом-131 Radioactive iodine-refractory thyroid cancer	Ленватиниб Lenvatinib	Выживаемость без прогрессирования среди лиц с развившейся АГ: 18,8 мес против 12,9 мес (p = 0,009) Progression-free survival among patients with AH: 18.8 months vs. 12.9 months (p = 0.009)

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Note. AH – arterial hypertension; DAP – diastolic arterial pressure.

сердечно-сосудистых событий из-за высокой частоты развития АГ, поэтому помимо стандартного выполнения клинического анализа крови и оценки биохимического профиля до назначения данного вида терапии обследование нужно дополнить анализом липидного спектра, измерением уровня гликемии, электрокардиографическим и эхокардиографическим исследования-

ми [19]. Клиническое измерение АД следует комбинировать с самоконтролем пациентом АД в домашних условиях валидированными тонометрами для плеча (не для запястья или пальца) с ведением дневника. Такая мера, во-первых, помогает более точно мониторировать уровень АД, а во-вторых, позволяет пациенту активно участвовать в процессе лечения [19].

Таблица 3. Различия в номенклатуре артериальной гипертензии в онкологической и кардиологической практике

Table 3. Differences between oncological and cardiological nomenclature of arterial hypertension

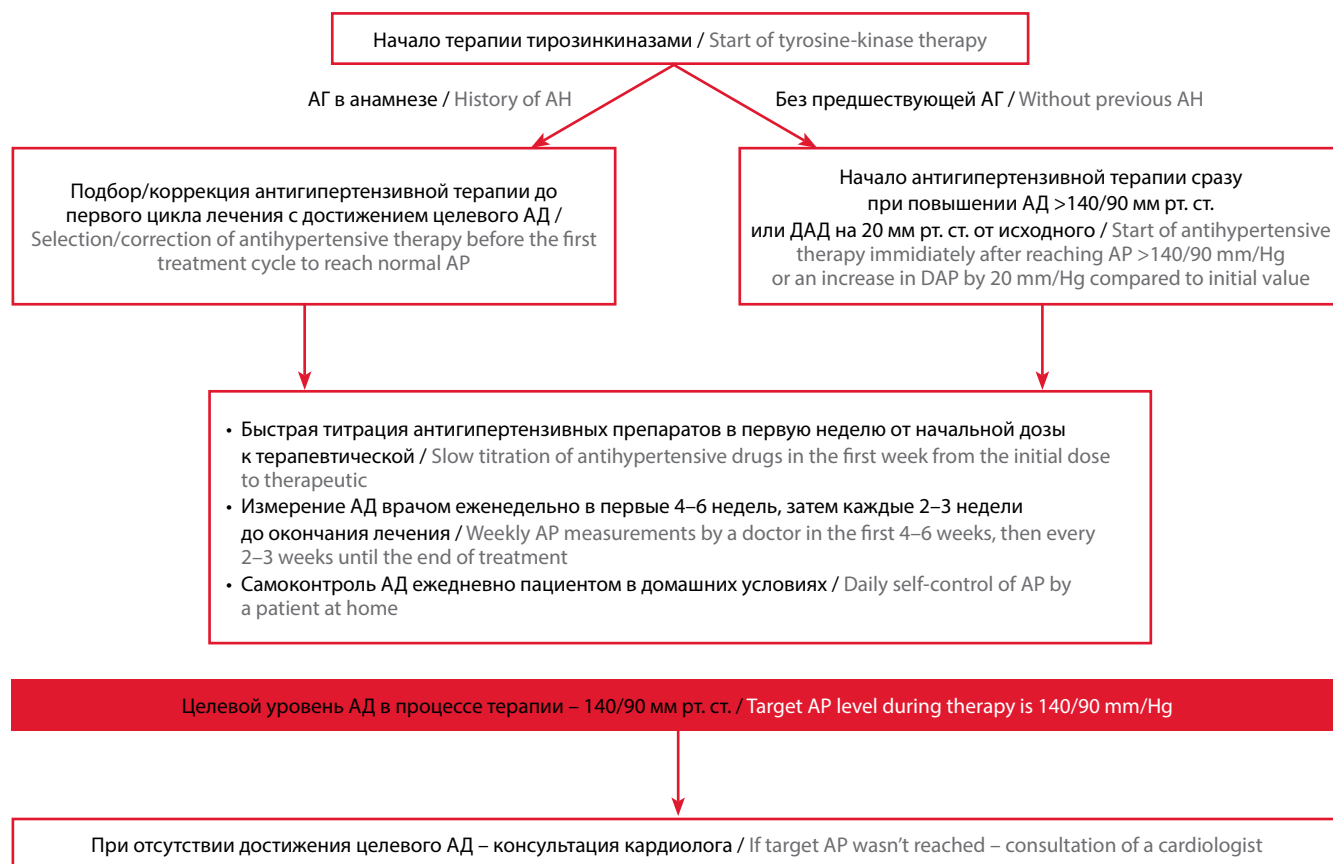
Степень артериальной гипертензии Arterial hypertension grade	Исследования Trial					
	СТСАЕ 2.0 (1998) СТСАЕ 3.0 (2006)	СТСАЕ 4.03 (2010)	JNC-7 (2003) JNC-8 (2014)		ESH/ESC (2013)	
			САД, мм рт. ст. SAP, mm/Hg	ДАД, мм рт. ст. DAP, mm/Hg	САД, мм рт. ст. SAP, mm/Hg	ДАД, мм рт. ст. DAP, mm/Hg
I	Бессимптомное транзиторное (<24 ч) повышение ДАД >20 мм рт. ст. или АД >150/100 мм рт. ст., если ранее в норме, не требует лечения Asymptomatic transient (<24 h) elevated DAP >20 mm/Hg or AP >150/100 if previously normal, no treatment needed	САД 120–139 мм рт. ст. или ДАД 80–89 мм рт. ст. SAP 120–139 mm/Hg or DAP 80–89 mm/Hg	140–159	90–99	140–159	90–99
II	Повторные/постоянные (≥24 ч) симптомные подъемы ДАД >20 мм рт. ст. или АД >150/100 мм рт. ст., если ранее в норме, не требует лечения Repeated/constant (≥24 h) symptomatic elevated DAP >20 mm/Hg or AP >150/100 if previously normal, no treatment needed	САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–99 мм рт. ст.; требуется монотерапия; повторная или постоянная (≥24 ч); симптомное повышение АД >140/90 мм рт. ст. или ДАД >20 мм рт. ст., если ранее было в норме SAP 140–159 mm/Hg or DAP 90–99 mm/Hg; requires monotherapy; repeated or constant (≥24 h); symptomatic elevated AP > 140/90 mm/Hg or DAP >20 mm/Hg if previously normal	≥160	≥100	160–179	100–109
III	Потребовавшая назначения >1 препарата или усиления имеющейся терапии Requiring prescription of >1 drug or intensification of current therapy	≥160/≥100, требуется комбинированная терапия или усиление ранее назначенной ≥160/≥100, requires combination therapy or intensification of previously prescribed therapy	Нет данных No data		≥180	≥110
IV	Жизнеугрожающие последствия Life-threatening consequences	Жизнеугрожающие последствия Life-threatening consequences	Нет данных No data			
V	Отсутствует Absent	Смерть Death				

Примечание. АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.

Note. AP – arterial pressure; DAP – diastolic arterial pressure; SAP – systolic arterial pressure.

Онкологи и пациенты склонны не придавать значения повышенному АД до старта противоопухолевой терапии, объясняя его наличие стрессом, болью, другими причинами. Действительно, оценка АД должна осуществляться после адекватного обезболивания. Не стоит забывать, что ряд препаратов, назначаемых в онкологической практике (нестероидные противо-

воспалительные средства, эритропоэтин, оральные контрацептивы, стероидные гормоны, симпатомиметики), могут повышать АД, в то время как другие (наркотические анальгетики) – снижать его. Большой ошибкой является игнорирование исходной АГ. Подбор антигипертензивной терапии должен осуществляться всем пациентам, страдающим АГ, до начала



Тактика контроля АД на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ (адаптировано из [2, 3]).

Strategy of AP control during therapy with tyrosine-kinase inhibitors (adapted from [2, 3]).

Примечание. АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Note. AP – arterial pressure; DAP – diastolic arterial pressure.

противоопухолевой терапии (рис. 1). Крайне важно убедиться в хорошей приверженности лечению и добиться достижения целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст.) прежде, чем добавлять к лечению онкологического заболевания препараты, спектр побочных реакций которых включает повышение АД. С учетом нежелательности длительной задержки назначения таргетной терапии возможна более быстрая титрация антигипертензивных препаратов по сравнению с рутинной кардиологической практикой [2].

Как правило, АД начинает повышаться уже в 1-м цикле терапии ингибиторами ангиогенеза. Повышение АД может быть значительным, причем предсказать, у кого из больных разовьется данная побочная реакция, невозможно. Так, в когортном исследовании при назначении сорафениба онкологическим пациентам с исходно нормальным АД максимально зарегистрированное повышение систолического АД в первые 10 дней лечения составило, по данным суточного мониторинга, 29 мм рт. ст., диастолического – 27 мм рт. ст. [18]. Интересно, что ассоциаций между развитием АГ и возрастом, полом, исходной массой тела и даже дозой сорафениба выявлено не было.

Уровень АД должен мониторироваться в клинике еженедельно во время 1-го цикла лечения ингибиторами ангиогенеза (4–6 нед), а затем каждые 2–3 нед до окончания лечения. Перед визитом в клинику пациенту необходимо принимать антигипертензивные препараты, даже если предполагается забор крови и рекомендовано пропустить утренний прием пищи. Часто отсроченное начало терапии ингибиторами ангиогенеза может негативно сказаться на прогнозе пациента, в этом случае возможно назначение антигипертензивных препаратов с более быстрым эффектом с частыми контрольными визитами в клинику (каждые 2–4 дня) и последующим переходом на препараты длительного действия. Если не удастся быстро достигнуть целевого уровня АД, то продолжить титрацию антигипертензивных препаратов рекомендуется одновременно с началом введения ингибиторов VEGF, которое допускается при снижении АД <160/100 мм рт. ст. [19–21].

Особого подхода заслуживают молодые пациенты с исходно нормальным уровнем АД и низким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых диапазон изменения АД на фоне терапии ингибиторами ангио-

генеза может варьировать от отсутствия изменения до повышения как систолического, так и диастолического АД более чем на 25 мм рт. ст. У этой категории пациентов ориентироваться нужно не на абсолютные значения, которые формально могут оставаться в пределах $<140/90$ мм рт. ст., а на относительное индивидуальное повышение АД на фоне противоопухолевой терапии. Начинать антигипертензивную терапию нужно при повышении диастолического АД на 20 мм рт. ст. от исходного уровня. Это же касается и целевых значений, к которым следует стремиться на фоне антигипертензивной терапии, — поддержание диастолического АД в пределах 20 мм рт. ст. от исходных цифр позволяет минимизировать риск сердечно-сосудистых осложнений [19].

Временное прекращение или снижение дозы анти-VEGF-препаратов следует рекомендовать пациенту при сохранении систолического АД >165 мм рт. ст. или диастолического АД >100 мм рт. ст., несмотря на многокомпонентную антигипертензивную терапию до достижения целевых значений АД [19]. Подобная тактика должна рассматриваться лишь в качестве крайней меры. Мультидисциплинарный подход к лечению онкологических пациентов с привлечением в команду опытного кардиолога позволит избежать прерывания противоопухолевой терапии и продолжить лечение на максимально переносимой дозе ингибитора ангиогенеза.

Важной особенностью антигипертензивной терапии на фоне приема ингибиторов ангиогенеза является необходимость распределения приема антигипертензивных препаратов в течение дня с учетом времени максимальной выраженности побочной реакции противоопухолевого препарата. По нашему опыту, при назначении ленватиниба пациентам с раком щитовидной железы, резистентным к йоду-131, в 10.00 максимальное повышение АД наблюдается в 14.00—16.00. Подъем АД может быть значительным и требует, как правило, многокомпонентной антигипертензивной терапии, которая при назначении в утренние часы (до приема ингибитора VEGF) приводит к развитию гипотонии. Это нежелательное явление нивелируется смещением времени приема части препаратов для снижения АД к полудню.

АГ обычно спонтанно разрешается сразу после прекращения курса противоопухолевой терапии в соответствии с длительностью периода полувыведения. Лицам без АГ в анамнезе отмена антигипертензивной терапии должна осуществляться сразу после окончания терапии ингибиторами ангиогенеза, поскольку существует риск возникновения гипотонии. Пациенты с гипертонической болезнью должны вернуться к стандартной схеме коррекции АГ, получаемой ранее. После отмены препаратов с длительным периодом полувыведения, таких как бевацизумаб или афлиберцепт, АГ

может также сохраняться, что требует внимательного мониторингирования АД [2, 3].

Выбор оптимального антигипертензивного препарата на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза

Препаратами 1-й линии в лечении АГ, индуцированной приемом ингибиторов ангиогенеза, признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) [2, 22]. Многим пациентам требуется многокомпонентная антигипертензивная терапия. Рациональные комбинации препаратов практически не отличаются от таковых в рутинной кардиологической практике, однако существует ряд особенностей. В частности, диуретики, потенциально способные вызывать электролитные нарушения и удлинение QT, должны использоваться с осторожностью, поскольку тяжелая диарея и потенциальная дегидратация являются частыми нежелательными эффектами ингибиторов ангиогенеза [2]. Врач должен оценить время, необходимое для титрации антигипертензивного препарата. Известно, что дигидропиридиновые АК (амлодипин, фелодипин) относительно быстро развивают свой эффект, при том что максимальное действие иАПФ/БРА наступает через 3—5 дней, а для титрации бета-блокаторов требуется 1—3 нед [19]. Но иАПФ и бета-блокаторы предпочтительны при лечении пациентов с сердечной недостаточностью (СН) или при повышенном риске ее развития, или при систолической дисфункции левого желудочка [2]. Среди бета-блокаторов определенными преимуществами могут обладать карведилол и небиволол, обладающие вазодилатирующей активностью, причем небиволол способен увеличивать продукцию NO, угнетение синтеза которого является основным патогенетическим механизмом развития АГ на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ.

При выборе препарата для снижения АД следует принимать во внимание риск лекарственных взаимодействий антигипертензивных и противоопухолевых препаратов. От назначения недигидропиридиновых АК (верапамил и дилтиазем) — ингибиторов цитохрома P450 3A4 печени — необходимо отказаться, поскольку многие ингибиторы тирозинкиназ относятся к субстратам этого изоэнзима и совместное их назначение ведет к повышению плазменной концентрации целевого препарата. Следует учесть общие противопоказания и ограничения к приему антигипертензивных препаратов в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента (табл. 4). Определенную роль играет наличие конкретных препаратов в медицинском учреждении.

Анти-VEGF-терапия дозозависимо повышает риск развития протеинурии. Встречаемость протеинурии при терапии ингибиторами ангиогенеза колеблется

от 21 до 41 %, относительный риск составляет 1,4 (доверительный интервал 1,1–1,7; $p < 0,003$) для низких доз и 2,2 (доверительный интервал 1,6–2,9; $p < 0,0001$) — для высоких доз даже после коррекции сопутствующей патологии. Протеинурия нефротической степени встречается редко (0,1 %) [23]. Возможно, применение иАПФ/БРА будет обладать нефропротективным эф-

фектом и у этой категории пациентов, однако требуются дальнейшие исследования.

В ретроспективных исследованиях применение бета-блокаторов в процессе противоопухолевой терапии было ассоциировано с увеличением выживаемости и снижением количества метастазов у пациенток с опухолями молочных желез, причем более низкая ско-

Таблица 4. Особенности назначения антигипертензивной терапии у онкологических больных (адаптировано из [3])

Table 4. Characteristics of antihypertensive therapy prescription in oncological patients (adapted from [3])

Класс препаратов Drug class	Показания для предпочтительного выбора Indications for preferential selection	Общие ограничения и противопоказания General limitations and contraindications	Раковоспецифичные ограничения и противопоказания Cancer-specific limitations and contraindications
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента Angiotensin-converting enzyme inhibitors	Хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка, диабетическая нефропатия Chronic heart failure, left ventricular systolic dysfunction, diabetic nephropathy	Двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек Bilateral renal artery stenosis, angioneurotic edema	Титрация дозы препаратов с почечным путем выведения (цисплатин), гиперкалиемия Dose titration with renal elimination (cisplatin), hyperkalemia
Блокаторы рецепторов ангиотензина II Angiotensin II receptor blockers	Хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка, диабетическая нефропатия, непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента Chronic heart failure, left ventricular systolic dysfunction, diabetic nephropathy, intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors	Двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек Bilateral renal artery stenosis, angioneurotic edema	Титрация дозы препаратов с почечным путем выведения (цисплатин), гиперкалиемия Dose titration with renal elimination (cisplatin), hyperkalemia
Бета-блокаторы Beta blockers	Стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, тревожность Angina pectoris, history of myocardial infarction, heart failure, anxiety	Атриовентрикулярная блокада II–III степени, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма, декомпенсация хронической сердечной недостаточности Grade II–III atrioventricular block, chronic obstructive lung disease/bronchial asthma, decompensation of chronic heart failure	Астения, слабость, совместное назначение с лекарствами, повышающими QT Asthenia, weakness, concomitant prescription with drugs increasing QT
Антагонисты кальция (дигидропиридиновые препараты) Calcium antagonists (dihydropyridine drugs)	Пожилые, изолированная систолическая артериальная гипертензия Elderly, isolated systolic arterial hypertension	Отеки нижних конечностей Edema of the lower limbs	
Тиазидные диуретики Thiazide diuretics	Пожилые, изолированная систолическая артериальная гипертензия, вторичная профилактика инсульта Elderly, isolated systolic arterial hypertension, secondary stroke prophylaxis	Подагра Gout	Подагра, гипокалиемия, гиперкальциемия, возраст <45 лет, совместное назначение с лекарствами, повышающими QT Gout, hypokalemia, hypercalcemia, age < 45 years, concomitant prescription with drugs increasing QT

рость прогрессирования заболевания отмечена при применении неселективных бета-блокаторов по сравнению с селективными [24–26]. В ряде исследований *in vitro* продемонстрированы возможные протекторные свойства пропранолола в отношении развития рака легких, толстой кишки, молочной железы, назофарингеальной области, яичников, поджелудочной железы и желудка [27–31]. Е. Pasquier и соавт. выявили умеренное влияние пропранолола на клеточную пролиферацию и его способность в относительно низких концентрациях достоверно угнетать ангиогенез *in vitro*, причем последний эффект обусловлен в основном подавлением формирования новых капилляров [32]. Результаты этих исследований являются одним из аргументов в пользу гипотезы об участии β_2 -рецепторов в процессе распространения метастазов. Требуется дальнейшие крупные эпидемиологические и рандомизированные исследования для уточнения роли бета-блокаторов в онкогенезе и метастазировании.

Нитраты и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил) могут эффективно дополнять антигипертензивную терапию пациента, получающего ингибиторы ангиогенеза, с учетом угнетения последними синтеза NO [2].

Немедикаментозные методы лечения АГ, такие как ограничение употребления поваренной соли, отказ от курения и приема алкоголя, дозированные физические нагрузки, также актуальны в терапии АГ как нежелательной реакции противоопухолевого лечения и для купирования эссенциальной АГ.

Помимо АГ при клиническом применении ингибиторов тирозинкиназ редко отмечаются такие проявления кардиотоксичности, как артериальные или венозные тромбозы, сердечная недостаточность.

Клинические описания подбора антигипертензивной терапии, развившейся на фоне лечения ингибитором тирозинкиназ

Клинический случай 1

Пациентка, 38 лет, без предшествующей АГ с диагнозом папиллярного рака щитовидной железы, получающая терапию леватинолом в дозе 20 мг, нуждающаяся в сохранении активной дозы таргетного препарата на уровне 20 мг в целях предотвращения редукции, направлена онкологом на консультацию к кардиологу для коррекции АГ.

Жалобы: слабость, учащенное сердцебиение, головные боли в затылочной области на фоне повышения АД.

До начала таргетной терапии обычным для себя считала АД 100/60 мм рт. ст. После начала терапии леватинолом в дозе 24 мг стала отмечать повышение АД до 150/100 мм рт. ст., нерегулярно принимала каптопен в дозе 25 мг при появлении головных болей.

При обследовании факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней, ассоци-

ированных клинических состояний не выявлено АД — 150/90 мм рт. ст., пульс — 92 уд/мин. Рекомендовано начать прием лозартана в дозе 50 мг/сут. При повторных измерениях в домашних условиях АД не превышает 130/80 мм рт. ст. Это позволило онкологу рекомендовать не снижать дозу леватинола и продолжить терапию в дозе 20 мг/сут. К антигипертензивной терапии добавлен небиволол в дозе 5 мг. Достигнуты целевые значения АД, учащенное сердцебиение не беспокоит.

Клинический случай 2

Пациентка, 59 лет, без предшествующей АГ, с диагнозом рака щитовидной железы, получающая терапию леватинолом в дозе 24 мг, на фоне которой развилась АГ, не контролируемая приемом 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлортиазида; направлена онкологом на консультацию к кардиологу для коррекции АГ в связи с необходимостью сохранения прежней дозы таргетного препарата.

Жалобы: головные боли в затылочной области на фоне повышения АД.

До начала таргетной терапии АД регистрировалось на уровне 120/75 мм рт. ст. На фоне лечения утром АД достигает 135/90 мм рт. ст. с повышением до 162/102 мм рт. ст. в 16.00–17.00 (прием 24 мг леватинола — в 10.00), несмотря на прием антигипертензивных препаратов.

При обследовании выявлены 2 фактора риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, гипергликемия натощак) без поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. При осмотре АД — 158/98 мм рт. ст. на обеих руках, ортостатическая реакция АД в норме.

Назначены амлодипин — 10 мг/сут, телмисартан — 80 мг/сут, гидрохлортиазид — 12,5 мг/сут. Сохранена прежняя эффективная доза леватинола — 24 мг. Начиная со 2-го дня приема антигипертензивных препаратов АД в вечерние часы не превышало 131/78 мм рт. ст. (утром — 119/76 мм рт. ст.).

Клинический случай

Пациент, 69 лет, с диагнозом рака щитовидной железы, получающий терапию леватинолом в дозе 24 мг, направлен онкологом на консультацию к кардиологу для коррекции АГ.

Жалобы: слабость, головные боли, одышка при физической нагрузке, превышающей обычную, типичных ангинозных болей не описывает, отмечает ежедневные длительные ноющие боли, не связанные с физической нагрузкой, в области грудины (регистрируется метастатическое поражение данной зоны).

До начала терапии ингибиторами ангиогенеза АД было 150–160/90 мм рт. ст., измерял АД редко, к кардиологу не обращался, ЭХО-кардиография не выполнялась, госпитализаций по поводу инфаркта миокарда не было. На фоне терапии ингибиторами ангиогенеза стал от-

мечать повышение АД максимально до 205/104 мм рт. ст., без эффекта от назначенной терапии эналаприлом в дозе 5 мг 2 раза в день.

При обследовании выявлены дислипидемия, по данным электрокардиографии — без очаговой патологии, при ЭХО-кардиографии — гипертрофия левого желудочка, снижение глобальной сократительной способности левого желудочка (фракция выброса — 42 %), локальные нарушения сократимости в переднеперегородочной области левого желудочка, легочная гипертензия I степени. При осмотре АД — 185/104 мм рт. ст. на правой руке, 179/103 мм рт. ст. — на левой, ортостатическая реакция АД в норме.

Назначены карведилол — 12,5 мг/сут в 2 приема, эналаприл по 20 мг/сут в 2 приема, гидрохлоротиазид по 25 мг/сут, тромбо-АСС — 100 мг/сут. Сохранена прежняя эффективная доза леватиноба — 24 мг. Через 4 дня АД составило 168/101 мм рт. ст., к терапии добавлен амлодипин по 10 мг/сут, еще через 2 дня зарегистрировано значение АД 154/90 мм рт. ст., увеличена доза карведилола до 25 мг/сут в 2 приема. При последующем наблюдении АД не превышает 140/90 мм рт. ст. с эпизодическими подъемами до 160/100 мм рт. ст. Достижение целевых значений АД затрудняется снижением когнитивной функции (пропуски приема препаратов), частыми приемами мелоксикама в связи с выраженным болевым синдромом.

Финансирование

Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Заключение

Врачи-онкологи, владеющие глубокими знаниями в своей области, отчасти ограничены во времени, отчасти не обладают практическим опытом назначения антигипертензивной терапии, поэтому мультидисциплинарный подход с вовлечением в команду кардиолога или терапевта позволит обеспечить высококачественную помощь пациентам, получающим терапию ингибиторами VEGF, в рутинной клинической практике. Основной целью антигипертензивного лечения больных, получающих ингибиторы ангиогенеза, является предотвращение острых осложнений АГ, что может быть достигнуто ранним выявлением повышения АД, оценкой сердечно-сосудистого риска, выбором оптимальной комбинации препаратов и скорости снижения АД с учетом возраста и общего состояния пациента. Целью оценки сердечно-сосудистого риска является не отказ от эффективной терапии, а обеспечение системного подхода к уменьшению возможных кардиотоксических реакций. Достижение целевых значений АД позволяет предотвратить прерывание активной терапии ингибиторами ангиогенеза из-за сердечно-сосудистых побочных эффектов. Ятрогенная АГ обычно хорошо корректируется посредством проведения антигипертензивной терапии и спонтанно разрешается после прекращения курса противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yeh E.T.H., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(24):2231–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050. PMID: 19520246.
2. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez-Muñoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211. PMID: 27567406.
3. Maitland L.M., Bakris G.L., Black H.R. et al. Initial assessment, surveillance and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):596–604. DOI: 10.1093/jnci/djq091.
4. Schlumberger M., Tahara M., Lori J. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
5. Kerbel R.S. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008;358(19):2039–49. DOI: 10.1056/NEJMra0706596.
6. Nazer B., Humphreys B.D., Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011;124(15):1687–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230.
7. Hayman S.R., Leung N., Grande J.P., Garovic V.D. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep* 2012;14(4):285–94. DOI: 10.1007/s11912-012-0242-z.
8. Zerbini G., Lorenzi M., Palini A. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008;359(7):763; author reply 764. DOI: 10.1056/NEJMc081278.
9. Holmes K., Roberts O.L., Thomas A.M., Cross M.J. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signaling and therapeutic inhibition. *Cell Signal* 2007;19(10):2003–12. DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.05.013. PMID: 17658244.
10. Mourad J.J., des Guetz G., Debbabi H., Levy B.I. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008;19:927–34. DOI: 10.1093/annonc/mdm550. PMID: 18056916.
11. Steeghs N., Gelderblom H., Roodt J.O. et al. Hypertension and rarefaction during

- treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res* 2008;14(11):3470–6.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5050.
12. Veronese M.L., Mosenkis A., Flaherty K.T. et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1363–9.
DOI: 10.1200/JCO.2005.02.0503.
PMID: 16446323.
 13. Kappers M.H., van Esch J.H., Sluiter W. et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010;56(4):675–81.
DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149690.
 14. Mir O., Ropert S., Alexandre J., Goldwasser F. Hypertension as a surrogate marker for the activity of anti-VEGF agents. *Ann Oncol* 2009;20(5):967–70.
DOI: 10.1093/annonc/mdp206.
 15. Azizi M., Chedid A., Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358(1):95–7.
DOI: 10.1056/NEJMc072330.
 16. Piccirillo J.F., Tierney R.M., Costas I. et al. Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry. *JAMA* 2004;291(20):2441–7.
DOI: 10.1001/jama.291.20.2441.
PMID: 15161894.
 17. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370(9604):2011–9.
DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61865-0.
 18. Maitland M.L., Kasza K.E., Karrison T.G. et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *ClinCancerRes*. 2009;15(19):6250–7.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0058.
 19. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R. et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):596–604.
DOI: 10.1093/jnci/djq091.
 20. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, четвертый пересмотр. Системные гипертензии 2010;(3):5–26. [Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations, fourth revision. *Sistemnye gipertenzii* = Systemic Hypertension 2010;(3):5–26. (In Russ.)].
 21. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2013 The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159–219.
DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
 22. Nazer B., Humphreys B.D., Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011;124(15):1687–91.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230.
 23. Zhu X., Wu S., Dahut W.L. et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186–93.
DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.11.039.
PMID: 17261421.
 24. Powe D.G., Voss M.J., Zanker K.S. et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget* 2010;1(7):628–38.
DOI: 10.18632/oncotarget.101009.
 25. Barron T.I., Connolly R.M., Sharp L. et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2635–44.
DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5422.
 26. Melhem-Bertrandt A., Chavez-Macgregor M., Lei X. et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2645–52. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.4441.
 27. Zhang D., Ma Q.Y., Hu H.T. et al. Beta2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting creb, nfkappab and ap-1. *Cancer BiolTher* 2010;10:19–29. PMID: 20424515.
 28. Liao X., Che X., Zhao W. et al. The beta-adrenoceptor antagonist, propranolol, induces human gastric cancer cell apoptosis and cell cycle arrest via inhibiting nuclear factor kappa-b signaling. *Oncol Rep* 2010;24(6):1669–76. PMID: 21042766.
 29. Park P.G., Merryman J., Orloff M. et al. Beta-adrenergic mitogenic signal transduction in peripheral lung adenocarcinoma: implications for individuals with preexisting chronic lung disease. *Cancer Res* 1995;55(16):3504–8. PMID: 7627955.
 30. Yang E.V., Sood A.K., Chen M. et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res* 2006;66:10357–64.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2496.
PMID: 17079456.
 31. Sood A.K., Bhatti R., Kamat A.A. et al. Stresshormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006;12:369–75.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1698.
 32. Pasquier E., Ciccolini J., Carre M. et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment. *Oncotarget* 2011;2(10):797–809.
DOI: 10.18632/oncotarget.343.

Онкомаркеры и белки теплового шока при хроническом гипертрофическом ларингите как вероятные предикторы малигнизации эпителиоцитов гортани

И.И. Нажмуудинов¹, М.З. Саидов²

¹Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России;
Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 367000 Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.

Контакты: Марат Зиявдинович Саидов marat2002@pochta.ru,

Цель: изучение продукции сывороточных онкомаркеров раково-эмбрионального антигена (РЭА), эпителиально-клеточных карцином цитокератина 19 (Cyfra 21-1) и плоскоклеточной карциномы (SCC) и белков теплового шока (БТШ) — БТШ27, БТШ70 и БТШ90, отражающих степень клеточного стресса эпителиоцитов гортани при хроническом гипертрофическом ларингите как вероятных предикторов малигнизации эпителиоцитов гортани.

Материал и методы. В работу были включены 36 больных с диагнозом хронического гипертрофического ларингита (ХГЛ). Изучалась продукция онкомаркеров — РЭА, Cyfra 21-1 и SCC при хроническом гипертрофическом ларингите методом иммуноферментного анализа. Вариации сывороточного уровня изученных онкомаркеров исследовались в зависимости от пика продукции БТШ, отражающих степень клеточного стресса эпителиоцитов гортани, которому подвергаются эти клетки при ХГЛ. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica (версия 6,0), а также Biostat 4.03.

Результаты. Показано, что при ХГЛ наиболее информативной в отношении прогноза является оценка количественного уровня онкомаркеров РЭА, SCC и Cyfra 21-1 в сыворотке крови на фоне максимальной продукции белков клеточного стресса (БТШ27, БТШ70 и БТШ90). Уровень сывороточного РЭА был достоверно повышен в сравнении с контролем. При ХГЛ на пике продукции всех стресс-белков (БТШ27, БТШ70 и БТШ90) концентрационный диапазон РЭА составил 2–3 нг/мл, SCC — 1–2 нг/мл и Cyfra 21-1 — 0–1,2 нг/мл.

Заключение. Концентрационный диапазон РЭА от 2 до 3 нг/мл, SCC — от 1 до 2 нг/мл и Cyfra 21-1 — от 0 до 1,2 нг/мл на пике продукции белков клеточного стресса (БТШ27, БТШ70 и БТШ90) является прогностически значимым в отношении малигнизации эпителиоцитов гортани, что может быть учтено в клинической практике.

Ключевые слова: хронический гипертрофический ларингит, онкомаркеры, раково-эмбриональные антигены, антиген плоскоклеточной карциномы, Cyfra 21-1, белки теплового шока, малигнизация

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-81-91

Tumor markers and heat shock proteins of chronic hyperplastic laryngitis as a likely predictor of malignisation in larynx epitheliocytes

I.I. Nazmudinov¹, M.Z. Saidov²

¹Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Russian Federal Medico-Biological Agency;
30/2 Volokolamskoe shosse, Moscow 123182, Russia;

²Dagestan state medical University, Ministry of Health of Russia, 1 Lenin square, Makhachkala, Republic of Dagestan 367000, Russia

Objective: in paper direct results of investigation the products of tumor makers — CEA (carcino-embryonic antigen), CYFRA 21-1 and SCC and heat shock proteins hsp27, hsp70, hsp90. reflecting the possibility of malignization epithelial cells in chronic hyperplastic laryngitis.

Materials and methods. There were investigated 36 patients with chronic hyperplastic laryngitis. It was investigated the production of CEA (carcino-embryonic antigen), CYFRA 21-1, SCC and heat shock proteins hsp27, hsp70 in immune-enzyme method. The variation of serum concentration oncomarkers was investigated in dependent on the maximum production of heat shock proteins reflecting the value of cell stress in chronic hyperplastic laryngitis. Statistics analysis was convey in programs Statistica (version 6,0) and “Biostat 4.03”.

Results. It was shown more prognostic informative in chronic hyperplastic laryngitis the level of CEA, CYFRA 21-1 and SCC on the background of maximum production of heat shock proteins hsp27, hsp70, hsp90. The serum level of CEA was higher in comparison with control. On the maximum of production hsp27, hsp70, hsp90 the concentration of CEA was 2–3 ng/ml, Cyfra 21-1 — 0–1,2 ng/ml and SCC 1–2 ng/ml.

Conclusions. Variation of serum oncomarkers level of CEA — 2–3 ng/ml, CYFRA 21-1 — 0–1,2 ng/ml and SCC — 1–2 ng/ml are the prognostic value in the possibility of malignization epithelial cells in chronic hyperplastic laryngitis. This results is important in clinical practice.

Key words: chronic hyperplastic laryngitis, tumor makers, carcino-embryonic antigen, CYFRA 21-1, squamous cell carcinoma, heat shock proteins, malignisation

Введение

Предраковые заболевания гортани относятся к той категории болезней головы и шеи, которые объединяют в себе фундаментальные аспекты молекулярно-генетических процессов с потенциальной возможностью малигнизации эпителиоцитов гортани, достаточно широкой распространенностью и большой практической значимостью. Отсутствие прогностических критериев вероятности озлокачествления клеток гортани, обладающих приемлемыми для практической работы врача значениями чувствительности и специфичности, добавляют актуальности этой проблеме. Индукция опухолевого роста связана с обязательными предопухолевыми изменениями в слизистой оболочке гортани, представленными дисплазиями (гиперплазиями) эпителия различной степени, и сопровождается повышенной продукцией различных онкомаркеров, в частности, раково-эмбрионального антигена (РЭА), маркера эпителиально-клеточных карцином — цитокератина 19 (Cyfra 21-1) ассоциированного с опухолью антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) [1–4]. Кроме этого, процесс малигнизации эпителиоцитов гортани имеет патогенетическую связь с явлением «клеточного стресса», отражением которого является уровень продукции белков теплового шока (БТШ) различной молекулярной массы [5–7].

В настоящее время нет возможностей определить «точку отсчета» молекулярно-генетических событий, индуцирующих малигнизацию эпителиоцитов и способствующих формированию рака *in situ* и дальнейшему инвазивному росту. Не всегда патоморфологическая картина совпадает с мнением клиницистов о степени тяжести заболевания и возможности малигнизации эпителиоцитов гортани. Многочисленные попытки исследователей в ведущих лабораториях мира определить наиболее информативные показатели вероятных патогенетических механизмов, сопряженных с прогрессированием патологического процесса и малигнизацией эпителиоцитов, приносили преходящий успех. Общепринятые в настоящее время критерии вероятности малигнизации, основанные на оценке степени дисплазии/гиперплазии эпителиоцитов гортани при предраковых заболеваниях этого органа, безусловно, являются наиболее обоснованными и апробированными в клинической практике [8, 9]. Однако и в этом случае нередко отсутствие однозначной интерпретации патоморфологических результатов со стороны практикующих врачей и врачей-патологоанатомов. Именно поэтому понятен интерес исследователей к гуморальным показателям сыворотки крови в отношении отработки возможностей решения фундаментальной проблемы — прогноза малигнизации эпителиоцитов гортани при предраковых заболеваниях гортани. Хронический гипертрофический ларингит (ХГЛ) относят к предраковым заболеваниям гортани и изучение

прогностически важных, с точки зрения вероятности малигнизации эпителиоцитов гортани, показателей является крайне актуальной задачей с практической и научной точки зрения.

Цель настоящего исследования — изучение патоморфологии и иммуногистохимических (ИГХ) данных экспрессии цитокератинов в операционном материале, а также сывороточных уровней онкомаркеров и БТШ как вероятных предикторов малигнизации эпителиоцитов гортани при хроническом гипертрофическом ларингите.

Пациенты и методы

В открытое проспективное контролируемое сравнительное исследование вошли результаты обследования, лечения и наблюдения 36 больных с ХГЛ, из них 25 мужчин (средний возраст $42,3 \pm 8,5$ года) и 11 женщин (средний возраст $52,0 \pm 6,8$ года). В группе сравнения обследованы 17 пациентов с раком гортани, из них 12 мужчин (средний возраст $61,0 \pm 5,4$ года) и 5 женщин (средний возраст $63,0 \pm 7,8$ года). Все пациенты наблюдались в отделении хирургии гортани Федерального научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА России. Контрольную группу составили 14 практически здоровых людей в возрасте 40 ± 9 лет.

Помимо общепринятых методов исследования соматического состояния и состояния ЛОР-органов для детального осмотра полости носа, носоглотки применялся метод фиброскопии. Непрямую эндоларингоскопию проводили с помощью эндоскопа фирмы Karl Storz (Германия) с обзором 70° и 90° . Для лечения гиперкератоза был разработан способ хирургического лечения с применением CO_2 -лазера, заключающийся в иссечении участка дисплазии с максимальным сохранением слизистой оболочки гортани. При гиперкератозах I и II степени проводилась операция хордэктомии 1-го типа с применением CO_2 -лазера и операция хордэктомии 2-го типа при гиперкератозах III степени.

Операционный и биопсийный материал направлялся на патоморфологическое исследование в отделение патологической анатомии ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы». Материал обрабатывался, фиксировался, заливался в парафин и резался в соответствии со стандартными методиками, принятыми в работе патологоанатомических лабораторий. Препараты окрашивались гематоксилин-эозином и изучались под световым микроскопом. Описание патоморфологической картины проводилось с использованием принципов классификации дисплазий эпителия гортани Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

ИГХ-исследования проводились в строгом соответствии с рекомендациями компаний — производителем

лей реагентов. В работе использовались следующие моноклональные антитела (МКАТ) к цитокератинам:

- к цитокератину 19 (Cyfra 21-1): Santa Cruz, SC-6278, мышинные, изотип IgG1;
- пан-цитокератину (C11): Santa Cruz, клон SC-8018, мышинные, изотип IgG1;
- кератину 16: Neo Markers, CA, клон MS-620-P, мышинные;
- кератину 6: Neo Markers, CA, клон MS-766-P, мышинные.

В качестве тест-системы для визуализации результатов ИГХ-исследований использовалась EnVision + Dual Link System-HRP (DAB) (Dako, Дания).

Наиболее демонстративные препараты, включая окрашенные гематоксилин-эозином, сканировались в световом микроскопе Leica DMLB (Швейцария) со встроенной видеокамерой по программе «Leica QWin Colour (GB) for Image Analysis». Видеоизображения переносились на флеш-карту и воспроизводились в тексте работы.

При исследовании количества онкомаркеров и БТШ в сыворотке крови использовали следующие наборы твердофазного иммуноферментного анализа:

- на РЭА: Immulite 2000 (Siemens, Германия),
- на Cyfra 21-1: наборы DRG Instruments (Германия),
- на SCC: наборы Abbott (Германия),
- на БТШ27, БТШ70 и БТШ90: наборы ADI-EKS-500, ADI-EKS-715 и ADI-EKS-895 (Enzo Life Sciences, Catalog Number, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Statistica (версия 6,0), а также Biostat 4.03. База данных создавалась с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Непрерывные переменные в исследуемых выборках представлены в виде медианы (Me) с 25-м; 75-м процентилями. Для определения достоверности различий между двумя сравниваемыми выборками использовался Т-критерий Манна–Уитни, при множественных сравнениях — критерии Крускала–Уоллиса и Данна, для построения диаграмм — возможности сводных таблиц (Microsoft Excel 2007). При определении достоверности отличий (p) критическим приняли уровень статистической значимости не более 0,05.

Результаты и обсуждение

Типичная патоморфология биоптатов слизистой оболочки гортани при ХГЛ у обследованных нами пациентов сводилась к следующим изменениям. В большинстве случаев определялось утолщение (гиперплазия) многослойного плоского эпителия (часто с образованием сосочковых выростов) на всем протяжении за счет шиповатого и рогового слоев, на некоторых участках отмечалось разрыхление рогового слоя с появлением в клетках палочковидных ядер, исчезновение

зернистого слоя (явления паракератоза). Роговой слой был значительно утолщен (явления гиперкератоза), встречались случаи его незначительного разрыхления (рис. 1).

Определялись фокусы акантоза — остроконечные тяжи многослойного плоского эпителия, клетки эпителия в этом участке, погруженные в собственную пластинку слизистой оболочки, — с крупными гиперхромными ядрами, митозами, нарушением полярности. Подобные изменения относили к дисплазии I степени (по классификации ВОЗ). Встречались случаи истончения (атрофии) многослойного плоского эпителия. В собственной пластинке слизистой оболочки определялась воспалительная инфильтрация с наличием лимфоцитов, плазматических клеток и моноцитов, очагами склероза, явлениями слабого отека, расширенными сосудами (рис. 2). В обследованной нами группе больных ХГЛ дисплазия I степени определялась в 35 % случаев.

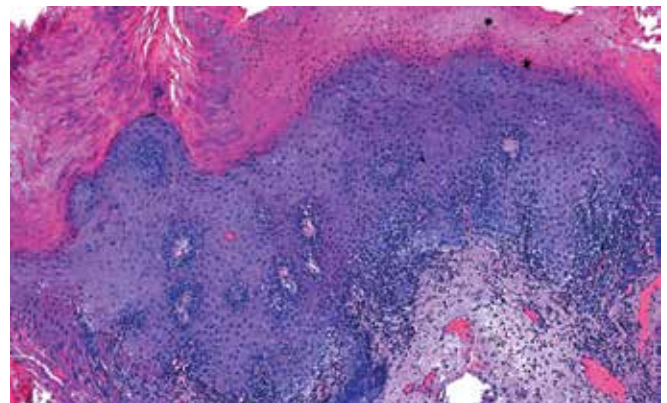


Рис. 1. Слизистая оболочка гортани при хроническом гипертрофическом ларингите; окрашивание гематоксилин-эозином; $\times 100$

Fig. 1. Laryngeal mucosa in chronic hypertrophic laryngitis; hematoxylin and eosin staining; $\times 100$

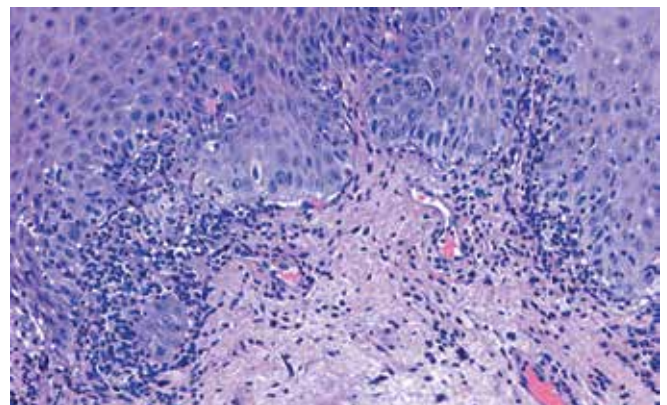


Рис. 2. Дисплазия слизистой оболочки гортани I степени при хроническом гипертрофическом ларингите; окрашивание гематоксилин-эозином; $\times 400$

Fig. 2. Grade I laryngeal dysplasia in chronic hypertrophic laryngitis; hematoxylin and eosin staining; $\times 400$

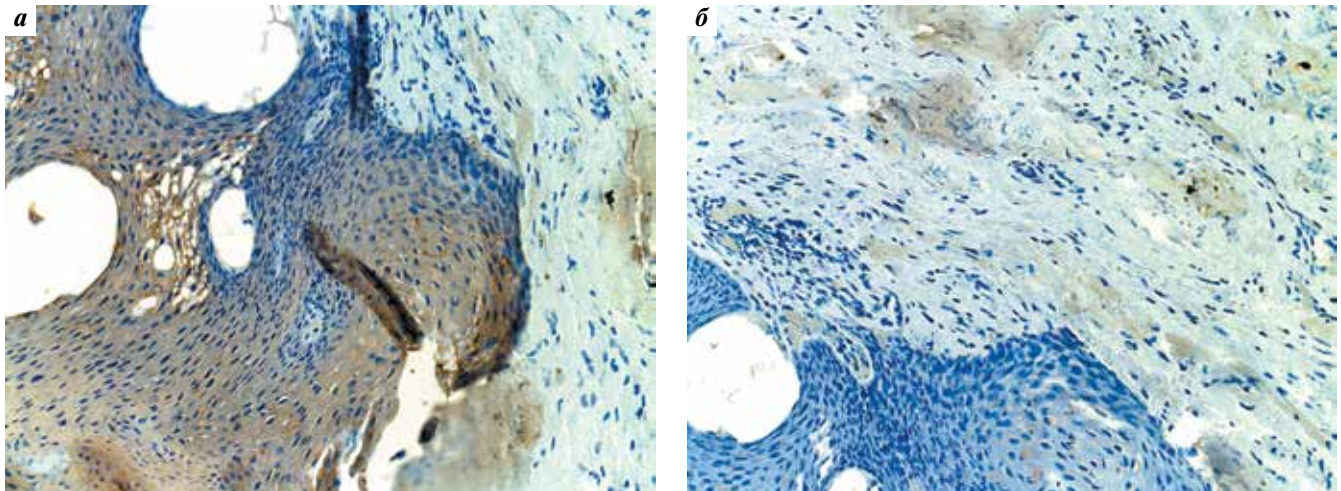


Рис. 3. Положительная реакция на хромоген DAB (3,3'-диаминобензидин) при хроническом гипертрофическом ларингите: а — на цитокератин 6, б — на цитокератин 19 (Cyfra 21-1); $\times 200$

Fig. 3. Positive DAB (3,3' — diaminobenzidine) chromogen reaction in chronic hypertrophic laryngitis: a — for cytokeratin 6, б — for cytokeratin 19 (Cyfra 21-1); $\times 200$

Важно было изучить экспрессию цитокератинов *in situ*, поскольку известно значение этого семейства белков как маркеров степени дисплазии слизистой оболочки гортани. Кроме этого, весьма интересно было оценить корреляцию экспрессии цитокератинов *in situ* с уровнем онкомаркера Cyfra 21-1 в сыворотке крови больных ХГЛ. Результаты ИГХ-исследований экспрессии цитокератинов *in situ* свидетельствуют о том, что слабopоложительная реакция эпителия слизистой оболочки определялась по отношению к цитокератину 19 (Cyfra 21-1) и кератину 16. Экспрессия кератина 6 практически отсутствовала. Примечательно, что уровень сывороточного Cyfra 21-1 у обследованных больных ХГЛ определял тенденцию к снижению этого показателя по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Отметим, что реакция была незначительной, занимала небольшие участки эпителия, в некоторых случаях граница между ними была размыта. На рис. 3 видна незначительная экспрессия цитокератина 11 в области многослойного плоского неороговевающего эпителия. Слабая экспрессия Cyfra 21-1 тестировалась преимущественно в подлежащей строме, представленной плотной соединительной тканью (рис. 3б).

На фоне представленных патоморфологических и ИГХ-изменений слизистой оболочки гортани при ХГЛ крайне интересно было изучить сывороточные уровни онкомаркеров и БТШ.

Из всех известных и хорошо охарактеризованных онкомаркеров мы остановились на наиболее информативных — это РЭА, антиген SCC и фрагмент цитокератина 19 Cyfra 21-1. Из группы БТШ были исследованы БТШ27, БТШ70 и БТШ90.

Результаты изучения уровня РЭА, Cyfra 2-1 и SCC в сыворотке крови у больных групп ХГЛ и раком гортани (в качестве группы сравнения) представлены

в табл. 1. Видно, что у больных ХГЛ уровень сывороточного РЭА статистически достоверно ($p < 0,01$) превышал аналогичные показатели в контрольной группе. Такая же картина наблюдалась и в группе больных раком гортани. Иными словами, течение ХГЛ и рака гортани сопровождалось усилением синтеза РЭА и повышением их сывороточного уровня. Напротив, значения Cyfra 21-1 в обеих исследованных группах по сравнению с контрольной имели тенденцию к снижению, но статистически недостоверную ($p > 0,05$), которая сопровождалась слабopоложительной ИГХ-реакцией эпителия слизистой оболочки у больных ХГЛ в отношении цитокератина 19 (Cyfra 21-1) и кератина 16. Уровень сывороточного SCC при ХГЛ практически не отличался от показателей в контрольной группе, в то время как у больных раком гортани увеличение SCC достигало статистически достоверных значений по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Таким образом, вариации количественного уровня РЭА при ХГЛ (с учетом синергичности этих изменений с изменениями в группе больных раком гортани) могут быть подвергнуты дальнейшему анализу на предмет использования их в качестве биомаркера течения и прогноза ХГЛ.

Представлял интерес расчет доли пациентов с ХГЛ, у которых конкретные результаты уровней онкомаркеров превышали значение верхнего (75-го) процентиля в контрольной группе, который был взят в качестве «планки», в связи с достоверным увеличением РЭА и SCC у обследованных больных. Из табл. 2 видно, что у 85,7 % больных ХГЛ определялся уровень РЭА, превышающий значение 1,56 нг/мл (значение 75-го процентиля в контрольной группе), а у больных раком гортани этот процент достигал 94 %. Доля больных ХГЛ, у которых уровни SCC превышали значение

Таблица 1. Значения онкомаркеров в сыворотке крови при хроническом гипертрофическом ларингите (ХГЛ) и раке гортани, нг/мл, Ме (25-й; 75-й процентиля)
Table 1. Tumor marker serum levels in chronic hypertrophic laryngitis (CHL) and laryngeal cancer, ng/ml, Me (25; 75 percentiles)

Группа больных Patient group	Раково-эмбриональный антиген Carcinoembryonic antigen	Онкомаркер Cyfra 21-1 Cyfra 21-1 tumor marker	Антиген плоскоклеточной карциномы Squamous cell carcinoma antigen
ХГЛ, $n = 15$ CHL, $n = 15$	2,44 (2; 2,6)**	0,36 (0,25; 0,61)	1,2 (1,15; 1,85)
Рак гортани, $n = 10$ Laryngeal cancer, $n = 10$	2,63 (2,1;4,4)**	0,36 (0,22;0,63)	1,7 (1,3; 3,5)*
Контрольная, $n = 14$ Control, $n = 14$	1,55 (1,09;1,56)	0,57 (0,37;0,59)	1,1 (1;1,4)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – по сравнению с контролем (Т-критерий Манна–Уитни).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared to control (Mann-Whitney U-test).

Таблица 2. Доля больных хроническим гипертрофическим ларингитом (ХГЛ) и раком гортани относительно уровней онкомаркеров, превышающих значения 75-го процентиля в контрольной группе, %

Table 2. Percent of patients with chronic hypertrophic laryngitis (CHL) and laryngeal cancer in relation to tumor marker levels above the level of 75th percentile in the control group, %

Группа больных Patient group	Раково-эмбриональный антиген Carcinoembryonic antigen	Онкомаркер Cyfra 21-1 Cyfra 21-1 tumor marker	Антиген плоскоклеточной карциномы Squamous cell carcinoma antigen
	1,56 нг/мл 1.56 ng/ml	0,59 нг/мл 0.59 ng/ml	1,4 нг/мл 1.4 ng/ml
ХГЛ, $n = 15$ CHL, $n = 15$	85,7	28,5	42,8
Рак гортани, $n = 10$ Laryngeal cancer, $n = 10$	94	29	71,5

Таблица 3. Значения белков теплового шока (БТШ) при хроническом гипертрофическом ларингите (ХГЛ) и раке гортани, нг/мл, Ме (25-й; 75-й процентиля)
Table 3. Levels of heat shock proteins (HSP) in chronic hypertrophic laryngitis (CHL) and laryngeal cancer, ng/ml, Me (25; 75 percentiles)

Группа больных Patient group	БТШ27 HSP27	БТШ70 HSP70	БТШ90 HSP90
ХГЛ, $n = 15$ CHL, $n = 15$	30 (27,9; 349,2)*	7,8 (6,4; 9,4)**	62,7 (51; 74)
Рак гортани, $n = 10$ Laryngeal cancer, $n = 10$	28 (20,8;112,1)**	6,4 (4,4;7,9)**	51 (34,8;62,7)*
Контрольная группа, $n = 14$ Control, $n = 14$	413,6 (305;423)	36,2 (30,2;43,4)	73,6 (61;87,7)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем (Т-критерий Манна–Уитни).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared to control (Mann-Whitney U-test).

1,4 нг/мл (значение 75-го процентиля в контрольной группе), составила 42,8 %, а при раке гортани она возросла до 71,5 %. При раке гортани, напомним, определялось достоверное увеличение сывороточного уровня SCC по сравнению с контролем. По Cyfra 21-1 полученные результаты не представляли информационной ценности, т. е. уровни сывороточных РЭА и SCC при ХГЛ являются патогенетически взаимосвязанными.

Количественные уровни БТШ27, БТШ70 и БТШ90 в сыворотке крови у больных ХГЛ и при раке гортани представлены в табл. 3. Видно, что при ХГЛ, так же

как и при раке гортани, отмечается статистически достоверное снижение и БТШ27, и БТШ70 ($p < 0,05$, $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Примечательно, что значения этих белков были практически идентичны в двух исследованных группах больных. БТШ90 достоверно снижался по сравнению с данными в контрольной группе только при раке гортани.

С учетом того, что уровни БТШ при ХГЛ были ниже по сравнению с контролем, мы оценили количественное разделение больных по отношению к значениям 25-го процентиля контрольной группы (табл. 4).

Таблица 4. Доля больных хроническим гипертрофическим ларингитом (ХГЛ) и раком гортани относительно уровней белков теплового шока (БТШ) со значениями ниже 25-го перцентилия в контрольной группе, %

Table 4. Percent of patients with chronic hypertrophic laryngitis (CHL) and laryngeal cancer in relation to heat shock proteins (HSP) levels below the level of 25th percentile in the control group, %

Группы больных Patient group	БТШ27 HSP 27	БТШ70 HSP 70	БТШ90 HSP 90
	305 нг/мл 305 ng/ml	30 нг/мл 30 ng/ml	61 нг/мл 61 ng/ml
ХГЛ, $n = 15$ CHL, $n = 15$	71,4	100	28,5
Рак гортани, $n = 10$ Laryngeal cancer, $n = 10$	85,7	100	57

Как видно, все обследованные больные (с ХГЛ и раком гортани) имели уровни БТШ70 ниже 30 нг/мл по сравнению со значением БТШ70 (25-го перцентил) в контрольной группе, в то время как в контрольной группе такой уровень имели только 25 % здоровых доноров. Показатели БТШ27 в группах ХГЛ и больных раком гортани превышали контрольные более чем в 2 раза. Наибольшее количество случаев, при которых уровень БТШ90 был ниже 61 нг/мл (значение 25-го перцентилия в контрольной группе), было зарегистрировано в группе больных раком гортани (57 %), в то время как у больных ХГЛ эти цифры практически не отличались от контрольных. Таким образом, при разработке предложений относительно прогностической ценности уровней БТШ при ХГЛ, помимо констатации факта ингибиции продукции БТШ также весьма информативен расчет доли пациентов, у которых уровень БТШ ниже значений 25-го перцентилия по сравнению с контрольной группой.

В обследованной нами группе больных ХГЛ дисплазия I степени определялась в 35 % случаев, из чего

вытекает, что синхронные изменения уровней онкомаркеров и БТШ при раке гортани и ХГЛ могут быть рассмотрены в качестве прогностических маркеров относительно вероятности малигнизации эпителия гортани при ХГЛ. Причем это заключение распространяется не только на случаи ХГЛ, сопровождающиеся дисплазией I степени, но и на случаи, при которых дисплазия не определяется.

Дальнейший анализ результатов наших исследований связан с оценкой распределения уровней БТШ в зависимости от колебаний количества онкомаркеров в сыворотке крови больных ХГЛ. Цель анализа – это, прежде всего, определение количественных диапазонов сопряженных изменений БТШ и онкомаркеров, односторонних и при ХГЛ, и при раке гортани. С этой целью мы использовали возможности сводной таблицы программы Microsoft Excel. В случаях, когда в такие диапазоны попадает максимальное количество больных, а также при наличии достоверных корреляционных взаимосвязей и высоких показателях чувствительности, специфичности и прогностичности использованных тестов, можно рекомендовать подобные показатели в качестве прогностических, представив вероятность озлокачествления процесса при ХГЛ. При таких условиях замеров показателей мы можем определить значения онкомаркеров на максимальном уровне клеточного стресса эпителиоцитов гортани, определяемого по продукции БТШ.

Распределение уровней БТШ27 и соответствующих значений РЭА в периферической крови больных ХГЛ представлено на рис. 4а. С целью сравнительного анализа аналогичная диаграмма по отношению к раку гортани отражена на рис. 4б. Видно, что максимальные уровни БТШ27 и при ХГЛ, и при раке гортани встречаются только в случаях, когда показатели РЭА у этих больных находятся в диапазоне от 2 до 3 нг/мл. Иными словами, стресс эпителиоцитов гортани, возникающий

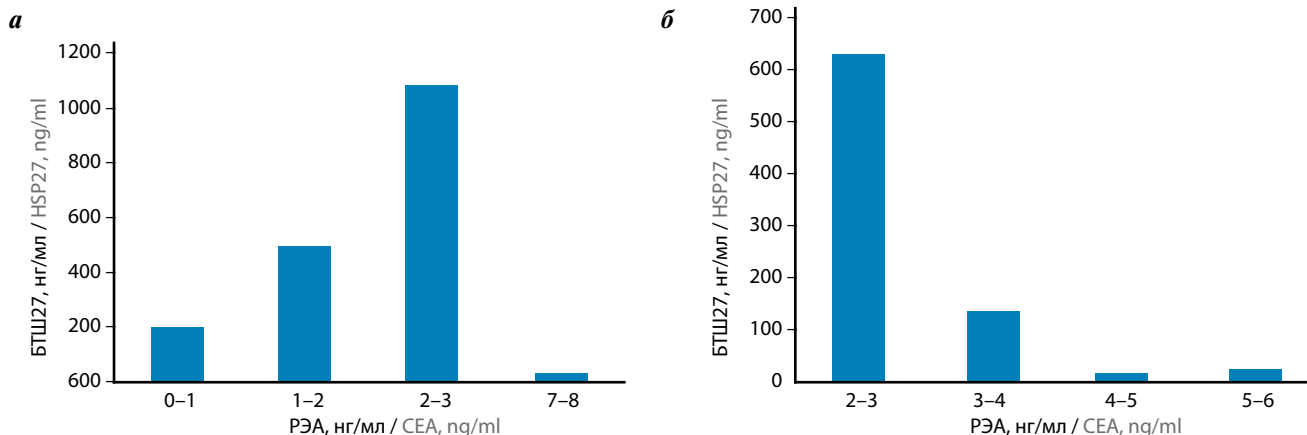


Рис. 4. Уровень белков теплового шока 27 (БТШ27) в различных диапазонах концентрации раково-эмбрионального антигена (РЭА) при хроническом гипертрофическом ларингите (а) и раке гортани (б)

Fig. 4. Levels of heat shock protein 27 (HSP27) for various ranges of carcinoembryonic antigen (CEA) concentration in chronic hypertrophic laryngitis (a) and laryngeal cancer (b)

при ХГЛ и раке гортани, сопровождается максимальным выбросом в кровь БТШ27. Этот уровень чутко отражает состояние систем клеточного жизнеобеспечения, и данный процесс сопровождается синтезом РЭА в указанном количественном диапазоне. Условно эти соотношения можно представить так:

РЭА — от 2 до 3 нг/мл ~ *max* БТШ27.

В соответствии с принципами анализа, принятыми в настоящей работе, указанные соотношения можно рекомендовать в качестве прогностических относительно вероятности озлокачествления эпителиоцитов при ХГЛ. Напомним, что при ХГЛ и раке гортани уровни РЭА достоверно повышались по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$, см. табл. 1); у максимального количества больных с этими заболеваниями уровни РЭА превышали значения 1,56 нг/мл (значение 75-го перцентиля в контрольной группе) (см. табл. 2).

На рис. 5а и б отражены уровни БТШ70 при различных количественных диапазонах РЭА в крови больных ХГЛ и раком гортани. Видно, что и в этих случаях максимальные уровни БТШ70 встречаются только в тех случаях, когда уровни РЭА у этих больных находятся в диапазоне от 2 до 3 нг/мл. Указанные соотношения можно представить следующим образом:

РЭА — от 2 до 3 нг/мл ~ *max* БТШ70.

Подчеркнем важный элемент результатов — это синергизм изменений при ХГЛ и раке гортани.

На рис. 6а и б представлены аналогичные диаграммы, касающиеся уровня БТШ90. Картина по нему также принципиально не отличается от предшествующих данных. Видно, что максимальные уровни БТШ90 приходятся на диапазон РЭА от 2 до 3 нг/мл. Соотношения выглядят следующим образом:

РЭА — от 2 до 3 нг/мл ~ *max* БТШ90.

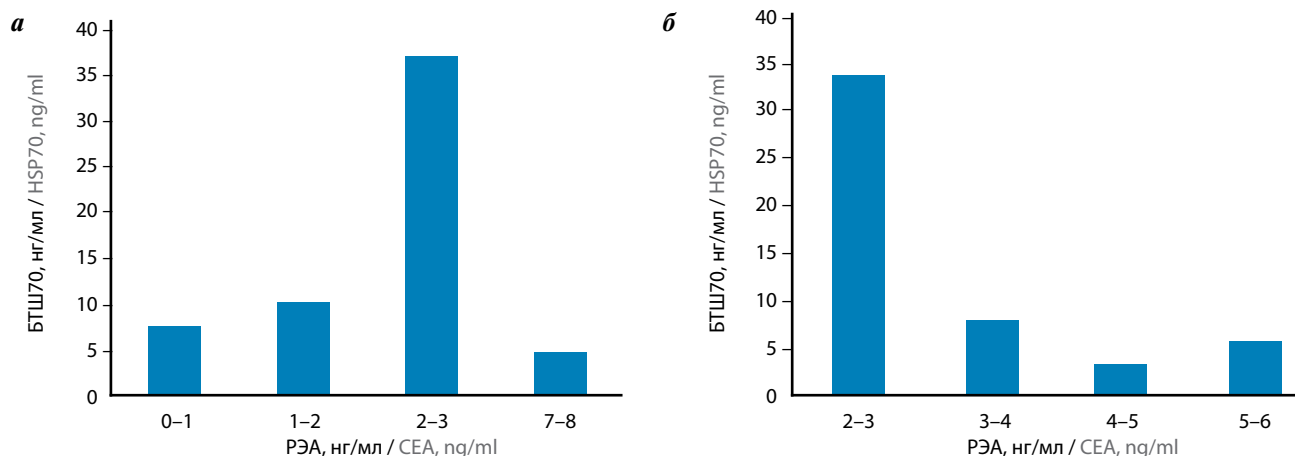


Рис. 5. Уровень белков теплового шока 70 (БТШ70) в различных диапазонах концентрации раково-эмбрионального антигена (РЭА) при хроническом гипертрофическом ларингите (а) и раке гортани (б)

Fig. 5. Levels of heat shock protein 70 (HSP70) for various ranges of carcinoembryonic antigen (CEA) concentration in chronic hypertrophic laryngitis (a) and laryngeal cancer (b)

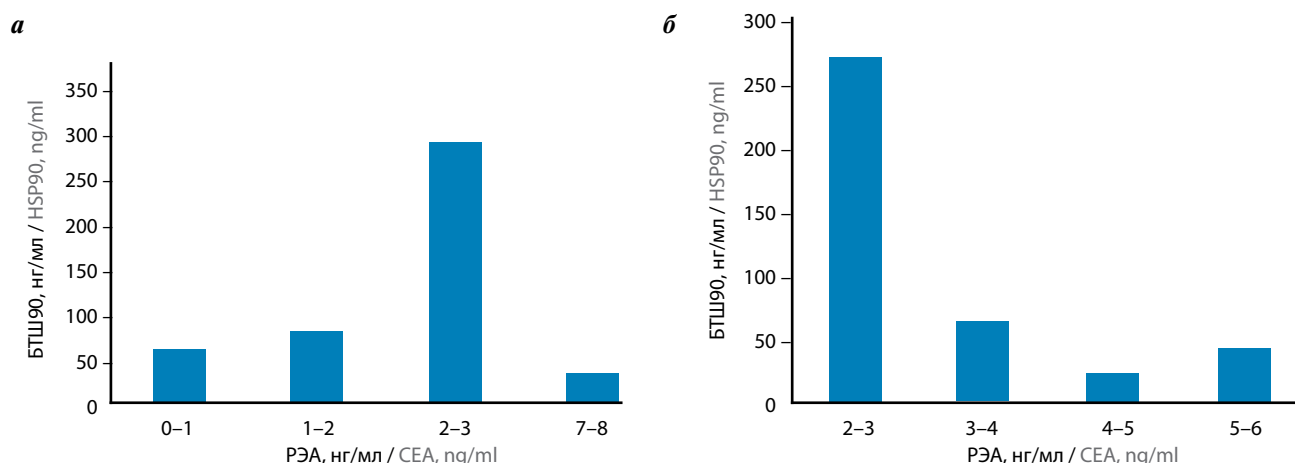


Рис. 6. Уровень белков теплового шока 90 (БТШ90) в различных диапазонах концентрации раково-эмбрионального антигена (РЭА) при хроническом гипертрофическом ларингите (а) и раке гортани (б)

Fig. 6. Levels of heat shock protein 90 (HSP90) for various ranges of carcinoembryonic antigen (CEA) concentration in chronic hypertrophic laryngitis (a) and laryngeal cancer (b)

Также отмечается синергизм изменений БТШ90 и РЭА при ХГЛ и раке гортани. Таким образом, основываясь на результатах анализа полученных данных, уровни РЭА от 2 до 3 нг/мл при ХГЛ можно рассматривать в качестве прогностических относительно трансформации ХГЛ в рак гортани.

Следующий блок полученных результатов касался взаимоотношений БТШ с уровнем SCC. Диаграммы, отражающие уровни БТШ27 в различных количественных диапазонах SCC при ХГЛ и раке гортани, представлены на рис. 7а и б. Видно, что при ХГЛ максимальный уровень БТШ27 определяется в диапазоне концентраций SCC от 1 до 2 нг/мл, в то время как при раке гортани их максимальный уровень наблюдался в диапазоне концентраций SCC от 4 до 6 нг/мл, т. е. синергичности изменений изученных показателей при ХГЛ и раке гортани не наблюдается. Эти показатели характеризуют каждое заболевание в отдельности, и рекомендовать их использование в качестве прогностического теста при ХГЛ оснований нет.

Иная картина открывается в отношении БТШ70 и БТШ90. На рис. 8а и б представлены диаграммы, отражающие уровни БТШ70 при количественных диапазонах SCC в сыворотке крови. Очевидно, что в отношении БТШ70 наблюдается синергизм изменений SCC: при ХГЛ максимальный уровень БТШ70 определяется в диапазоне концентраций SCC от 1 до 2 нг/мл, при раке гортани он регистрируется в диапазоне концентраций SCC от 0 до 2 нг/мл. Напомним, что абсолютный уровень SCC в сыворотке крови больных в группе ХГЛ определял только тенденцию к повышению ($p > 0,05$) по сравнению с контрольной группой, в то время как при раке гортани эти различия становились статистически достоверными (см. табл. 1). Доля больных ХГЛ, у которых значения SCC превышали значения 75-го перцентиля контрольной группы (1,4 нг/мл), составила 42,8 %. При раке гортани эта доля удваивалась — 71,5 % (см. табл. 2). Все вместе взятое позволяет ввести значения SCC в сыворотке крови больных ХГЛ, превышающие 1,4 нг/мл, в качестве

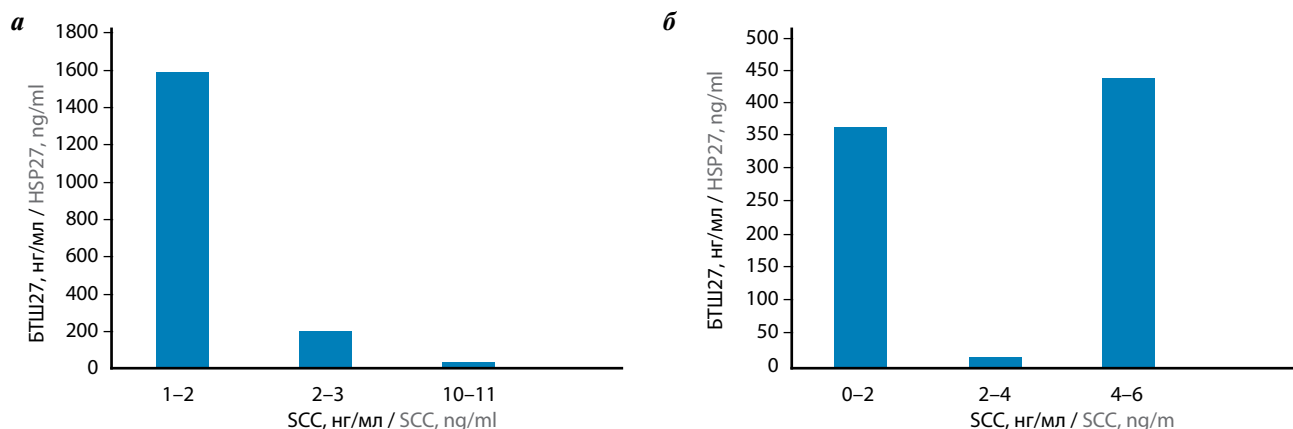


Рис. 7. Уровень белков теплового шока 27 (БТШ27) в различных диапазонах концентрации плоскоклеточной карциномы (SCC) при хроническом гипертрофическом ларингите (а) и раке гортани (б)

Fig. 7. Levels of heat shock protein 27 (HSP27) for various ranges of squamous cell carcinoma antigen (SCC) concentration in chronic hypertrophic laryngitis (a) and laryngeal cancer (b)

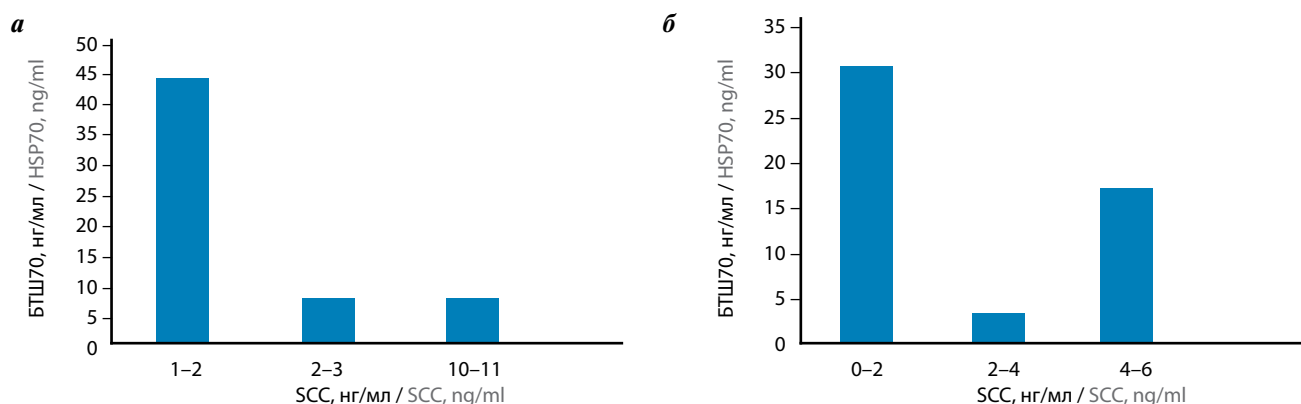


Рис. 8. Уровень белков теплового шока 70 (БТШ70) в различных диапазонах концентрации плоскоклеточной карциномы (SCC) при хроническом гипертрофическом ларингите (а) и раке гортани (б)

Fig. 8. Levels of heat shock protein 70 (HSP 70) for various ranges of squamous cell carcinoma antigen (SCC) concentration in chronic hypertrophic laryngitis (a) and laryngeal cancer (b)

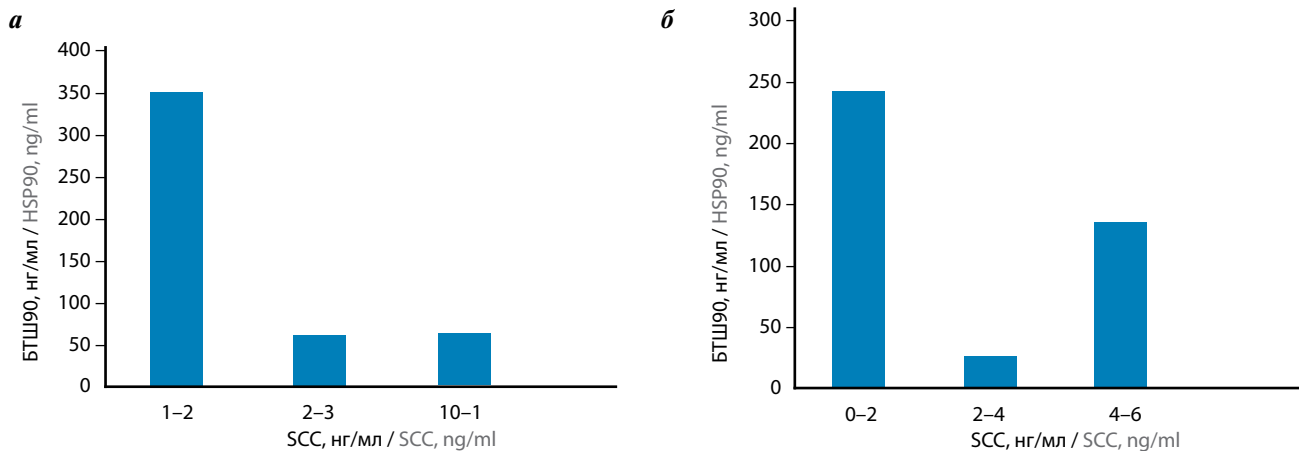


Рис. 9. Уровень белков теплового шока 90 (БТШ90) в различных диапазонах концентрации плоскоклеточной карциномы (SCC) при хроническом гипертрофическом ларингите (а) и раке гортани (б)

Fig. 9. Levels of heat shock protein 90 (HSP 90) for various ranges of squamous cell carcinoma antigen (SCC) concentration in chronic hypertrophic laryngitis (a) and laryngeal cancer (б)

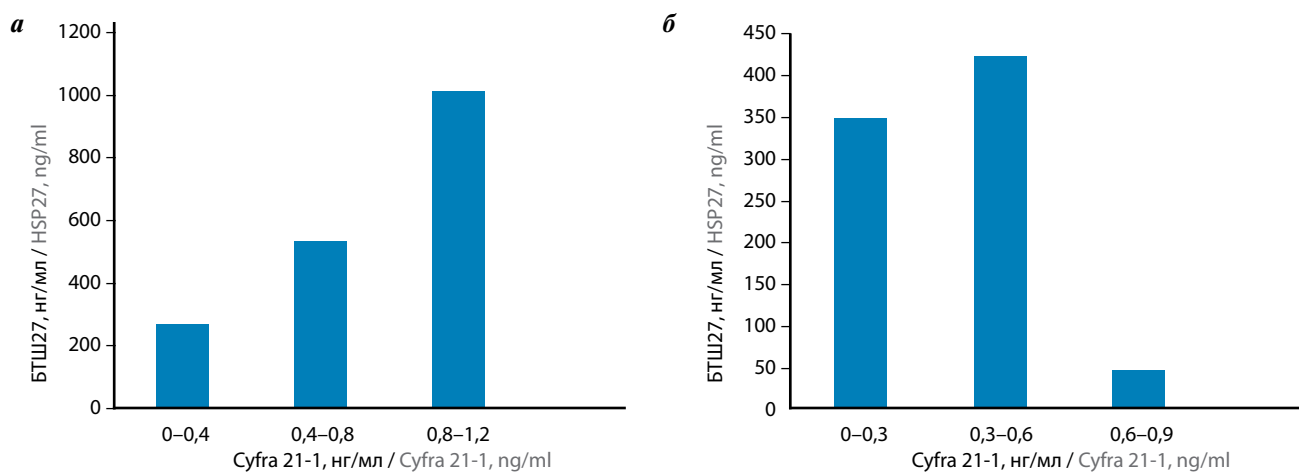


Рис. 10. Уровень белков теплового шока 27 (БТШ27) в различных диапазонах концентрации цитокератина 19 (Cyfra 21-1) при хроническом гипертрофическом ларингите (а) и раке гортани (б)

Fig. 10. Levels of heat shock protein 27 (HSP 27) for various ranges of cytokeratin 19 (Cyfra 21-1) concentration in chronic hypertrophic laryngitis (a) and laryngeal cancer (б)

прогностических в отношении вероятности малигнизации эпителия гортани.

Изложенное в полной мере относится и к БТШ90. На рис. 9а и б представлены диаграммы, отражающие соотношения уровней этого белка и SCC в сыворотке крови, на которых видно, что синергизм в отношении максимального уровня БТШ90 при ХГЛ и раке гортани достигается в диапазоне концентраций SCC от 0 до 2 нг/мл, таким образом все вышесказанные характеристики по БТШ70 в полной мере можно отнести и к БТШ90.

Третьим изученным нами онкомаркером был Cyfra 21-1. Как явствует из табл. 1, достоверных изменений уровней Cyfra 21-1 при ХГЛ и раке гортани не наблюдается. Более того, отмечается тенденция к понижению концентраций фрагментов цитокератинов 19 в сыворотке крови. Однако оценка соответствий значений

БТШ и Cyfra 21-1 в сыворотке крови (рис. 10а и б) выявила определенные закономерности. Как видно из диаграмм, синергичности достижений максимальных уровней БТШ27 и количественных диапазонов Cyfra 21-1 при ХГЛ и раке гортани не наблюдается, соответственно информативности в контексте цели настоящей работы эти результаты не несут. Однако, если обратиться к БТШ70, картина существенно меняется. На диаграммах в отношении БТШ70 и уровней Cyfra 21-1 (рис. 11а и б) видно, что максимальный уровень БТШ70 достигается практически в едином диапазоне Cyfra 21-1 — от 0 до 0,4 нг/мл при ХГЛ и раке гортани. Вполне правомерно заключение о том, что стресс эпителиоцитов гортани при ХГЛ сопровождается достоверной связью с синтезом онкомаркера Cyfra 21-1 до уровня 0,4 нг/мл. Кроме этого, синергичность этих изменений при ХГЛ и раке гортани позво-

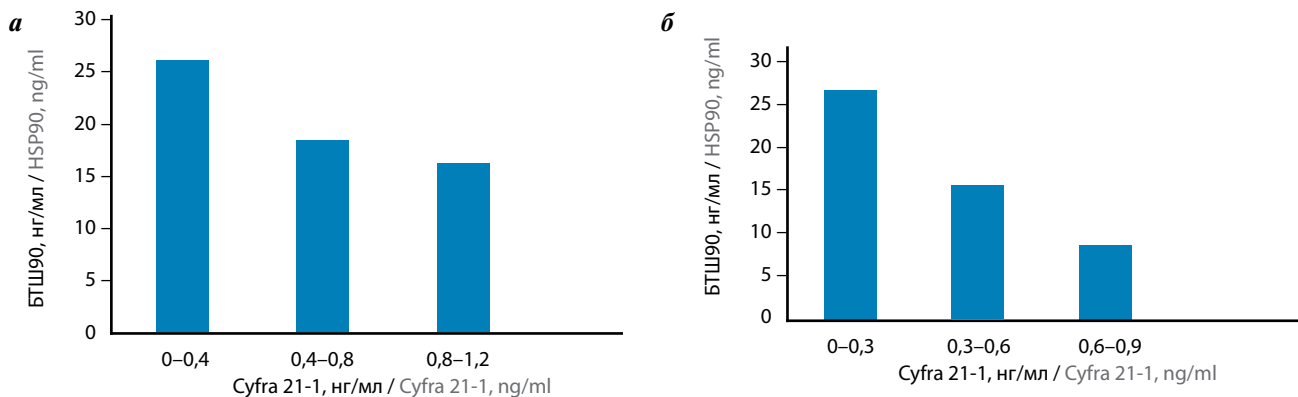


Рис. 11. Уровень белков теплового шока 70 (БТШ70) в различных диапазонах концентрации цитокератина 19 (Cyfra 21-1) при хроническом гипертрофическом ларингите (а) и раке гортани (б)

Fig. 11. Levels of heat shock protein 70 (HSP 70) for various ranges of cytokeratin 19 (Cyfra 21-1) concentration in chronic hypertrophic laryngitis (a) and laryngeal cancer (b)

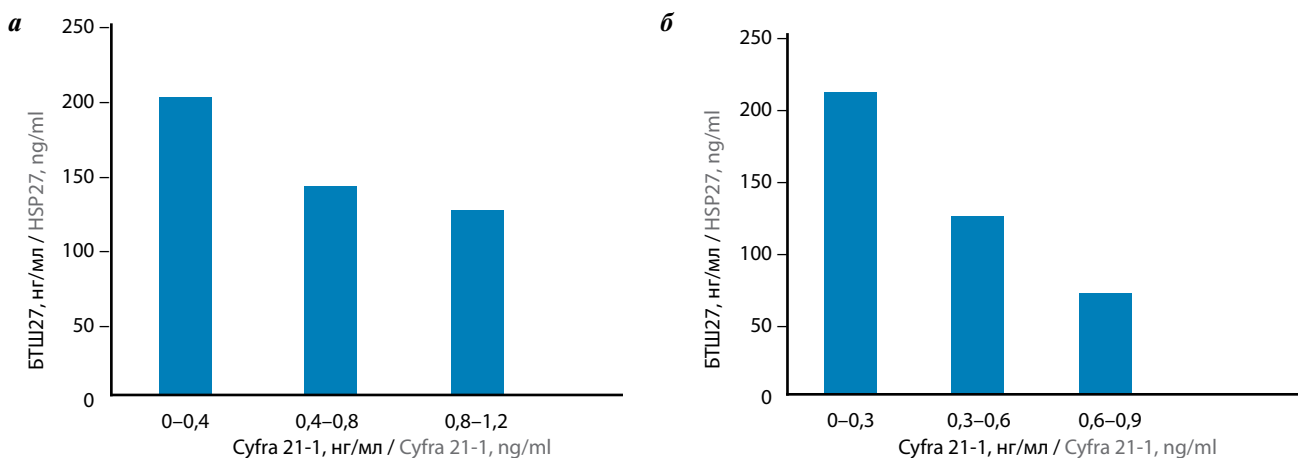


Рис. 12. Уровень белков теплового шока 90 (БТШ90) в различных диапазонах концентрации цитокератина 19 (Cyfra 21-1) при хроническом гипертрофическом ларингите (а) и раке гортани (б)

Fig. 12. Levels of heat shock protein 90 (HSP 90) for various ranges of cytokeratin 19 (Cyfra 21-1) concentration in chronic hypertrophic laryngitis (a) and laryngeal cancer (b)

ляет отнести значения Cyfra 21-1 до 0,4 нг/мл при ХГЛ к числу прогностических в отношении вероятности озлокачествления эпителиоцитов.

Диаграммы в отношении БТШ90 (рис. 12а и б) представляются идентичными диаграммам по БТШ70 (см. рис. 11а и б). И в этом случае максимум синтеза БТШ90 приходится на диапазон концентраций Cyfra 21-1 от 0 до 0,4 нг/мл. Соответственно, заключение, представленное по БТШ70, полностью относится и к БТШ90.

Заключение

Примененный нами при анализе фактического материала методологический прием, позволяющий оценить соотношение уровней продукции белков клеточного стресса (в основном максимального) с концентрационным диапазоном сывороточных онкобелков при ХГЛ, показал себя достаточно информативным в отношении определения критериев вероятной малигнизации эпителиоцитов гортани. Обязательный компонент подобного

приема — это сравнение полученных результатов с аналогичными результатами при раке гортани.

Учет патоморфологических признаков, прежде всего рака *in situ*, а также степени дисплазии эпителия, является в настоящее время единственным используемым на практике методологическим подходом скрининга пациентов групп риска [8, 9]. Практическое исполнение такого подхода сопряжено с рядом трудностей, в частности, с проблемой регулярного получения и изучения ткани слизистой оболочки гортани, а также с необходимостью проведения ИГХ-исследований на онкомаркеры. Молекулярно-генетические методы, позволяющие тестировать патологические и/или мутантные гены в настоящее время в клинической практике еще не приняты. При этом мониторинг по растворимым факторам сыворотки крови безусловно более доступен. В качестве основных показателей были изучены сывороточные уровни наиболее информативных при заболеваниях гортани онкомаркеров — РЭА и Cyfra 21-1,

а также SCC. Важной особенностью использованной нами методологии было то, что продукция указанных онкомаркеров изучалась во взаимосвязи с продукцией клеточных стресс-белков (БТШ27, БТШ70 и БТШ90) и учитывалась концентрация сывороточных онкомаркеров на пике продукции всех классов БТШ. Последнее обстоятельство имеет принципиальное значение с учетом того, что все молекулярно-генетические события, предшествующие собственно процессу малигнизации эпителиоцитов, сопряжены с выраженным клеточным стрессом. Наиболее чувствительным показателем этого стресса является уровень продукции БТШ [6, 7]. Подобный подход обеспечивал максимальную информативность тех диапазонов концентраций онкомаркеров, которые соответствовали пику продукции БТШ.

Принимая во внимание то, что изученные нами показатели интерпретировались в контексте вероятности малигнизации эпителиоцитов гортани, был необходим сравнительный анализ полученных данных с аналогичными данными по контрольной группе здоровых доноров и больных раком гортани. Последняя группа больных выступала в качестве точки отсчета, приближение к которой означало повышение вероятности малигнизации эпителиоцитов при ХГЛ.

Анализ полученных результатов проводился с учетом пика продукции стресс-белков — БТШ27, БТШ70 и БТШ90. Однако общий уровень этих белков в сыворотке крови больных ХГЛ был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (см. табл. 3), что расходится с некоторыми данными литературы, со-

гласно которым опухолевые заболевания головы и шеи сопровождаются увеличением уровня этих белков [5–7, 10]. Эти результаты можно объяснить следующим образом. Процесс хронического воспаления в слизистой оболочке гортани является мощным фактором стресса эпителиоцитов. Основным и специфическим признаком этого стресса является увеличение продукции БТШ [6, 7, 10]. Известно, что эти белки высвобождаются в окружающую среду, в том числе и в сыворотку крови, как в свободной, так и в связанной форме [7, 10]. Последняя формируется благодаря образованию БТШ прочных комплексов с молекулами субстрата. При ХГЛ связанные формы БТШ преобладают над свободными, соответственно, в формирование этих комплексов вовлечено больше молекул из пула свободных БТШ, и этот процесс уменьшает общий сывороточный уровень последних. Примененный нами метод иммуноферментного анализа регистрирует только свободные формы БТШ.

С использованием возможностей сводных таблиц показано, что на пике продукции всех стресс-белков при ХГЛ концентрационный диапазон РЭА составлял 2–3 нг/мл, SCC — 1–2 нг/мл и Cyfra 21-1 — 0–1,2 нг/мл. Аналогичные показатели при раке гортани имели тенденцию к повышению по сравнению с ХГЛ. На этом основании представленные значения онкомаркеров при ХГЛ могут быть использованы в качестве прогностических. Наличие указанных значений и тем более их повышение может свидетельствовать о возможности малигнизации эпителиоцитов гортани при ХГЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шелковникова А.В., Осипов В.Д., Герасимова И.Ю. Неспецифические опухолевые маркеры и клико-морфологические показатели в диагностике и лечении предрака и раннего рака гортани. Вестник оториноларингологии 2008;5(прил.):307–8.
2. Alkotiyan K., Wiegand S., Müller H.H. et al. Cyfra 21-1 as a tumor marker for follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Anticancer Res* 2010;30(6):2291–6. PMID: 20651382.
3. Céruse P., Rabilloud M., Charrié A. et al. Study of Cyfra 21-1, a tumor marker, in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114(10):768–76. DOI: 10.1177/000348940511401006. PMID: 16285267.
4. Eleftheriadou A., Chalastras T., Ferekidou E. et al. Clinical effectiveness of tumor markers in squamous cell carcinoma of the larynx. *Anticancer Res* 2006;26(3B):2493–7. PMID: 16821638.
5. Титов В.Н., Крылин В.В. Стресс. Белки-шапероны. Нарушение биологической функции эндоэкологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления (лекция). Клиническая лабораторная диагностика 2010;5:20–35.
6. Chen J.H., Chen L.M., Xu L.Y. et al. Expression and significance of heat shock proteins in esophageal squamous cell carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2006;28(10):758–61. [Article in Chinese] PMID: 17366788.
7. Ciocca D., Calderwood S.K. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones* 2005;10(2):86–103. PMID: 6038406.
8. Blackwell K.E., Fu Y.S., Calcaterra T.C. et al. Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. *Cancer* 1995;75(2):457–63. PMID: 7812916.
9. Cupić H., Kruslin B., Beliczka M. Epithelial hyperplastic lesions of the larynx in biopsy specimens. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;527:103–4. PMID: 9197494.
10. Киселев В.И., Северин Е.С., Пальцев М.А. Противоопухолевые вакцины. Белки теплового шока как индукторы противоопухолевого иммунитета. Молекулярная медицина 2005;1:3–21.

Актуальные вопросы перистомального рецидива рака гортани (обзор литературы)

А.О. Гузь, А.С. Захаров, А.В. Гарев

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия 454018, Челябинск, ул. Блюхера, 42;
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Александр Олегович Гузь guz_a_o@mail.ru

Лечение рецидива рака гортани остается клинически сложной задачей. Перистомальный рецидив — одно из тяжелых осложнений рака гортани, встречается у 2–15 % пациентов после ларингэктомии, имеет неблагоприятный прогноз: 2-летняя выживаемость составляет 45 % у пациентов с I и II стадиями рецидива (по G.A. Sisson) и 9,0 % у пациентов с III и IV стадиями. Развитие стомального рецидива происходит в течение 2 лет после оперативного вмешательства. На его развитие влияют такие главные факторы, как расположение опухоли в подскладочном отделе гортани, размер первичной опухоли, наличие регионарных метастазов, наложенная до ларингэктомии трахеостома, подслизистое распространение опухоли на трахею. Это необходимо учитывать при назначении адъювантной терапии и выборе лечения у первичных пациентов с учетом патогенетических механизмов развития стомального рецидива.

При многообразии оценок клинической картины и факторов формирования перистомального рецидива при раке гортани требуется современная оценка с учетом комплексного подхода к лечению основного заболевания с целью достижения низкого уровня развития стомального рецидива.

Ключевые слова: рак гортани, факторы риска, перистомальный рецидив, ларингэктомия, лимфаденэктомия.

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-92-98

Peristomal recurrence of laryngeal cancer (literature review)

A.O. Guz', A.S. Zakharov, A.V. Garev

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 42 Blyukher Str., Chelyabinsk, 454018, Russia;
South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskoy Str., Chelyabinsk, 454092, Russia

Treatment of recurrent laryngeal cancer remains challenging for clinicians. Peristomal recurrence is one of the severest complications of laryngeal cancer that occurs in 2–15 % of patients after laryngectomy and has a poor prognosis: the two-year survival rate is 45 % in patients with stage I and stage II recurrence (according to G.A. Sisson) and 9 % among patients with stage III and stage IV recurrence. Stomal recurrence usually occurs within 2 years after surgery. The following factors can influence that: location of the tumor in the subglottic region of the larynx, size of the primary tumor, presence of regional metastases, placement of a tracheostoma before laryngectomy, and submucosal spread of the tumor to the trachea. All these factors should be taken into account in patients' management, including prescription of adjuvant therapy and choosing a treatment strategy in patients with primary disease.

Since there are multiple factors that can influence peristomal recurrence development, the disease requires comprehensive evaluation in order to provide the most adequate treatment and to prevent stomal recurrence.

Key words: laryngeal cancer, risk factors, peristomal recurrence, laryngectomy, lymphadenectomy

Введение

Клиническое решение задачи лечения рецидива рака гортани, как правило, осложняется проведенной ранее консервативной терапией — лучевой или химиолучевой, что меняет физиологические и функциональные свойства тканей. Хирургическое вмешательство, по мнению большинства авторов, — это предпочтительный метод лечения рецидива рака гортани. При начальных, рано выявленных формах рецидива возможно лечение с помощью CO₂-лазера, при эндоларингеальном хирургиче-

ском вмешательстве и выполнении открытых резекций гортани в различных вариантах при строгом отборе пациентов [1]. Повторное облучение с использованием различных радиомодификаторов может быть предложено пациентам при нерезектабельном рецидиве [2–4]. Основным методом лечения для большинства пациентов остается ларингэктомия. В иностранной литературе ее чаще называют операцией спасения (salvage surgery).

Основные недостатки такого рода операций — это высокий уровень инвалидизации пациентов и, как

следствие, потеря работы и социальная разобщенность. Несмотря на выполнение радикального объема хирургического вмешательства, ларингэктомия не гарантирует высоких показателей общей выживаемости, отсутствия рецидива опухоли в области первичного очага, появления регионарных метастазов и прогрессирования заболевания. Перистомальный рецидив (ПР) в области трахеостомы признается большинством авторов одним из самых тяжелых, часто с летальным исходом, осложнений, возникающих после ларингэктомии.

Перистомальный рецидив

Еще в 1965 г. W.F. Keim и соавт. [5] опубликовали научную статью, посвященную рецидиву рака гортани в области трахеостомы, в которой впервые ввели для него термин «диффузная опухолевая инфильтрация на стыке трахеи и окружающих мягких тканей». Позднее, в 1979 г., это определение было уточнено и значительно детализировано R.A. Weisman [6]: к нему стали относить область рецидива вокруг трахеостомы с разрастанием ткани, изъязвлением поверхности, появлением бляшек, экзофитным ростом или инфильтрацией. В настоящее время это понятие включает в себя как непосредственный рецидив по краю трахеостомы, так и поражение паратрахеальных лимфатических узлов и их рост вокруг трахеостомы, а также прочие проявления подобной клиники и жалобы на них.

Несмотря на агрессивную хирургическую тактику и современные возможности лучевой, химио- и таргетной терапии, выживаемость этой группы пациентов остается очень низкой. Таким образом, в послеоперационном наблюдении пациентов с опухолью гортани необходимо сосредоточиться на профилактике рецидива и определении факторов риска его возникновения.

Многие авторы приводят статистику заболеваемости и послеоперационных исходов лечения рака гортани. J. Yotakis и соавт. считают, что формирование ПР после ларингэктомии варьирует от 1,7 до 25,0 % случаев [7], а в опубликованной в 2007 г. статье A.L. Sartini и соавт. [8] сообщается о 10,6 % рецидивов в области трахеостомы у пациентов, перенесших ларингэктомию. Рецидив у пациентов возникает чаще в течение 1-го года после ларингэктомии (в 65,0 % случаев), кроме этого, имеется значительная разница между 1-м и 2-м годом после операции [1]. В 98,0 % случаев ПР развивается в течение 2 лет от начала лечения. В 1986 г. L.P. Kowalski [9] сообщает, что время до развития рецидива в среднем равно 5,5 мес. Наибольший период наблюдения между операцией и рецидивом, описанный в литературе, составил 17 лет [10], при этом для подтверждения рецидива и исключения 2-й опухоли авторы провели генетический анализ первичной опухоли и рецидива.

Несмотря на достаточно большой опыт изучения ПР, патогенез его развития не установлен. Практика

показывает, что прогноз для рецидива неблагоприятный и большинство пациентов умирают в течение 2 лет после оперативного вмешательства. Статистика свидетельствует, что основными причинами смертности являются:

- прогрессирование перистомальной обструкции с развитием стеноза и пневмонии;
- кровотечение, вызванное эрозией крупного сосуда;
- прогрессирование заболевания с развитием регионарных и отдаленных метастазов.

Классификация перистомальных рецидивов

Для учета рецидивов ПР, их стадирования и определения прогноза G.A. Sisson и соавт. [11] в 1975 г. разработали классификацию ПР, которая не изменялась до настоящего момента, и выбор тактики лечения до сих пор осуществляется по описанным ими критериям.

Приводим стадирование ПР, предложенное G.A. Sisson [12]:

— I стадия (рис. 1), локализованная: узел расположен по верхнему краю трахеостомы (не более 1/2 полуокружности), от 9 до 3 ч, без инвазии в пищевод. У пациентов нет жалоб на нарушение глотания, при эзофагоскопии изменений со стороны глотки и пищевода не отмечается. Эта стадия закономерно имеет лучшие показатели выживаемости.

— II стадия (рис. 2): опухоль поражает 1/2 окружности трахеостомы по верхнему или нижнему краю, от 9 до 3 ч, с инвазией в пищевод. Когда имеется поражение выше трахеостомы, всегда присутствует инвазия в пищевод; если рост опухоли идет по нижнему краю, то вовлечение пищевода отмечается не всегда. Большинство пациентов жалуются на затрудненное глотание, что требует обследования пищевода при эзофагоскопии, рентгенографии пищевода с барием.

— III стадия (рис. 3): опухоль поражает нижний край трахеостомы до 1/2 ее окружности, имеются инвазия в средостение и всегда поражение пищевода. Для определения резектабельности процесса необходимо комплексное обследование (мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, фиброгастроудено- и медиастиноскопия).

— IV стадия (рис. 4): опухоль распространяется латерально, под ключицу. Клинически проявляется одним либо всеми признаками и симптомами.

Возможна инвазия в магистральные сосуды шеи, средостения. Прогноз плохой: хирургическое лечение должно обеспечивать хорошие показатели общей выживаемости при сохранении качества жизни пациента. Пациенты погибают от метастазов в легкие, поражения средостения с развитием компрессии трахеи и бронхов, сопровождающейся развитием пневмонии.

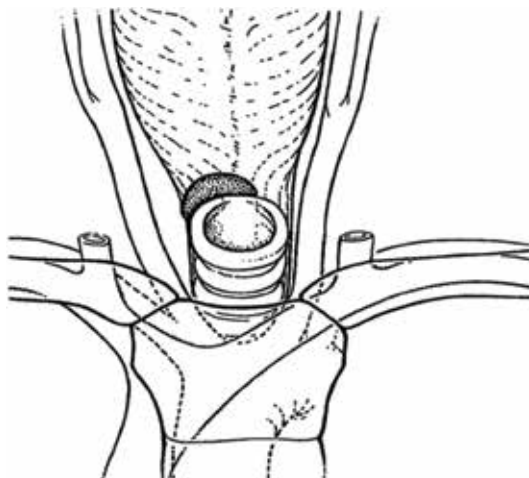


Рис. 1. Представление I стадии перистомального рецидива по G.A. Sisson (адаптировано из [12]) и фото пациента с указанной стадией. Отмечается сужение трахеостомы

Fig. 1. Presentation of the peristomal recurrence, Sisson's stage I (adapted from [12]) and patient's photo with specified stage. Narrowing of the tracheostoma

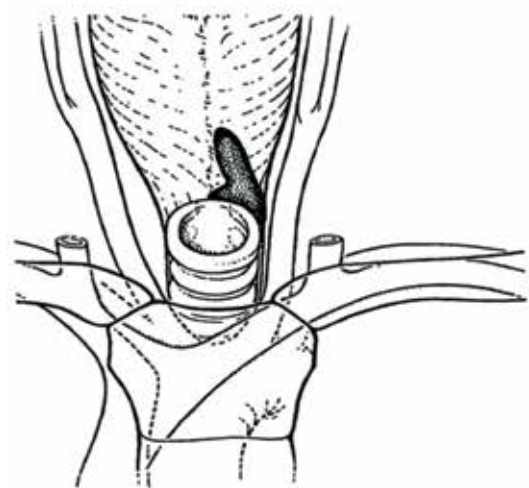


Рис. 2. Представление II стадии перистомального рецидива по G.A. Sisson (адаптировано из [12]) и фото пациента с указанной стадией

Fig. 2. Presentation of the peristomal recurrence, Sisson's stage II (adapted from [12]) and patient's photo with specified stage

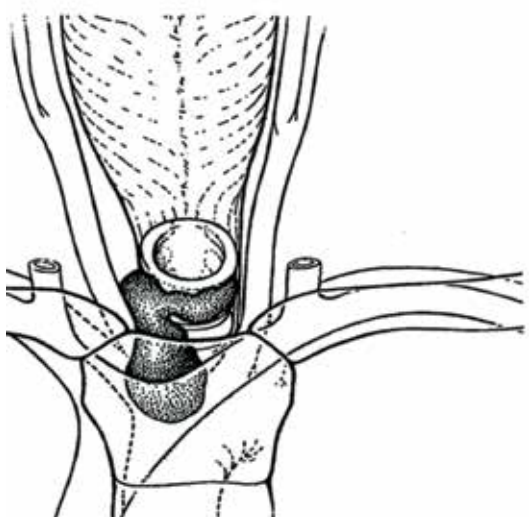


Рис. 3. Представление III стадии перистомального рецидива по G.A. Sisson (адаптировано из [12]) и фото пациента с указанной стадией

Fig. 3. Presentation of the peristomal recurrence, Sisson's stage III (adapted from [12]) and patient's photo with specified stage

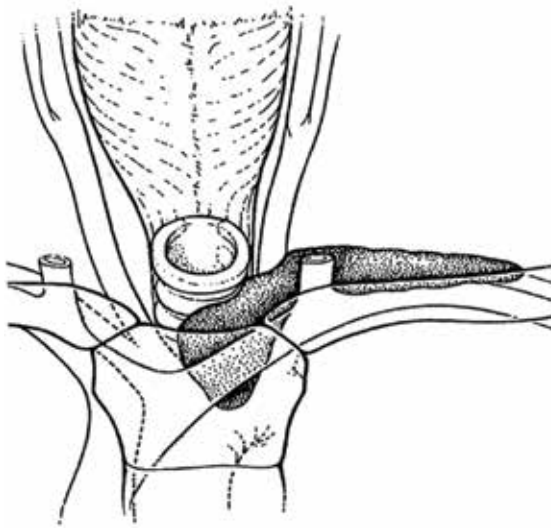


Рис. 4. Представление IV стадии перистомального рецидива по G.A. Sisson (адаптировано из [12]) и фото пациента с указанной стадией
Fig. 4. Presentation of the peristomal recurrence, Sisson's stage IV (adapted from [12]) and patient's photo with specified stage

Факторы риска развития рецидива

С момента публикации 1-й статьи в 1965 г. различные авторы провели большое количество исследований на тему ПР в поисках путей решения этой проблемы. Достаточно много работ посвящено выявлению факторов, повышающих риск развития рецидива. В частности, L.P. Kowalski и соавт. [13] провели метаанализ публикаций на тему ПР, где проанализировали медицинские документы 18 174 пациентов, прооперированных по поводу рака гортани, по которым в 957 (5,3 %) случаях диагностирован ПР.

Среди основных факторов формирования рецидива многие авторы называют локализацию опухоли в подскладочном отделе гортани, стадию заболевания, наложенную до лечения трахеостому, метастазы в паратрахеальные лимфоузлы и гистологическое строение опухоли. Кроме этого, обсуждается влияние инвазии опухоли в щитовидную железу, имплантация опухоли (во время интубации или при проведении резекции гортани [14] и наконец просто развитие 2-й опухоли в трахее.

Другим значимым фактором, который вызывает трудности при анализе причин рецидива, является большое число синонимов, используемых для описания этого патологического процесса, — трахеальный метастаз, перитрахеальный и трахеальный рецидив, паратрахеостомальная опухоль, метастаз в стенку трахеостомы, 2-я первичная опухоль в трахее [7]. Многообразие синонимичных терминов, используемых различными авторами в своих работах, затрудняет сбор, систематизацию и анализ получаемых результатов.

Локализация первичной опухоли

Размер первичной опухоли и ее локализация в гортани, кроме того, что является важным критерием в выборе тактики лечения, служит самостоятельным

фактором прогноза заболевания, а также значимым признаком развития стомального рецидива. В исследовании Z. Petrovic и V. Djordjevic [1] проанализированы результаты лечения 402 пациентов после выполненной ларингэктомии. У 37 (9,2 %) из них в процессе наблюдения диагностирован рецидив в области трахеостомы. Рецидив вокруг трахеостомы с распространением опухоли T3 возник у 8,0 % пациентов, с T4 — у 11,0 % пациентов ($p > 0,05$). При анализе локализации опухоли отмечено, что 33,0 % рецидивов развивались у пациентов с локализацией в подскладочном отделе гортани, и только у 15,0 % пациентов — в среднем отделе ($p < 0,01$).

В исследовании A. Goodale и K. Casper [15] также не отмечено связи между размером первичной опухоли и развитием рецидива, но авторы обращают внимание, что при проведении лучевой терапии у пациентов с T4 сохраняются риски развития стомального рецидива. У 50,0 % пациентов с рецидивом опухоль была расположена в подскладочном отделе гортани.

Регионарное метастазирование

Лимфатический аппарат гортани имеет сложное строение. Исследовавший лимфатический коллектор гортани P.R.W. De Santi [16] и D.G. Deschler и T. Day [17] показали, что, передняя часть подскладочного отдела дренируется в лимфатические узлы VI уровня и предтрахеальные лимфатические узлы через перстневидно-щитовидную мембрану, а задняя часть подскладочного отдела гортани — в паратрахеальные лимфатические узлы VII уровня, расположенные вдоль возвратных гортанных нервов с 2 сторон. Кроме этого, H. Rouviere [18] еще 85 лет назад указал на большую сеть лимфатических анастомозов между лимфатическими узлами нижней и средней яремной группы, верхнего

средостения и пре- и паратрахеальными. Данные анатомические особенности нашли свое подтверждение в клинической практике.

У пациентов с клинически неопределяемыми метастазами рецидив в области трахеостомы возник в 5,1 % случаев при наличии клинически определяемых метастазов (N^+), причем до хирургического лечения рецидив выявлен у 21,0 % пациентов ($p < 0,05$). Кроме этого, при проведении лимфаденэктомии VI уровня [17] из 174 пациентов у 33 (9,0 %) были выявлены метастазы. Рецидив с положительными лимфоузлами развился у 15,0 % пациентов против 9,0 %, у которых поражения паратрахеальных лимфатических узлов не обнаружено ($p > 0,05$) [6]. В своих исследованиях J. Yotakis и соавт. [7], F. Chiesa и соавт. [19], P. Zbären и соавт. [20] и R.S. Weber и соавт. [21] неоднократно подчеркивали связь между поражением пред- и паратрахеальных лимфатических узлов и развитием стомального рецидива.

Предоперационная трахеостомия

Первыми наблюдениями о влиянии предоперационной трахеостомии на развитие ПР поделились в 1965 г. W.F. Keim и соавт. [5], отметив, что рецидив у пациентов, которым трахеостома была наложена более чем за 2 дня до операции, развился в 41,0 % случаев (у 9 из 22 прооперированных) против 14,0 % в группе пациентов с интраоперационной трахеостомией. Позже эти сведения нашли подтверждение в работе L.P. Kowalski и соавт.: 22,9 % рецидивов в группе пациентов с трахеостомой против 7,0 % в группе без трахеостомы [13]. J.J. Debain и соавт. [22] сообщили, что из 12 случаев стомального рецидива в 10 случаях трахеостома была наложена до операции.

Противоположные данные получили в своем исследовании J. Yotakis и соавт. [7], когда при обследовании группы из 71 пациента с ПР не нашли разницы между пациентами, у которых трахеостома была наложена до ларингэктомии (23,3 %) и интраоперационно (18,2 %). К аналогичным выводам пришли A. Goodale и K. Casper [15] и A.L. Sartini и соавт. [8]: в своем анализе они не отметили увеличения риска развития ПР у пациентов с наложенной до лечения трахеостомой.

Разнообразие полученных за полвека результатов свидетельствует о том, что механизм развития рецидива в трахеостоме, связанный с наложением экстренной трахеостомы, недостаточно изучен и требует дополнительного наблюдения и обобщения. Кроме этого, следует учитывать тот факт, что выполнение трахеостомы по экстренным показаниям напрямую связано со стадией опухолевого процесса (чаще при Т3, Т4 стадиях), а это является самостоятельным фактором риска развития ПР.

Лучевая терапия при раке гортани

Влияние лучевой терапии на развитие стомального рецидива изучали J.C. Breneman и соавт. [23]. Пациен-

там с ранее наложенной трахеостомой перед ларингэктомией проводили с целью снижения риска рецидива курс лучевой терапии в режиме гипофракционирования до суммарной очаговой дозы 20 Гр, но ожидаемых результатов не было достигнуто — уровень стомальных рецидивов составил 10,0 %. Авторы рекомендуют замену дооперационной лучевой терапии на послеоперационную адьювантную с более высокой дозой облучения. Ее проведение после ларингэктомии показано пациентам с высоким риском развития рецидива, который определяется на основании данных гистологического заключения.

В 2004 г. Z. Petrovic и V. Djordjevic провели исследование по применению послеоперационной лучевой терапии в лечении рака горла: по их результатам, рецидивы возникали реже в группе с послеоперационной лучевой терапией (6,1 %), чем в группе без лучевой терапии (12,7 %) ($p < 0,05$) [1].

Гистологический тип опухоли

Анализ гистологических данных опухолей не выявил связи между степенью дифференцировки опухоли и увеличением риска развития ПР [14]. S.P. Reddy и соавт. [24] при анализе белка p53 в гистологических образцах опухоли не выявили прямой зависимости в гиперэкспрессии белка с увеличением риска возникновения ПР. В настоящее время данные о влиянии вируса папилломы человека на развитие ПР в специализированной медицинской литературе не представлены.

Резекция гортани

Всего несколько работ было опубликовано по изучению влияния частичных ларингэктомий (открытых резекций гортани) на возможность развития стомального рецидива. В своих публикациях E.M. Myers и J.H. Ogura [14], L. Bignardi и соавт. [25] соглашались с возможным развитием рецидива, если опухолевые клетки диссеминируют и имплантируются на слизистую трахеи, поврежденную при операции или интубации [27]. Эта гипотеза в работах других авторов H.A. Condon [27] не нашла своего подтверждения.

Заключение

ПР — это одно из грозных осложнений рака гортани, которое встречается у пациентов после ларингэктомии в 2–15 % случаев [29] и имеет очень плохой прогноз: 2-летняя выживаемость составляет 45,0 % у пациентов с I и II стадиями рецидива (по G. Sisson) и 9,0 % — с III и IV стадиями [26].

Особо хотелось бы подчеркнуть необходимость тщательного динамического наблюдения специалистами по опухолям головы и шеи пациентов при наличии у них факторов риска, так как стомальный рецидив развивается в течение 1–2 года после окончания специального лечения [9, 29].

Факторами, влияющими на развитие рецидива, являются: расположение опухоли в подскладочном отделе гортани, размер первичной опухоли, наличие регионарных метастазов, наложенная до ларингэктомии трахеостома, подслизистое распространение опухоли на трахею. Скорее всего наличие 1 фактора не увеличивает риск развития стомального рецидива, но в совокупности их сочетание является неоспоримым в развитии неблагоприятного прогноза. Это, в свою очередь, необходимо учитывать при назначении адъювантной терапии и выборе лечения у первичных пациентов, воздействуя всеми возможными методами на эти патогенетические механизмы развития стомального рецидива.

J. Yotakis и соавт. рекомендуют следующий алгоритм лечения. При наложении в течение 48 ч экстренной трахеостомии по поводу опухолевого стеноза гортани выполнять ларингэктомию, если имеется распространение опухоли в подскладочный отдел гортани, а также геми- или тиреоидэктомию с обязательной паратрахеальной лимфаденэктомией и последующим проведением лучевой терапии на лимфоузлы средостения и трахеостомическое отверстие [7].

Более радикальные превентивные меры предлагает X. León и соавт. [29]: при поражении подскладочного отдела проводить дистальную резекцию трахеи (не менее 3 см), систематическую гемитиреоидэктомию, а при подозрении на инвазию — тиреоидэкто-

мию, паратрахеальную лимфаденэктомию и в адъювантном режиме лучевую терапию на трахеостому и верхнее средостение в дозе 50–65 Гр (в зависимости от результатов гистологического заключения). В случаях, когда пациенту была наложена трахеостома более чем за 48 ч до ларингэктомии, эти же авторы предлагают широкое иссечение кожи и мягких тканей вокруг трахеостомы, включая ткани старого трахеостомического отверстия, и формирование нового, более низкого отверстия с последующим облучением в дозе 50–65 Гр. В своих исследованиях авторы отмечают снижение уровня стомального рецидива благодаря таким мерам.

Таким образом, при многообразии оценок клинической картины и факторов формирования ПР при раке гортани требуется современная оценка с учетом комплексного подхода к лечению основного заболевания с целью достижения низкого уровня развития стомального рецидива.

К сожалению, небольшое число авторов, занимающихся изучением ПР, а также незначительное количество публикаций свидетельствуют об актуальности темы ПР и важности нового взгляда с учетом достижений современной медицины. Из-за небольшой распространенности ПР необходимо проведение многоцентровых клинических исследований в специализированных онкологических учреждениях, оказывающих помощь пациентам с опухолями головы и шеи, чтобы получить достоверные клинические данные.

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

1. Petrovic Z., Djordjevic V. Stomal recurrence after primary total laryngectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29(3):270–3. DOI: 10.1111/j.1365–2273.2004.00802.x. PMID: 15142074.
2. Heron D.E., Rwigema J.C., Gibson M.K. et al. Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *A J Clin Oncol* 2011;34(2):165–72. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181dbb73e. PMID: 2068640.
3. Sher D.J., Haddad R.I., Norris C.M. et al. Efficacy and toxicity of reirradiation using intensity-modulated radiotherapy for recurrent or second primary head and neck cancer. *Cancer* 2010;116 (20):4761–8. DOI: 10.1002/cncr.25305. PMID: 20572036.
4. Spencer S.A., Harris J., Wheeler R.H. et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2008;30 (3):281–8. DOI: 10.1002/hed.20697. PMID: 17764087.
5. Keim W.F., Shapiro M.J., Rosin H.D. Study of postlaryngectomy stomal recurrence. *Arch Otolaryngol* 1965;81(2) 183–6. DOI: 10.1001/archotol.1965.00750050190014. PMID: 14233935.
6. Weisman R.A., Colman M., Ward P.H. Stomal recurrence following laryngectomy a critical evaluation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88(6):855–60. DOI: 10.1177/000348947908800621.
7. Yotakis J., Davris S., Kontozoglou T., Adamopoulos G. Evaluation of risk factors for stomal recurrence after total laryngectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21(2):135–8. DOI: 10.1111/j.1365–2273.1996.tb01317.x. PMID: 8735398.
8. Sartini A.L., Fava A.S., de Faria P.H. Surgical stoma recurrence after total laryngectomy. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73(1):80–6. DOI: 10.1590/S0034–72992007000100014. PMID: 17505604.
9. Kowalski L.P. Recidivas de carcinomas da laringe e da parte laringea da faringe na area do traqueostoma-analise dos fatores de risco e do tratamento. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 1986. Available at: <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/14739>.
10. Deeb R., Syamal M., Stachler R. et al. Late Stomal Recurrence 17 Years Post Total Laryngectomy; Case report and Review of Literature. *Laryngoscope*. 2009;119 (3):238. Available at: <http://www.triomeetingposters.org/wp-content/uploads/2009/05/028.pdf> DOI: 10.1002/lary.21496.
11. Sisson G.A., Bytell D.E., Edison B.D., Yeh S.Jr. Transsternal radical neck dissection for control of stomal recurrences — end results. *Laryngoscope*. 1975;85(9):1504–10. DOI: 10.1288/00005537-197509000-00012. PMID: 1177642.
12. Sisson G.A. Ogura memorial lecture: mediastinal dissection. *Laryngoscope*. 1989;99 (12):1262–6.

- DOI: 10.1288/00005537-198912000-00010. PMID: 2601540.
13. Kowalski L.P., Rinaldo A., Robbins K.T. et al. Stomal recurrence: pathophysiology, treatment and prevention. *Acta Otolaryngol* 2003;123(3):421–32. DOI: 10.1080/00016480310000683a. PMID: 12737302.
 14. Myers E.M., Ogura J.H. Stomal recurrences: a clinicopathological analysis and protocol for future management. *Laryngoscope* 1979;89(7):1121–8. PMID: 449554.
 15. Goodale A., Casper K. Evaluation of risk factors of stomal recurrence following total laryngectomy in laryngeal cancer patients. Available at: <http://www.triomeetingposters.org/wp-content/uploads/2012/12/2-187.pdf>.
 16. De Santi P.R.W. The Lymphatics of the larynx and their relation to malignant disease of that organ. *Lancet* 1904; 4216 (163):1710–3. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(01\)76391-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(01)76391-X/abstract). DOI: 10.1016/S0140-6736 (01) 76391-X.
 17. Guide to TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification. Eds.: D.G. Deschler, T. Day. 2th ed. Alexandria (VA, USA): American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation, 2008;1:10–23.
 18. Rouvière H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris: Masson, 1932.
 19. Chiesa F., Tradati N., Calabrese L. et al. Surgical treatment of laryngeal carcinoma with subglottis involvement. *Oncol Rep* 2001;8 (1):137–40. DOI: 10.3892/or.8.1.137. PMID: 11115585.
 20. Zbären P., Greiner R., Kengelbacher M. Stoma recurrence after laryngectomy: an analysis of risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(4):569–75. DOI: 10.1016/S0194-59989670248-6 PMID: 8643266.
 21. Weber R.S., Marvel J., Smith P. et al. Paratracheal lymph node dissection for carcinoma of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108(1):11–7. DOI: 10.1177/019459989310800102. PMID: 8437869.
 22. Debain J.J., Siardet J., Andrieu-Guitrancourt J. Peritracheal recurrences after total laryngectomy. [Article in French] *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1965;82:382–4. PMID: 5830261.
 23. Breneman J.C., Bradshaw A., Gluckman J., Aron B.S. Prevention of stomal recurrence in patients requiring emergency tracheostomy for advanced laryngeal and pharyngeal tumors. *Cancer* 1988;62(4):802–5. DOI: 10.1002/1097-0142(19880815)62:4<802::AID-CNCR2820620427>3.0.CO;2-J. PMID: 3395961.
 24. Reddy S.P., Narayana A., Melian E. et al. Stomal recurrence in patients with T1 glottic cancer after salvage laryngectomy for radiotherapy failures: role of p53 overexpression and subglottic extension. *Am J Clin Oncol* 2001; 24(2):124–7. PMID: 11319283
 25. Bignardi L., Gavioli C., Staffieri A. Tracheostomal recurrences after laryngectomy. *Arch Otorhinolaryngol* 1983;238(2):107–13. DOI: 10.1007/BF00454301. PMID: 6626023.
 26. De Jong P.C. Intubation and tumour implantation in laryngeal carcinoma. *Pract Otorhinolaryngol*. 1969;31:119–21.
 27. Condon H.A. Postlaryngectomy stomal recurrence: the influence of endotracheal anaesthesia. *British J Anaesth*. 1969;41(6):531–533. DOI: 10.1093/bja/41.6.531. PMID: 5792886.
 28. Esteban F., Moreno J.A., Delgado-Rodriguez M., Mochon A. Risk factors involved in stomal recurrence following laryngectomy. *J Laryngol Otol* 1993;107 (6):527–31. DOI: 10.1017/S0022215100123618. PMID: 8345300.
 29. León X., Quer M., Burgués J. et al. Prevention of stomal recurrence. *Head & Neck* 1996;18(1):54–9. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0347(199601/02)18:1<54::AID-HED7>3.0.CO;2-Y. PMID: 8774922.

Новые возможности иммунотерапии в лечении распространенного рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи

А.М. Мудунов, М.Н. Нариманов, Д.А. Сафаров

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

Контакты: Мехти Нариманович Нариманов mehtin@mail.ru

Пациенты с плоскоклеточным раком в области головы и шеи, у которых диагностированы рецидивные опухоли или отдаленные метастазы, имеют наихудший прогноз при данном заболевании. Возможности современной химиотерапии весьма ограничены у пациентов этой группы с перспективой постепенного развития резистентности к проводимой терапии. В связи с этим продолжается поиск более эффективных и менее токсичных препаратов.

В статье приводится анализ последних рандомизированных исследований по эффективности противоопухолевых препаратов нового поколения иммунотерапевтической направленности — ингибиторов PD-1 рецепторов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Полученные данные открывают новые возможности в лечении этой сложной группы пациентов.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, PD-1, иммунотерапия, ниволумаб, пембролизумаб

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-99-105

New opportunities for immune therapy in patients with disseminated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck

A.M. Mudunov, M.N. Narimanov, D.A. Safarov

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

Patients with head and neck squamous cell carcinoma diagnosed with recurrent tumor or distant metastases usually have the worst prognosis. Chemotherapeutic options are very limited in these patients; there is a probability of drug resistance development. The researchers continue to search more effective and less toxic drugs. In the current article, we analyze the results of the latest randomized clinical trials devoted to the assessment of novel antitumor immunotherapeutic drugs — PD-1 inhibitors — in patients with head and neck squamous cell carcinoma. This studies reveal new possibilities for the treatment of these patients.

Key words: head and neck tumors, squamous cell carcinoma, PD-1, immune therapy, nivolumab, pembrolizumab

Плоскоклеточный рак (ПКР) органов головы и шеи (ОГШ) занимает 7-е место в структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями в мире [1]. Пациенты, у которых диагностированы рецидивные опухоли или отдаленные метастазы, имеют наихудший прогноз при данном заболевании, что обусловлено ограниченными возможностями лечебного воздействия [2, 3]. Основными препаратами, выступающими в качестве 1-й линии терапии, у таких пациентов, как правило, являются цетуксимаб, платиносодержащие производные и фторурацил, в то время как 2-я линия включает чаще всего таксаны и метотрексат [3]. Эффективность такого лечения остается ограниченной и позволяет добиться выраженного клинического эффекта (в виде полной или частичной регрессии опухоли) не чаще чем в 15 % случаев, при этом применяющиеся в настоящее время противоопухолевые препараты обладают достаточно серьезным профилем токсичности

[3]. В связи с этим продолжается поиск более эффективных и менее токсичных препаратов.

Плоскоклеточный рак, не ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ), обладает высокой мутационной нагрузкой, чаще всего связанной с курением табака, и крайне плохим прогнозом в отличие от ВПЧ-ассоциированного рака, у которого прогноз значительно лучше [4, 5].

У пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ часто наблюдаются мутации в генах, регулирующих иммунитет и воспалительную реакцию, в таких как *HLA-A* и *-B*, а также в *nuclear factor-κB pathway* (ядерный фактор транскрипции *nf-κB*) [4, 6]. Нарушение регуляции этих генов связывают с увеличением лимфоидной инфильтрации опухоли при плоскоклеточном раке ОГШ почти в 40 % случаев, что в свою очередь открывает возможности для проведения иммунотерапии [5].

В норме в организме человека существует защитный механизм, препятствующий чрезмерному аутоиммунному воспалительному ответу в отношении здоровых тканей, в частности, благодаря экспрессии рецепторов программируемой клеточной смерти 1 (Programmed cell death 1, PD-1) на поверхности активированных Т-лимфоцитов, которые взаимодействуют со своими лигандами PD-L1 и PD-L2 на поверхности других клеток организма [7, 8]. В связи с наличием такого феномена, как опухольассоциированная регуляция, а также в связи с подавлением иммунного ответа через PD-1-связанную реакцию, опухоль становится невидимой для иммунной системы организма. Подобный механизм реализуется благодаря тому, что опухолевые клетки, экспрессирующие PD-L1, могут значительно снижать активность Т-эффекторных клеток и приводить к блокаде иммунного ответа [9, 10]. В свою очередь, Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, опосредованно усиливают экспрессию PD-L1 через секрецию гамма-интерферона [5, 11, 12].

На сегодняшний день уже есть клинические данные по применению 2 анти-PD-1 препаратов при плоскоклеточном раке ОГШ — ниволумаб и пембролизумаб. Нам представляется интересным проанализировать результаты исследований этой группы препаратов.

Среди крупных исследований в области иммунотерапии одним из первых было открытое клиническое исследование III фазы (CheckMate 141) [13], в котором оценивались возможности применения ниволумаба (ингибитор PD-1) у 361 пациента с рецидивами плоскоклеточного рака ОГШ, реализовавшимися в течение первых 6 мес после окончания предшествующего лечения, в том числе после химиотерапии на основе препаратов платины (табл. 1). Пациенты 1-й группы ($n = 240$; 66,5 %) получали лечение ниволумабом по схеме 3 мг/кг каждые 2 нед, пациенты 2-й группы ($n = 121$; 33,5 %) — стандартную монотерапию в зависимости от выбора исследователя: метотрексат в дозе 40–60 мг/м², доцетаксел — от 30 до 40 мг/м² или цетуксимаб в первой дозе 400 мг/м² и в последующем 250 мг/м². Лечение продолжалось вплоть до достижения недопустимых уровней нежелательных явлений либо до решения исследователя прекратить лечение. Средняя продолжительность лечения составила 1,9 мес в каждой группе. Во время анализа 41 (17,4 %) пациент все еще получал ниволумаб, а 3 (2,7 %) пациента — стандартную терапию.

По результатам исследования, медиана общей выживаемости (ОВ) в группе пациентов, получавших ниволумаб, была на уровне 7,5 мес, а в группе стандартной терапии — 5,1 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 2,0 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) — от 1,9 до 2,1) в группе ниволумаба в сравнении с 2,3 мес (95 % ДИ 1,9–3,1) в группе стандартной терапии. Частота ответа опухоли на лечение среди пациентов, получавших ниволумаб,

равнялась 13,3 % (95 % ДИ 9,3–18,3), включая 6 случаев полного и 26 случаев частичного ответа опухоли на лечение. В группе стандартной терапии частота ответа составила 5,8 % (95 % ДИ 2,4–11,6), включая 1 полный ответ и 6 частичных.

Частота нежелательных явлений терапии у пациентов, включенных в исследование CheckMate 141 (табл. 2), была одинаковой в обеих группах, но в группе ниволумаба было зарегистрировано меньше нежелательных явлений III и IV степеней, чем в группе стандартной терапии (13,1 % против 35,1 %). В группе ниволумаба наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота, сыпь, снижение аппетита и зуд. Желудочно-кишечные расстройства чаще имели место у пациентов в группе стандартной терапии (6,8 % против 14,4 %), тогда как от различных кожных проявлений (прежде всего сыпи и зуда) больше страдали пациенты, получавшие лечение ниволумабом (15,7 % против 12,6 %). В 1-й группе (ниволумаб) сообщалось о 2 летальных исходах во время лечения (по причине пневмонита и гиперкальциемии), во 2-й группе (стандартная терапия) зарегистрирован 1 летальный исход (легочная инфекция).

Таким образом, ниволумаб показал значимое улучшение показателей выживаемости у пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ, резистентным к химиотерапии на основе препаратов платины.

Другим, на наш взгляд, более перспективным препаратом в иммунотерапии плоскоклеточного рака ОГШ является ингибитор рецепторов PD-1 пембролизумаб — моноклональное антитело (IgG4-k), обладающее высоким сродством к рецептору PD-1. В клинических исследованиях пембролизумаб показал высокую эффективность у пациентов с различными распространенными злокачественными опухолями и впервые был зарегистрирован для применения в лечении распространенной меланомы [14, 15]. Также получены данные, что высокая экспрессия PD-L1 коррелирует с усилением клинического ответа при анти-PD1 терапии в отношении PD1-рецепторов при различных злокачественных опухолях. Тем не менее клиническая эффективность ингибиторов PD-1 наблюдается в том числе у пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1, но с гораздо меньшей частотой, чем при наличии экспрессии этого вида рецепторов [15, 16].

В I фазе клинического исследования KEYNOTE-012 [17] проводился анализ эффективности 2 режимов дозирования пембролизумаба: 10 мг/кг каждые 2 нед и фиксированной дозы, которая составила 200 мг 1 раз в 3 нед. В данном исследовании впервые продемонстрирована высокая эффективность препарата у пациентов с рецидивным и метастатическим ПКР ОГШ. В исследование были включены 192 пациента с ранее леченным (несколько курсов стандартной химиотерапии, лучевая терапия и операция) рецидивным

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование CheckMate 141 (адаптировано из [13])

Table 1. Characteristics of patients included in the CheckMate 141 study (adapted from [13])

Характеристика Parameter	1-я группа (ниволумаб), N = 240 1 st group (nivolumab), N = 240	2-я группа (стандартная терапия), N = 121 2 nd groups (standard therapy), N = 121	Общее число пациентов, N = 361 total number of patients, N = 361
Возраст, лет Age, years			
Медиана (диапазон) Median (range)	59 (29–83)	61 (28–78)	60 (28–83)
Не менее 75 лет, n (%) Over 75 years, n (%)	12 (5,0)	6 (5,0)	18 (5,0)
Мужчины, n (%) Males, n (%)	197 (82,1)	103 (85,1)	300 (83,1)
Отношение к табакокурению, n (%) Smoking, n (%)			
Курили раньше или курят в настоящий момент, Currently smoke or smoked in the past	191 (79,6)	85 (70,2)	276 (76,5)
Не курили никогда Never smoked	39 (16,2)	31 (25,6)	70 (19,4)
Неизвестно) No data	10 (4,2)	5 (4,1)	15 (4,2)
Статус по ECOG*, n (%) Performance status according to the ECOG* scale, n (%)			
0 баллов 0 points	49 (20,4)	23 (19,0)	72 (19,9)
1 балл 1 point	189 (78,8)	94 (77,7)	283 (78,4)
≥2 балла ≥2 points	1 (0,4)	3 (2,5)	4 (1,1)
Локализация первичной опухоли, n (%) Localization of the primary tumor, n (%)			
Гортань Larynx	34 (14,2)	15 (12,4)	49 (13,6)
Полость рта Oral cavity	108 (45,0)	67 (55,4)	175 (48,5)
Глотка Pharynx	92 (38,3)	36 (29,8)	128 (35,5)
Другое Other	6 (2,5)	3 (2,5)	9 (2,5)
Количество курсов предшествующей системной химиотерапии, n (%) Number of prior chemotherapy cycles, n (%)			
1	106 (44,2)	58 (47,9)	164 (45,4)
2	80 (33,3)	45 (37,2)	125 (34,6)
≥3	54 (22,5)	18 (14,9)	72 (19,9)
Предшествующее лечение цетуксимабом, n (%) Previous treatment with cetuximab, n (%)	150 (62,5)	72 (59,5)	222 (61,5)

*Четырехбалльная шкала Восточной кооперативной группой исследования рака (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, США) для оценки общего состояния больных при тяжелых хронических заболеваниях, в том числе онкологических.

*The four-point Scale (developed by the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, USA) for the evaluation of overall performance of patients with severe chronic diseases, including cancer

Таблица 2. Нежелательные явления терапии у пациентов, включенных в исследование CheckMate 141 (адаптировано из [13]), n (%)

Table 2. Treatment-related adverse events in patients included in the CheckMate 141 study (adapted from [13]), n (%)

Нежелательное явление Side effects	1-я группа (ниволумаб), N = 236 1 st group (nivolumab), N = 236		2-я группа (стандартная терапия), N = 111 2 nd groups (standard therapy), N = 111	
	Любая степень Any degree	III и IV степени III and IV degree	Любая степень Any degree	III и IV степени, III and IV degree
Астения, слабость Asthenia, weakness	33 (14,0)	5 (2,1)	19 (17,1)	3 (2,7)
Тошнота Nausea	20 (8,5)	0	23 (20,7)	1 (0,9)
Сыпь Rash	18 (7,6)	0	5 (4,5)	1 (0,9)
Диарея Diarrhea	16 (6,8)	0	15 (13,5)	2 (1,8)
Анемия Anemia	12 (5,1)	3 (1,3)	18 (16,2)	5 (4,5)
Стоматиты Stomatitis	5 (2,1)	1 (0,4)	10 (9,0)	3 (2,7)
Потеря веса Weight loss	4 (1,7)	0	6 (5,4)	0
Алопеция Alopecia	0	0	14 (12,6)	3 (2,7)
Нейтропения Neutropenia	0	0	9 (8,1)	8 (7,2)
Всего Total	139 (58,9)	31 (13,1)	86 (77,5)	39 (35,1)

и метастатическим ПКР ОГШ, с наличием экспрессии PD-L1 (≥ 1 %). При этом частота объективных ответов (полная + частичная регрессия опухоли) составила 18 %, медиана ВБП и ОВ – 2 мес (95 % ДИ 2–4) и 13 мес (95 % ДИ 5 – не достигнуто) соответственно, медиана продолжительности ответа на терапию – 53 нед. Интересно, что нежелательные явления III–IV степени наблюдались только в 17 % случаев. Важно отметить, что эффективность лечения была одинакова вне зависимости от ассоциации с ВПЧ.

Следующим значимым исследованием, показавшим эффективность пембролизумаба при рефрактерном ПКР ОГШ, стало исследование KEYNOTE-055, проведенное в Пенсильванском университете (Филадельфия, США) [17]. В исследование был включен 171 пациент с рецидивным или метастатическим ПКР ОГШ, рефрактерным к предыдущему лечению препаратами платины или цетуксимабом (табл. 3).

Лечение проводилось пембролизумабом в режиме фиксированного дозирования – 200 мг 1 раз в 3 нед и продолжалось до прогрессирования заболевания (но не более 24 мес) либо до возникновения неконтролируемой токсичности. Общая частота нежелательных явлений, как и в предыдущем исследовании, состави-

ла 64 %, при этом III и IV степени их выраженности (повышение уровня аспаратаминотрансферазы в крови, диарея, слабость, анемия, гипонатриемия, сыпь, пневмонит и др.) наблюдались только в 15 % случаев ($n = 26$).

По результатам анализа у 1 (1 %) из 171 пациента отмечалась полная регрессия опухоли, у 27 (16 %) – частичный ответ. При этом частота объективных ответов в группах пациентов с положительным и отрицательным ВПЧ-статусами практически не различалась (16 и 15 % соответственно). Частота объективных ответов у пациентов с экспрессией PD-L1 оказалась незначительно выше, чем в случае ее отсутствия (18 % против 12 %), что представлено в табл. 4. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность иммунотерапии на самом деле не сильно зависит от выраженности экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани. Следует также отметить, что в группе пациентов с наблюдаемой регрессией опухоли в 75 % случаев ответ на лечение продолжался более 6 мес, т. е. полученные объективные ответы были стойкими.

Медиана ОВ составила 8 (6–11) мес, 6-месячной ОВ – 59 % (рис. 1). Медиана ВБП равнялась 2,1 (2,1–2,1) мес, а 6-месячной ВБП – 24 % (рис. 2).

Таблица 3. Характеристика пациентов, включенных в исследование KEYNOTE-055 (адаптировано из [17]) N = 171

Table 3. Characteristics of patients included in the KEYNOTE-055 study (adapted from [17]), N = 171

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	61 (33–90)
Мужчины Males	138 (81)
Статус по ECOG*: Performance status according to the ECOG* scale:	
0 баллов 0 points	48 (28)
1 балл 1 point	120 (70)
2 балла 2 points	3 (2)
Статус по ВПЧ: HPV status:	
положительный positive	37 (22)
отрицательный negative	131 (77)
Предшествующее количество линий системной терапии: Number of prior chemotherapy cycles:	
1	28 (16)
2	71 (42)
≥3	72 (42)

*Четырехбалльная шкала Восточной кооперативной группой исследования рака (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, США) для оценки общего состояния больных при тяжелых хронических заболеваниях, в том числе онкологических.

*The four-point Scale (developed by the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, USA) for the evaluation of overall performance of patients with severe chronic diseases, including cancer

Примечание. ВПЧ – вирус папилломы человека.

Note. HPV – human papillomavirus.

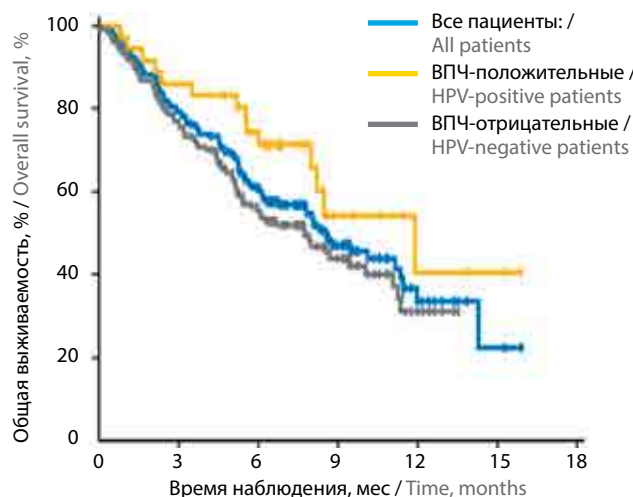


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в исследовании KEYNOTE-055 (адаптировано из [17]). ВПЧ – вирус папилломы человека

Fig. 1. Overall survival of patients in the KEYNOTE-055 study (adapted from [17]). HPV – virus human papilloma

Основываясь на результатах проведенных исследований, можно с уверенностью говорить о том, что иммунотерапия является новой эффективной методикой лечения ПКР ОГШ. Монотерапия новым ингибитором

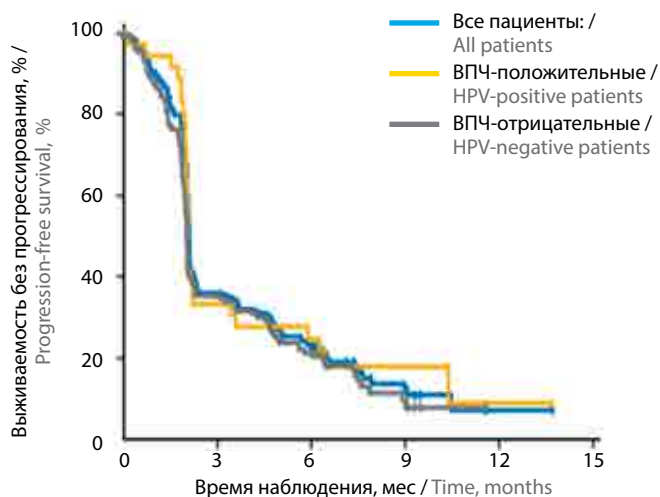


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов в исследовании KEYNOTE-055 (адаптировано из [17])

Fig. 2. Progression-free survival of patients in the KEYNOTE-055 study (adapted from [17])

PD-1 рецепторов пембролизумабом дает выраженную противоопухолевую активность, которая превосходит по своей эффективности противоопухолевые препараты предыдущего поколения даже в группе предвари-

Таблица 4. Частота объективного ответа на лечение пембролизумабом в исследовании KEYNOTE-055 (адаптировано из [17]), N = 171

Table 4. Objective response rate in patients receiving pembrolizumab in the KEYNOTE-055 study (adapted from [17]), N = 171

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Общая частота ответов Overall response rate	28 (16)
Полный ответ Complete response	1 (1)
Частичная регрессия опухоли Partial tumor regression	27 (16)
Стабилизация процесса Stabilization of the process	33 (19)
Прогрессирование Progression	87 (51)
Статус по ВПЧ: HPV status:	
положительный, n = 37 positive, n = 37	6 (16) *
отрицательный, n = 131 negative, n = 131	20 (15) *
Экспрессия PD-L1: PD-L1 expression:	
положительная, n = 140 positive, n = 140	25 (18) *
отрицательная, n = 26 negative, n = 26	3 (12) *

*Частота общих ответов.

*Overall response rate.

тельно пролеченных пациентов с рефрактерными к стандартной химиотерапии рецидивными и метастатическими опухолевыми процессами [18, 19]. Следует отметить, что существенных различий в группах больных ВПЧ-положительным и ВПЧ-отрицательным раком не выявлено, несмотря на большую частоту лимфоидной инфильтрации опухоли и экспрессию PD-L1 ВПЧ-ассоциированного ПКР ОГШ в обоих исследованиях (KEYNOTE 012 и KEYNOTE-055). Также интересно то, что в исследовании KEYNOTE 055 авторы не рекомендуют в дальнейшем проводить селекцию пациентов в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли, так как этот фактор не сильно влиял на выраженность противоопухолевой активности препарата, гораздо важнее, как было показано, определять уро-

вень экспрессии PD-1 в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах [20].

Токсический профиль — еще один положительный фактор, выгодно отличающий группу иммуноонкологических препаратов от стандартных химиотерапевтических агентов, обладающих кумулятивным свойством в отношении нежелательных явлений и дозолимитированным сроком применения, что крайне важно для пациентов, получающих терапию в пролонгированные сроки. В настоящее время известно, что стандартные методы лечения ПКР ОГШ (химио- и/или лучевая терапия) влияют на изменение иммунологического состояния в области опухолевого микроокружения и опосредованно могут увеличивать эффективность иммунотерапевтического воздействия. В связи с этим представляется необходимым проведение исследований по изучению комбинации этих методов лечения в конкурентном или последовательном режиме.

Таким образом, на сегодняшний день исследования эффективности терапии пембролизумабом являются перспективным направлением в клинической онкологии для лечения ПКР ОГШ. Следует отметить, что пембролизумаб одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, США) для лечения рецидивного или метастатического ПКР ОГШ в качестве препарата 2-й линии при прогрессировании опухоли на платиносодержащих режимах химиотерапии. В настоящее время проводится ряд исследований пембролизумаба при опухолях с локализацией в области головы и шеи. Так, продолжается клиническое исследование III фазы (KEYNOTE-040) по анализу эффективности пембролизумаба в сравнении со стандартными линиями химиотерапии (метотрексат, доцетаксел или цетуксимаб). Ведется исследование III фазы KEYNOTE-048 по изучению эффективности пембролизумаба в качестве препарата 1-й линии терапии при рецидивном или метастатическом ПКР ОГШ. В данной работе предусмотрены 3 группы исследования: 1) монотерапии пембролизумабом в фиксированной дозировке 200 мг/кг каждые 3 нед, 2) терапии пембролизумабом + фторурацилом + препаратом платины, 3) цетуксимабом + фторурацилом + препаратом платины. Предварительные результаты исследования ожидаются уже к концу этого года.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Available at: <http://globocan.iarc.fr> (accessed Jan 13, 2016).
2. Seiwert T.Y., Salama J.K., Vokes E.E. The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. Nat Clin Pract Oncol 2007;4(3):156–71. DOI: 10.1038/ncponc0750. PMID: 17327856.
3. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359(11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656. PMID: 18784101.

4. Seiwert T.Y., Zuo Z., Keck M.K. et al. Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2015;21(3):632–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3310. PMID: 25056374.
5. Keck M.K., Zuo Z., Khattri A. et al. Integrative analysis of head and neck cancer identifies two biologically distinct HPV and three non-HPV subtypes. *Clin Cancer Res* 2015;21(4):870–81. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2481. PMID: 25492084.
6. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129. PMID: 25631445.
7. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331. PMID: 18173375.
8. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Rev Immunol* 2001;2(3):261–68. DOI: 10.1038/85330. PMID: 11224527.
9. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870.
10. McDermott D. F., Atkins M.B. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med* 2013;2(5):662–73. DOI: 10.1002/cam4.106. PMID: 24403232.
11. Lyford-Pike S., Peng S., Young G.D. et al. Evidence for a role of the PD-1: PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013;73(6):1733–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2384. PMID: 23288508.
12. Saloura V., Zou Z., Koeppen H. Correlation of T-cell inflamed phenotype with mesenchymal subtype, expression of PD-L1, and other immune checkpoints in head and neck cancer. *Proc Soc Am Clin Oncol* 2014;32(5s): 6009 (abstr).
13. Ferris R., Blumenschein G., Fayette J. et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252. PMID: 27718784.
14. Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1305133. PMID: 23724846.
15. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(21):2018–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824. PMID: 25891174.
16. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690. PMID: 22658127.
17. Bauml J., Siewert T., Pfister D.G. et al. Preliminary results from KEYNOTE-055: Pembrolizumab after Cisplatin and Cetuximab failure in Head and Neck squamous cell carcinoma. ASCO Annual Meeting, Best of ASCO designation: 2016. *J Clin Oncol* 2016;34 (suppl): abstr 6011.
18. Machiels J.P., Haddad R.I., Fayette J. et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):583–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15) 70124-5. PMID: 25892145.
19. Seiwert T.Y., Fayette J., Cupissol D. et al. A randomized, phase II study of afatinib versus cetuximab in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2014;25(9):1813–20. DOI: 10.1093/annonc/mdu216. PMID: 24928832.
20. Chow L.Q. M., Haddad R., Gupta S. et al: Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from the phase 1b KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016;34:3838–45.

Первый опыт трансоральной роботизированной операции при раке ротоглотки (клиническое наблюдение)

М.А. Кропотов, С.В. Мосин, А.Л. Петрова, Е.Н. Черникова

ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Михаил Алексеевич Кропотов drkropotov@mail.ru

В настоящее время существуют различные подходы в лечении рака ротоглотки и основное внимание при выборе оптимального метода сконцентрировано на сохранении формы и функции органа и качестве жизни пациента. При раннем раке ротоглотки возможно применение как лучевого, так и хирургического лечения в виде трансоральной лазерной микрохирургии либо роботизированной операции.

Ранняя диагностика и использование современных технологических подходов позволяют не только выполнить адекватную операцию, но и избежать значительной травмы окружающих мягкотканых и костных структур, что, в свою очередь, способствует не только эстетической, но и, что еще важнее, функциональной реабилитации пациента. Хорошим примером этому служат приведенные в статье клиническое наблюдение и робот-ассистированная хирургическая операция по поводу опухоли ротоглотки.

Ключевые слова: первично-множественные опухоли, рак ротоглотки, роботизированные операции

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-106-110

The first experience of transoral robot-assisted surgery in a patient with oropharyngeal cancer (clinical observation)

M.A. Kropotov, S.V. Mosin, A.L. Petrova, E.N. Chernikova

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuzhiastov, Moscow, 111123, Russia

Multiple approaches are currently available for treatment of oropharyngeal cancer. Particular attention is usually paid to preservation of the normal shape of the organ and maintenance of the quality of life in patients. Early-stage oropharyngeal cancer can be treated by both radiotherapy and surgery, including transoral laser microsurgery and robot-assisted surgery.

Early diagnosis and the use of modern technological approaches allow to conduct adequate surgical treatment without significant injury of the surrounding soft tissues and bone structures, which in turn promotes both aesthetic and functional rehabilitation of the patient. The case of robot-assisted surgical treatment of the oropharyngeal tumor described in this article is a good example of this rehabilitation.

Key words: multiple primary tumors, oropharyngeal cancer, robot-assisted surgery

Введение

Рак ротоглотки является одной из наиболее частых локализаций плоскоклеточного рака органов головы и шеи. На фоне снижения его общей частоты в мире отмечен рост встречаемости рака ротоглотки, большей частью за счет опухоли, ассоциированной с вирусом папилломы человека [1]. В 2013 г. заболеваемость раком ротоглотки в мире составляла 142 387 случаев (1 % от всей онкологической патологии), в то время как в Российской Федерации — 2251 случай (0,43 % от всех злокачественных опухолей) [1, 2].

В настоящее время существуют различные подходы в лечении рака ротоглотки и основное внимание при выборе оптимального метода сконцентрировано на сохранении формы и функции органа и качестве жизни пациента [3]. При раннем раке ротоглотки воз-

можно применение как лучевого, так и хирургического лечения в виде трансоральной лазерной микрохирургии либо роботизированной операции.

Проведенный J.R. de Almeida и соавт. [4] анализ всех доступных опубликованных исследований по лечению раннего рака ротоглотки позволил продемонстрировать сопоставимые результаты 2 лечебных тактик: при лучевом лечении общая 2-летняя выживаемость составила от 84 до 96 % и при хирургическом — от 82 до 94 %. При сравнимой эффективности этих методов главный вопрос — это качество жизни пациента. В связи с этим некоторые авторы справедливо замечают, что хирургическое вмешательство при лечении рака ротоглотки имеет преимущество в случае, если оно проводится в самостоятельном плане, так как в противном случае комбинация хирургического и химио-

лучевого лечения, не улучшая онкологических результатов, увеличивает число и тяжесть побочных эффектов [3, 5]. Поэтому подчеркивается, что необходим строгий отбор больных для трансоральных хирургических вмешательств для исключения необходимости проведения адъювантного лечения.

Развитие опухоли в ранее облученной зоне суживает выбор лечебного воздействия до вариантов хирургического вмешательства с трансфациальным либо трансоральным доступом. Последний имеет значительные преимущества, так как позволяет избежать разрезов на лице и значительной травмы мягких тканей и кости (при выполнении срединной мандибулотомии). Кроме того, по данным ретроспективного исследования по сравнению онкологических и функциональных результатов «спасительных» операций (трансоральных робот-ассистированных и традиционных «открытых») при рецидиве рака ротоглотки (Н. White и соавт. [6]), 2-летняя безрецидивная выживаемость достоверно выше в группе робот-ассистированных вмешательств, чем при традиционных, — 74 % против 43 % ($p = 0,01$), что достигалось во многом благодаря более низкой частоте положительных краев резекции ($n = 6$ и $n = 19$, $p = 0,007$).

Робот-ассистированные операции имеют преимущество перед лазерной микрохирургией благодаря лучшему обзору под разными углами операционного поля, созданию в нем лучших условий для манипулирования за счет использования от 2 до 4 инструментов со значительно большей степенью свободы движений [3, 7].

Необходимо также подчеркнуть, что развитие рецидива рака ротоглотки после лучевого лечения при последующем выполнении радикального хирургического вмешательства не ухудшает результатов лечения, и показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в этом случае составляют 91 % при раке мягкого неба и 88 % при раке небной миндалины [8, 9].

До последнего времени робот-ассистированные операции в Российской Федерации применялись в основном в урологии и в меньшей степени — в абдоминальной (полость малого таза) и торакальной хирургии, операциях на щитовидной железе. В связи с этим мы хотели бы поделиться нашим опытом использования робот-ассистированной хирургической системы «da Vinci» (Intuitive Surgical, США) при операции по поводу опухоли ротоглотки.

Клиническое наблюдение

Под нашим наблюдением находилась пациентка К. 51 года, которой в 2013 г. по поводу рака языка (боковая поверхность слева, задняя треть, с распространением на корень языка стадии T2N0M0) проведено комбинированное лечение в виде хирургического вмешательства в объеме половинной резекции языка с корнем через транс-

мандибулярный доступ и функциональной шейной лимфодиссекции с последующей лучевой терапией на область полости рта, ротоглотки, шейно-надключичную зону в суммарной дозе 50 Гр.

В апреле 2016 г. при контрольном осмотре у больной при отсутствии рецидива в области подвижной части языка и ротоглотки была выявлена 2-я опухоль — рак слизистой оболочки левой щеки с распространением на комиссуру рта и кожу щеки стадии T3N0M0. По этому поводу в мае 2016 г. больной была выполнена операция в объеме резекции левой щеки, верхней, нижней губы, краевой резекции нижней челюсти с пластикой кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы. Послеоперационный период прошел без осложнений.

При контрольном осмотре через 3 мес после операции рецидива в области предшествующих оперативных вмешательств и регионарных зонах не наблюдалось. В связи с тем, что больная предъявляла жалобы на боли при глотании в правой половине глотки, было выполнено эндоскопическое исследование верхних дыхательных и пищеварительных путей, при котором в правой половине корня языка с переходом на валикулу и язычную поверхность надгортанника выявлена опухолевая язва до 1,5 см (рис. 1 и 2).

При гистологическом исследовании биопсийного материала из краев язвы выявлены разрастания плоскоклеточного рака. В результате магнитно-резонансного томографического исследования (рис. 3) обнаружен де-

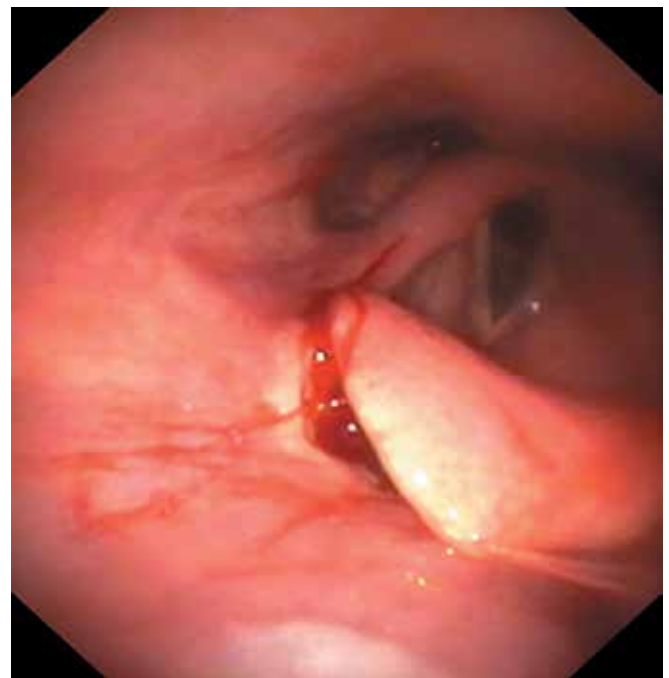


Рис. 1. Вид ротоглотки при эндоскопическом исследовании: определяется опухолевая язва с подрытыми краями в области корня языка справа с распространением на валикулу

Fig. 1. Oropharyngeal endoscopic examination reveals an ulcerated tumor with underlined edges located at the tongue root with spreading to the vallecula



Рис. 2. Внешний вид больной К.: отмечается деформация шеи после предшествующих оперативных вмешательств, кожным фрагментом кожно-мышечного лоскута замещен дефект кожи левой щеки и угла рта
Fig. 2. Patient K.: neck deformation after surgeries, skin defect of the left cheek and the angle of the mouth is replaced by a skin fragment of a skin-muscle flap

фект слизистой оболочки в области корня языка с подлежащим инфильтратом. Данные ультразвукового исследования свидетельствовали об отсутствии увеличенных, патологически измененных лимфатических узлов шеи.

С учетом локализации и распространенности опухоли, предшествующих хирургических вмешательств, их объема и проведенной лучевой терапии было ясно, что выполнение оперативного вмешательства трансфациальным доступом могло привести к значительной хирургической травме мягких тканей правой половины полости рта и языка, которые в совокупности с постхирургической деформацией левой половины языка и щеки и планированным к использованию денервированным пластическим материалом в области предполагаемого дефекта могли привести к выраженной дисфагии и в конечном итоге к постоянному приему пищи через носопищеводный зонд или гастростому. Вариант лучевой терапии не рассматривался из-за предшествующего лучевого лечения и, как следствие, риска развития постлучевых осложнений.

Исходя из вышеизложенного в лечении данной пациентки методом выбора как с онкологической, так и функциональной позиции являлась трансоральная робот-ассистированная резекция корня языка и гортани.

После трансназальной интубации на I этапе была выполнена функциональная шейная лимфодиссекция справа с удалением лимфатических узлов I–V уровней. Затем в технически сложных условиях из-за рубцовых деформаций щеки, губ и подвижной части языка был установлен роторасширитель Dingman после прошивания и тракции корня языка. Этот этап позволил далее установить рабочую часть робота слева от головного конца операционного стола и ввести через рот пациентки сначала камеру, а затем инструменты: зажим — моно- и биполярный коагулятор и зажим Maryland (рис. 4). Этот важный этап установки и подготовки занял 40 мин.

После подведения камеры и инструментов к области операции была оценена распространенность поражения, а при смещении надгортанника выявлено, что опухолевый процесс не доходит до средней линии корня языка, но распространяется на слизистую оболочку язычной поверхности надгортанника и прилежащие отделы глоточно-надгортанной складки. Далее с отступом от границы опухолевого инфильтрата на 1 см были намечены границы резекции. Затем монополярным коагулятором надгортанник резецирован по средней линии до корня языка. Далее был рассечен корень языка по намеченной границе — по средней линии и по границе корня языка и задней трети подвижной части языка (рис. 5). Зажимом Maryland край рассеченной слизистой оболочки подтянут вверх, и затем монополярным коагулятором произведена резекция мышц

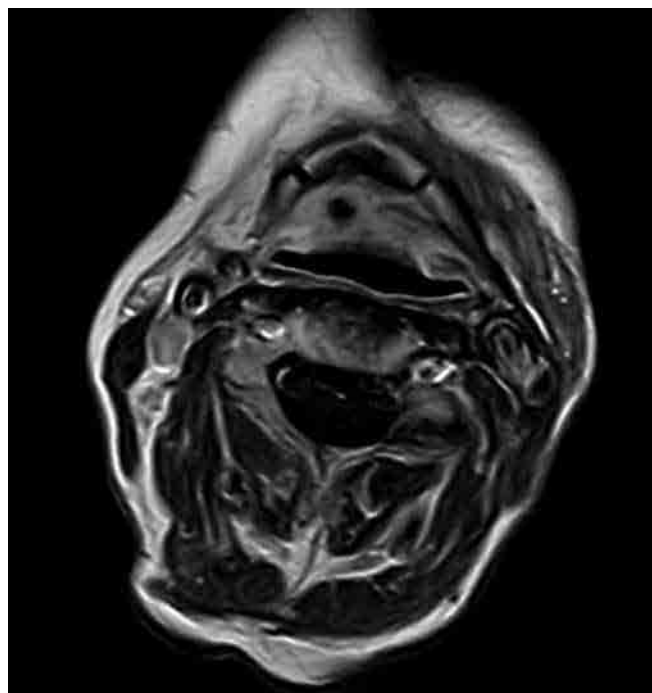


Рис. 3. Магнитно-резонансное томографическое изображение (аксиальная проекция): определяется дефект слизистой оболочки корня языка с инфильтрацией подлежащей мышечной ткани
Fig. 3. Magnetic resonance image (the axial projection): defect of the mucous membrane of the tongue root with infiltration into the underlying muscle tissue



Рис. 4. Этап операции: после установки роторасширителя Dingman через полость рта к ротоглотке подведены камера и инструменты робот-ассистированной хирургической системы da Vinci

Fig. 4. Stage of the surgery: installation of the Dingman mouth extender followed by installation of the camera and instruments for robot-assisted surgical system (da Vinci) through the oral cavity to the oropharynx

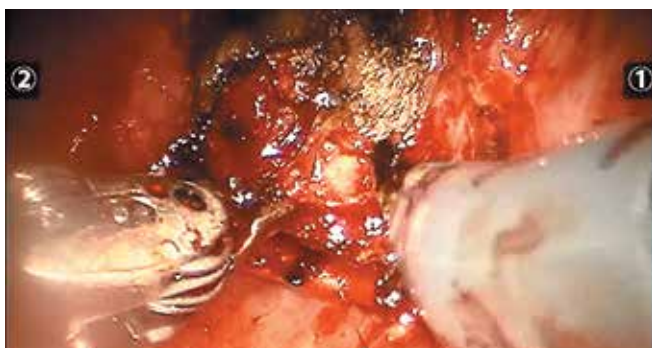


Рис. 5. Этап операции: биполярным коагулятором проводится резекция и мобилизация мышц корня языка

Fig. 5. Stage of the surgery: resection and mobilization of the tongue root muscles with a bipolar coagulator

корня языка, глоточно-надгортанной складки с установкой 2 микроклипс в этой зоне на кровоточащий сосуд. После резекции слизистой оболочки в области фиксированного отдела надгортанника препарат был удален в едином блоке. Выполнен поверхностный гемостаз коагуляцией. После этого больной был установлен носопищеводный зонд и выполнена трахеостомия.

При гистологическом исследовании клетчатки шеи справа в 3 из 18 удаленных лимфатических узлов выявлены метастазы плоскоклеточного рака без выхода за пределы капсулы лимфоузла. В препарате корня языка и части надгортанника определяется разрастание плоскоклеточного рака с изъязвлением размером 16 мм и глубиной инва-



Рис. 6. Вид раны на эндоефотограмме: через 14 дней после оперативного вмешательства отмечается фибринозно-некротический налет, по краям раны — грануляционная ткань

Fig. 6. Endoscopic image of the wound 14 days after surgery: fibrinous necrotic plaque and granulation tissue on the wound edges

зии до 6 мм. В исследованных границах препарата опухолевые клетки не обнаружены. С радиологами было обсуждено состояние больной относительно целесообразности назначения ей послеоперационной лучевой терапии. С учетом дозы и полей предшествующего лучевого лечения, радикальности выполненного оперативного вмешательства, вероятности лучевых осложнений дополнительное лечение не было показано.

В послеоперационном периоде рана на шее зажила первичным натяжением. В течение первых 10 дней осуществлялся через день эндоскопический контроль и санация послеоперационной раны в ротоглотке. На этом фоне отмечено постепенное очищение раны от фибринозно-некротического налета (14-е сутки), появление грануляционной ткани в дне раны (18-е сутки) (рис. 6). С этого момента больной разрешено принимать жидкую пищу через рот. В течение 10 дней отмечалась выраженная дисфагия с попаданием жидкости в верхние дыхательные пути. На фоне постоянной тренировки и заживления раны в ротоглотке явления дисфагии постепенно уменьшались, особенно при приеме густой пищи, и на 32-е сутки стало возможным удалить носопищеводный зонд, деканюлировать больную и выписать ее на долечивание по месту жительства. На 40-е сутки после операции пациентка была полностью реабилитирована и восстановилась на прежнем месте работы.

При контрольном осмотре через 50 дней после операции наблюдается полная эпителизация раны в ротоглот-



Рис. 7. Вид раны на эндоефотограмме через 50 дней после операции: эпителизация раны в ротоглотке и гортани

Fig. 7. Endoscopic image of the wound 50 days after surgery: epithelialization of the wound in the oropharynx and larynx

ке (рис. 7). Пациентка отмечает незначительное поперхивание только при приеме жидкости в конце глотка.

Выводы

Данное клиническое наблюдение — пример того, что мультицентрический метакронный характер опухолевого поражения орофарингеальной области, предшествующие расширенно комбинированные оперативные вмешательства и лучевая терапия могут поставить перед специалистами сложные, но тем не менее разрешимые задачи, так как ранняя диагностика и современные технологические подходы позволяют не только выполнить адекватную с онкологической точки зрения операцию, но и избежать значительной травмы окружающих мягкотканых и костных структур. Это, в свою очередь, способствует не только эстетической, но и, что еще более важно, — функциональной реабилитации пациента.

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

1. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;10;29(32):4294–301. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4596.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вести РОНЦ РАМН 2009;20(3):158. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2008. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina* = Herald of the N.N. Blokhin RCRC 2009;20(3):158. (In Russ.)].
3. Harrison L.B., Sessions R.B., Kies M.S. Head and neck cancer. A multidisciplinary Approach. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2014.
4. De Almeida J.R., Byrd J.K., Wu Ruim et al. A systematic review of transoral robotic surgery and radiotherapy for early oropharynx cancer. *Laryngoscope* 2014;124(9):2096–102. DOI: 10.1002/lary. 24712.
5. Van Loon J.W., Smelee L.E., Hilgers F.J. et al. Outcome of transoral robotic surgery for stage I–II oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(1):175–83. DOI: 10.1007/s00405-014-2939-0.
6. White H., Ford S., Bush B. et al. Salvage surgery for recurrent cancer of the oropharynx: comparing TORS with standard open surgical approaches. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(8):773–8. DOI: 10.1001/jamaoto. 2013.3866.
7. Smith R.V., Schiff B.A., Garg M. et al. The impact of transoral robotic surgery on the overall treatment of oropharyngeal cancer patients. *Laryngoscope* 2015;125(10):1–15. DOI: 10.1002/lary. 25534.
8. Chera B.S., Amdur R.J., Hinerman R.W. et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the soft palate. *Laryngoscope* 2015;125(10):1–15. DOI: 10.1002/lary. 25534.
9. Mendenhall W.M., Morris C.G., Amdur R.G. et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:290–7. DOI: 10.1097/01.coc.0000209510.19360. f9.

Рабдомиома носоглотки (клиническое наблюдение)

Д.М. Мустафаев

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2

Контакты: Джаваншир Мамед оглы Мустафаев tjavanshir@mail.ru

Рабдомиома носоглотки — крайне редкое заболевание. До настоящего времени в литературе описаны единичные случаи этого вида доброкачественных опухолей мягких тканей. Информация о клинической картине рабдомиомы носоглотки и ее течении очень скудная. В статье представлено собственное клиническое наблюдение редкой локализации рабдомиомы в носоглотке. Анализ данных литературы и собственного наблюдения позволил автору сделать вывод об относительно благоприятном прогнозе при рабдомиоме носоглотки, учитывая возможность раннего выявления болезни, доброкачественность заболевания и доступность радикального хирургического лечения.

Ключевые слова: рабдомиома носоглотки, диагностика, хирургическое лечение

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-111-113

Rhabdomyoma of the nasopharynx (clinical observation)

D.M. Mustafaev

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2 Shchepkin St., Moscow 129110, Russia

Rhabdomyoma of the nasopharynx is an extremely rare disease. Currently, there are only isolated cases of rhabdomyoma of the nasopharynx described in literature. Information on the clinical picture and course of the disease is very poor. The author presents his own clinical observation of a rare localization of rhabdomyoma in the nasopharynx. Analysis of literature data and clinical observation allowed the author to conclude that rhabdomyoma of the nasopharynx has a relatively favorable prognosis given early detection, benign quality of the disease, and availability of radical surgery.

Keywords: rhabdomyoma of the nasopharynx, diagnosis, surgical treatment

Рабдомиома — доброкачественная опухоль, исходящая из поперечнополосатой мышечной ткани [1]. Чаще наблюдается у детей. Обычно располагается в толще мышцы и в области крупных суставов, но может развиваться и вне связи с мышечной тканью. Выделяют рабдомиомы языка, сердца и женских половых органов. Образование представляет собой узел, достигающий иногда 10–15 см в диаметре, плотноэластической консистенции, подвижный и хорошо отграниченный с выраженной капсулой. Макроскопически может иметь форму узла и инфильтрата. Микроскопически клетки опухоли копируют с разной степенью дифференцировки мышечные элементы различных форм — крупные овальные, лентовидные, полосовидные. Поперечная исчерченность выявляется с трудом, в основном в вытянутых лентовидных клетках. В цитоплазме клеток обнаруживают гликоген. Фигуры митоза отсутствуют. Клинически рабдомиомы протекают доброкачественно, за исключением рабдомиом сердца и языка, которые являются причиной смерти больных [1–3].

Приводим пример лечения пациента, у которого наблюдалась редкая локализация рабдомиомы (в носоглотке). Несмотря на труднодоступность зоны и большие размеры опухоли, ее удалось радикально удалить с помощью холодноплазменного аппарата.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 25 лет, поступил в оториноларингологическое отделение ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в октябре 2016 г. с жалобами на чувство дискомфорта в ротоглотке, изменение артикуляции речи, храп и затруднение дыхания через обе половины носа. Из анамнеза: чувство дискомфорта в глотке появилось около 7 лет назад и постепенно нарастало. К врачам не обращался. Приблизительно за 6 мес до госпитализации изменился голос, пациент стал просыпаться ночью от ощущения нехватки воздуха, что заставило его обратиться к врачу. При осмотре в просвете носоглотки определялось новообразование, и пациент был направлен на хирургическое лечение.

При поступлении в ЛОР-отделение МОНИКИ: по данным эндоскопического обследования просвет носоглотки полностью obturирован новообразованием. Новообразование плотнoэластической консистенции, серого цвета и с гладкой поверхностью, безболезненное при пальпации. На компьютерных томограммах в проекции носоглотки определялось четко очерченное гомогенное образование, занимающее полностью ее просвет.

В рамках дообследования пациенту выполнено ультразвуковое исследование мягких тканей шеи. Увеличенных измененных лимфоузлов на шее не выявлено. Больному в предоперационном периоде была проведена биопсия новообразования под местной анестезией. Гистологическое заключение: рабдомиома.

С учетом доброкачественного характера процесса мы решили удалить опухоль через трансоральный доступ. Во время операции под контролем зрения опухоль отсечена у основания, в области заднего края сошника (рис. 1),



Рис. 1. Операционное поле: в носоглотке определяется новообразование серого цвета, с гладкой поверхностью

Fig. 1. Surgical field: a grey tumor with smooth surface in the nasopharynx

с помощью насадки EVAC 70 от холодноплазменного аппарата Coblator II (Arthro Care, США). Удаленный препарат представлял собой образование 3 × 4 см в диаметре, округлой формы с тонкой капсулой. На разрезе видно, что опухоль состояла из соединительной ткани (рис. 2).

Окончательный гистологический анализ удаленного препарата подтвердил предварительный диагноз рабдомиомы носоглотки: препарат состоит из тонких незрелых мышечных элементов, имеющих мелкие овальные ядра, нежную поперечную исчерченность и группирующихся местами в тонкие пучки, присутствуют низкодифференцированные мезенхимальные клетки разной формы. По периферии узла встречаются высокодифференцированные волокна скелетной мышцы (рис. 3).

При осмотре пациента через 5 мес признаков рецидива опухоли не выявлено.

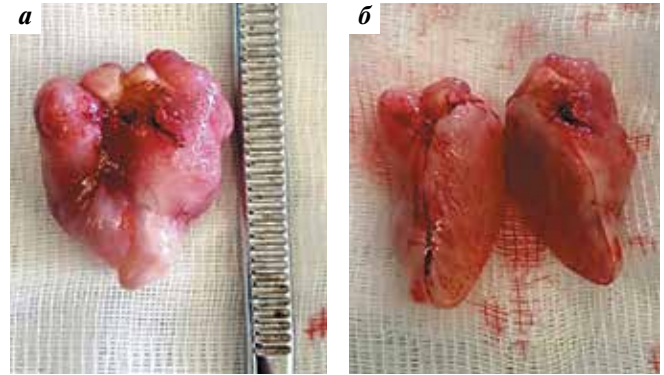


Рис. 2. Макропрепарат новообразования, удаленного во время хирургического вмешательства: а — опухоль округлой формы с тонкой капсулой, 3 × 4 см в диаметре, б — на разрезе визуально определяется соединительная ткань макропрепарата

Fig. 2. Gross specimen of the tumor removed during surgery: а — round tumor with a thin capsule, 3 × 4 cm in diameter; б — connective tissue of the tumor is seen in cross-section of the gross specimen

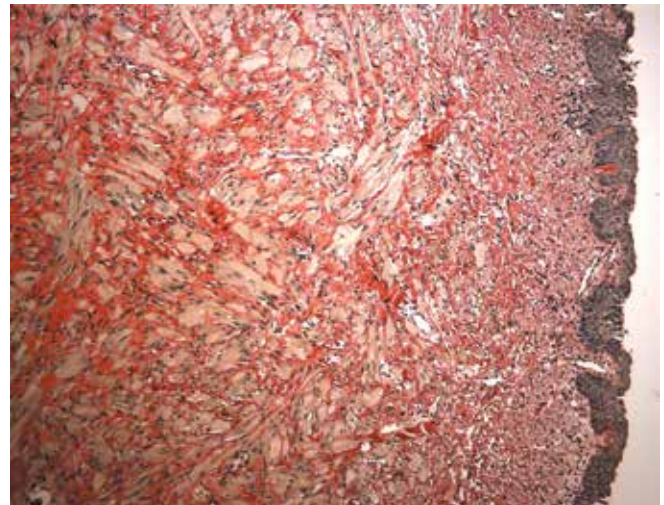


Рис. 3. Микрофото. Гистологическая картина удаленного макропрепарата: низкодифференцированные мезенхимальные клетки разной формы и тонкие незрелые мышечные элементы с мелкими овальными ядрами и нежной поперечной исчерченностью местами группируются в тонкие пучки. По периферии узла встречаются высокодифференцированные волокна скелетной мышцы. Окраска гематоксилин-эозином. ×100

Fig. 3. Microphotograph. Histological picture of the removed gross specimen: locally, poorly differentiated mesenchymal cells of different shape and thin immature muscular elements with small oval nuclei and delicate cross striation group into thin bundles. Hematoxylin and eosin staining, ×100

Обсуждение

Доброкачественные новообразования носоглотки встречаются редко и не достигают больших размеров, поэтому не приводят к выраженным функциональным нарушениям. В данном случае длительное существование опухоли привело к ее прогрессивному росту и нарушению многих жизненно важных функций: глотания, дыхательной и речевой. Необходимость хирургического вмешательства при доброкачественных процессах носоглотки

глотки продиктована не только функциональными расстройствами, но и возможностью их озлокачествления при длительном анамнезе. Только хирургический метод позволяет избавить пациента от доброкачественного новообразования. Наличие капсулы и отсутствие инфильтративного роста позволяют

удалять данные новообразования носоглотки через трансоральный доступ.

Заключение

Клинический интерес данного наблюдения заключается в редкости локализации рабдомиомы в носоглотке.

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

1. Gale N., Rott T., Kambic V. Nasopharyngeal rhabdomyoma. Report of case (light and electron microscopic studies) and review of the literature. *Pathol Res Pract* 1984;178 (5):454–60. PMID: 6462949.
2. Fu Y.S., Perzin K.H. Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx: a clinicopathologic study. V. Skeletal muscle tumors (rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma). *Cancer* 1976;37(1):364–76. PMID: 1247965.
3. Polanec S.H., Reittner P., Brader P. Adult type rhabdomyoma of the nasopharynx. *Rofo* 2012;184 (5):468–9. [Article in German]. DOI: 10.1055/s-0031-1299366. PMID: 22434370.

Диагностика и лечение злокачественных эпителиальных опухолей кожи

**Клинические рекомендации
(Проект)**

Данный проект создан экспертной рабочей группой по инициативе ООО «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» и ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Клинические рекомендации переработаны с учетом внесенных предложений, одобрены и приняты за основу как рабочий вариант на III Конгрессе специалистов по опухолям головы и шеи 30 апреля 2017 г. (Москва) для дальнейшего обсуждения среди читателей журнала «Опухоли головы и шеи»

Москва • 2017

Diagnosis and treatment of malignant epithelial skin tumors

**Clinical guidelines
(Project)**

This project was developed by an expert task group at the initiative of the Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors and the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia

The clinical guidelines were revised in accordance with the submitted proposals, approved, and accepted as a basic working variant at the III Congress of Specialists in Head and Neck Tumors on April 30th, 2017 (Moscow) for further discussion among the readers of the Head and Neck Tumors journal.

Moscow • 2017

Состав экспертной рабочей группы:

- С.О. Подвязников (ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва)
- Р.Ш. Хасанов, З.А. Афанасьева (Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань)
- А.М. Мудунов, И.Н. Пустынский, А.В. Михайловский, А.Ф. Бацев (ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва)
- В.В. Дворниченко (Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск)
- Л.С. Круглова (ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва)
- Е. Файзуллина (ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань)
- З.А. Раджабова (ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург)
- А.П. Поляков (ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва)
- Е.Л. Чойнзонов (ФГБУ НУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск)
- С.Г. Приходько (Онкологический центр криохирургии «ЕленаКэнтон», Санкт-Петербург)
- Н.А. Огнерубов (ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов)
- А.В. Важеннин, А.О. Гузь (ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», Челябинск)
- Л.Г. Кожанов (ГБУЗ г. Москвы «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»)
- М.А. Енгибарян, П.В. Светицкий, С.А. Шинкарев (ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону)
- С.А. Шинкарев (ГБУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», Липецк)
- Д.В. Сикорский (ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород)
- В.Ю. Яровой (ГБУЗ Астраханской области «Астраханский областной онкологический диспансер», Астрахань)

Members of the expert task group:

- S.O. Podvyaznikov (Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow)
- R.Sh. Khasanov, Z.A. Afanasieva (Kazan Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan)
- A.M. Mudunov, I.N. Pustynsky, A.V. Mikhaylovskiy, A.F. Batsev (N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow)
- V.V. Dvornichenko (Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk)
- L.S. Kruglova (Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow)
- E. Fayzullina (Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan)
- Z.A. Radzhabova (N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg)
- A.P. Polyakov (P.A. Hertzgen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, Moscow)
- E.L. Choynzonov (Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk)
- S.G. Prikhodko (ElenaCanton Oncological Center of Cryosurgery, Saint-Petersburg)
- N.A. Ognerubov (Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov)
- A.V. Vazhenin, A.O. Guzy (Chelyabinsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Chelyabinsk)
- L.G. Kozhanov (Oncological Clinical Dispensary No. 1 of the Moscow Healthcare Department, Moscow)
- M.A. Engibaryan, P.V. Svetitsky, S.A. Shinkarev (Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don)
- S.A. Shinkarev (Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk)
- D.V. Sikorsky (Nizhniy Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhniy Novgorod)
- V.Yu. Yarovoy (Astrakhan Regional Oncological Dispensary, Astrakhan)

Цель и статус рекомендаций

В данных Клинических рекомендациях объединено мнение членов экспертной рабочей группы по актуальным вопросам диагностики и лечения рака кожи на современном этапе в отечественной клинической практике, которое вообрало в себя опыт диагностики и лечения данной патологии ведущими специалистами научно-исследовательских институтов и крупных онкологических учреждений Российской Федерации. Рекомендации составлены с учетом работы онкологических диспансеров страны с различным коечным фондом и уровнем диагностического обеспечения и в связи с этим мнение отдельных членов комиссии может отличаться от представленной версии. В то же время предлагаемые к обсуждению рекомендации не претендуют на полное изложение всех аспектов данной проблемы и не заменяют руководство для практических врачей, учебных пособий и научно-исследовательских работ в этой области.

Основная цель рекомендаций — это повышение уровня ранней диагностики злокачественной патологии кожи, улучшение результатов лечения, функциональной и социальной реабилитации больных с данной патологией.

Основанием для создания данных Рекомендаций послужил анализ современного состояния проблемы диагностики и лечения злокачественных опухолей кожи головы и шеи с учетом опыта ведущих специалистов в этой области и докладов, представленных участниками заседания экспертной группы 17 февраля 2017 г. в Казани.

Objective and status of the guidelines

These Clinical guidelines consolidate opinions of the members of the expert task group on current problems of diagnosis and treatment of skin cancer at the modern stage of Russian clinical practice. The guidelines embody experience in diagnosis and treatment of this pathology of the leading specialists of scientific research institutes and large oncological centers of the Russian Federation. The guidelines were composed considering operation of oncological dispensaries with different bed capacities and diagnostic capabilities, and therefore opinions of some members of the group can differ from the version presented below. At the same time, the proposed for discussion guidelines make no claim to fully represent all aspects of the problem and can't replace guidelines for doctors, textbooks, and scientific papers in this field.

The main objective of the guidelines is to improve early diagnosis of malignant skin pathology, its treatment, functional and social rehabilitation of patients with this pathology.

The Guidelines are based on analysis of the current state of diagnosis and treatment of malignant skin tumors of the head and neck considering experience of the leading specialists in the field and reports presented at the task group meeting on February 17th, 2017 in Kazan.

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

Эпидемиология рака кожи в России

Злокачественные эпителиальные (немеланомные) опухоли кожи остаются в Российской Федерации одной из ведущих неоплазий (12,0 %). В структуре заболеваемости эпителиальные раки находятся на 2-м месте (14,6 %) среди женского населения и на 3-м месте (10,0 %) среди мужского. «Грубый» показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в России (для обоих полов) увеличился с 37,7 в 2005 г. до 50,1 в 2015 г. (стандартизованный показатель на 100 тыс. составил 22,3 и 26,7 соответственно), а кумуляционный риск развития злокачественных немеланомных опухолей кожи вырос с 2,62 до 3,12 % соответственно.

По данным А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой (2016), абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования кожи эпителиальной природы в 2015 г. составило 33 198 среди мужчин и 46 491 среди женщин со средним возрастом заболевших 67,0 и 69,2 года соответственно [1].

Базально-клеточный и плоскоклеточный раки кожи (БКРК и ПКРК) — наиболее распространенные

морфологические формы злокачественных опухолей кожи, при этом базально-клеточная карцинома встречается в 4–5 раз чаще, чем плоскоклеточная. Распространенность по стадиям заболевания вновь выявленных больных раком кожи в Российской Федерации (2005/2015 гг.) составляет:

- 93,5 / 97,0 % по I / II стадиям,
- 3,4 / 1,9 % по III стадии,
- 10,7 / 0,6 % по V стадии,

Летальность же на 1-м году после постановки диагноза в 2005/2015 гг. равнялась 1,1 и 0,4 % соответственно

Факторы риска

С точки зрения факторов риска и триггерных воздействий, приводящих к образованию рака, впервые онкологические наблюдения касались именно рака кожи. В настоящее время хорошо известно, что развитию злокачественных опухолей кожи предшествуют глубокие, протекающие с развернутой клинической картиной и преимущественно хронические процессы, которые могут быть обусловлены кожной патологией (различные дерматозы), возникать под действием ряда факторов внешней среды и/или проявляться в виде

самостоятельной патологии на коже. Результаты исследований, направленных на изучение этиологии и патогенеза рака кожи, позволяют сегодня говорить о ряде факторов, как экзогенных, так и эндогенных, способствующих развитию этих злокачественных новообразований.

Факторами, способствующими развитию злокачественных опухолей кожи, являются:

- инсоляция (УФИ);
- ионизирующее излучение;
- травмы поверхности кожи (длительно незаживающие раны, ожоги, свищи и др.);
- контактное воздействие на кожу химических канцерогенных веществ (сажа, древесные смолы, мышьак и его производные);
- 5-й и 8-й типы вируса папилломы человека (бородавки, папилломы, кондиломы);
- специфические поражения кожи (туберкулез, сифилис, красная волчанка системная и дискоидная, красный плоский лишай слизистых оболочек, дистрофический буллезный эпидермолиз, парокератоз Мибелли, пойкилодермия Сиввата);
- акантопреканцерозы (предраки):
 - облигатные (пигментная ксеродерма, болезнь Боуэна, меланоз Дюбрея, болезнь Педжета, эритроплазия Кейра),
 - факультативные: актинический кератоз, кератомы (роговая, сенильная, себорейная), базально-клеточная папиллома и др.;
- нарушение обмена веществ (образование и накопление в организме сложного углеводорода — 20-метилхолантрена);
- иммунологические факторы (иммуносупрессия);
- наследственные факторы;

Под воздействием факторов внешней среды либо на фоне акантопреканцероза на коже появляются изъязвление, участок гиперкератоза или экзофитное образование. Поверхностные слои гиперкератоза отпадают, а поверхность экзофитной опухоли истончается, в дальнейшем она трескается, вследствие чего появляются язвочки. Последние в начальных стадиях эпителизируются, однако далее язвочки длительно не заживают, появляются неровные, подрытые валикообразные края язвы, папилломатозные выросты, на основании чего клиницист может заподозрить наличие злокачественного процесса. Таким образом, патогенез рака кожи представляет собой ряд циклически меняющихся пролиферативных и некробиотических процессов.

Малигнизация факультативных предраковых состояний кожи наблюдается на фоне:

- дерматозов (1 % случаев),
- специфических поражений кожи — туберкулеза, сифилиса, системной красной волчанки (0,4—4 %),
- эпителиальных кист (5 %),
- кожного рога (12 %),

- дистрофических изменений кожи (15 %),
- фиброэпителиальной папилломы (20 %),
- поздней лучевой язвы (до 70 %).

Факультативные предраки подлежат гистологическому исследованию при появлении одного из клинических признаков малигнизации (быстрый рост в течение 1—2 мес, изъязвления, подлежащая инфильтрация — плотный безболезненный инфильтрат под опухолью или болезненный инфильтрат в случае нагноения). Факультативные предраки кожи удаляются как с косметической целью, так и с целью профилактики их малигнизации, врачом (дерматологом, хирургом, офтальмологом, челюстно-лицевым хирургом, оториноларингологом, урологом, гинекологом, стоматологом).

Облигатные предраковые заболевания кожи

Облигатные предраки кожи — это, как правило, генетически predetermined процессы, на фоне которых злокачественные опухоли развиваются в 100 % случаев. К таким заболеваниям относятся **пигментная ксеродерма, ограниченный предраковый меланоз Дюбрея и болезнь Боуэна, эритроплазия Кейра, болезнь Педжета**, которые в настоящее время рассматриваются как внутриэпидермальные раки (*cancer in situ* — TisNoM0) и должны быть подтверждены гистологическим исследованием.

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Международная классификация злокачественных опухолей кожи

(Pathology and genetics of skin tumors.
WHO/IARC Classification of Tumors. 3rd Edition,
vol. 6/ World Cancer Report, 2014)

Опухоли из кератиноцитов:

I. Базально-клеточный рак кожи	8090/3:
• поверхностный	8091/3,
• узловой	8097/3,
• микроузловой	8090/3,
• инфильтративный	8092/3,
• фиброэпителиальный	8093/3,
• с придатковой дифференцировкой	8098/3,
• базально-плоскоклеточный рак	8094/3,
• <i>кератотический</i>	8090/3.
II. Плоскоклеточный рак кожи)	8070/3:
• акантолитический	8075/3,
• веретенкоклеточный	8074/3,
• веррукозный	8051/3,
• псевдоваскулярный	8075/3,
• аденоплоскоклеточный рак	8060/3.

Клинические формы рака кожи

БКРК (базалиома, базоцеллюлярный рак Кромпехера, basal-cellepithelioma) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль кожи у лиц старше

50 лет. Характерная локализация — кожа головы и шеи (94–97 %), а именно: внутренний угол глаза, лоб, крылья носа, носогубная складка, наружное ухо. БКРК чаще представлен одиночным узлом, однако примерно в 10 % случаев встречаются мультицентрические зачатки опухоли.

Микроскопически: опухолевые клетки менее дифференцированы, чем базальные клетки эпидермиса, однако не достигают степени анаплазии клеток базального типа при плоскоклеточном раке. Митотические фигуры редки, опухолевые тяжи, гнезда могут быть прочными, но чаще показывают органную дифференцировку. За исключением внутриэпидермальных и поверхностных типов, опухолевые гнезда имеют инвазивно-инфильтративный характер роста.

Среди онкологов и дерматологов существуют различные мнения относительно клинической классификации базально-клеточного рака. Так, последние выделяют поверхностную базалиому, глубокопроникающий рак, папиллярную (фунгозную) форму, при этом не дают указаний относительно таких редких форм рака, как эпителиома педжетоидная и разъедающая язва Джекоба. Некоторые онкологи предпочитают применять клиническую классификацию БКРК, основанную на классификации Кромпехера (табл. 1), или другие клинические отечественные классификации, создание которых было продиктовано наличием большого клинического опыта лечения данной патологии.

В отечественной литературе опубликована и успешно применяется в клинической практике следующая классификация БКРК [2]:

1) по характеру возникновения:

- а) первичный,
- б) рецидивный;

2) по количеству опухолевых очагов:

- а) солитарный,
- б) множественный;

3) по клинико-анатомическому типу:

- а) узловатый (без изъязвления или с изъязвлением),
- б) язвенный,
- в) рубцовый,
- г) экземоподобный;

4) по микроскопическому строению его формы:

- а) солидная, аденоидная, эпидермоидная, кистозная и их сочетания, например солидно-кистозная,
- б) склерозирующая (морфеа),
- в) поверхностная,
- г) сочетание морфологических форм (кроме поверхностной) с участками ПКРК.

Как указывают С.Г. Приходько и соавт., узловатому (nodus rodens) и язвенному типу (ulcus) соответствуют солидная, аденоидная, эпидермоидная, кистозная морфологические формы и их сочетания (III–V уровень инвазии кожи по W.H. Clark и соавт.), рубцовому типу — морфеа (III–V уровень), а экземоподобному — поверхностная форма (II уровень).

Таблица 1. Классификация базально-клеточного рака кожи

Table 1. Classification of basal cell carcinoma

Базально-клеточный рак Basal cell carcinoma	
Тип Type	Подтип Subtype
Экзофитный (опухолевый) Exophytic (tumor)	Крупноузелковый Macronodular Конглобатный Conglobate Мелкоузелковый Micronodular Бородавчатый Verrucous Опухолево-язвенный Ulcerating tumor
Язвенный Ulcerating	Разъедающая язва Джекоба Jacob's ulcer Прободающая базалиома Perforating basalioma
Поверхностный Superficial	Экземоподобный Eczema-like Рубцовая атрофия (склеродермоподобная) Ulerythema (scleroderma-like) Эпителиома педжетоидная Pagetoid epithelioma Фиброэпителиома Пинкуса Pinkus fibroepithelioma

На наш взгляд, наиболее целесообразно применять современную Международную классификацию злокачественных опухолей кожи, указанную выше. (Следующее издание Международной классификации опухолей кожи ожидается в 2018 г.). Однако экспертный совет с благодарностью примет ваши замечания и предложения относительно данного вопроса.

Диагностика рака кожи

Для диагностики злокачественных опухолей кожи применяются следующие методы:

- осмотр кожных покровов и оценка имеющихся изменений:
 - ✓ коричневые пятна на коже,
 - ✓ плоские образования с коркообразной или чешуйчатой поверхностью на открытых участках тела,
 - ✓ образования с неровными контурами с пятнами различного цвета,
 - ✓ плотные блестящие новообразования кожи,
 - ✓ длительно незаживающие язвы с валикообразными краями и папилломатозными выростами;
- дерматоскопию, которая позволяет оценить состояние кожных покровов под многократным увеличением;
- ультразвуковое исследование для оценки степени прорастания новообразования в кожу, а также для опре-

деления состояния лимфатических узлов и внутренних органов;

- рентгенографию легких (флюорография неприемлема!);
- цитологическое исследование мазка, соскоба, отпечатка с опухоли для определения наличия атипичных клеток;
- биопсию тканей новообразования, позволяющую определить вид и структуру опухоли;
- рентгеновскую компьютерную и магнитно-резонансную томографию (по показаниям) для определения распространенности опухоли.

В случае редких, казуистических наблюдений новообразования и затруднения в установлении правильного гистологического диагноза необходим консилиум специалистов — онкологов, дерматологов и морфологов.

При подозрении на рак кожи больной должен быть направлен врачом общей лечебной практики (или обратиться самостоятельно) к врачам амбулаторного приема (онкологу и дерматологу) для дальнейшего исследования и постановки диагноза (рис. 1).

Больные со злокачественными опухолями кожи должны лечиться в онкологическом медицинском учреждении и наблюдаться у врача-онколога.

В специализированном онкологическом лечебном учреждении пересматривают готовые морфологиче-

ские препараты, при необходимости выполняют повторную биопсию и обследуют больного с целью установления стадии заболевания и определения факторов риска.

Клиническая классификация по стадиям (по системе TNM)

Распространенность рака кожи по системе TNM (TNM Classification of Malignant Tumours, 2009 [3]) касается только плоскоклеточного и базально-клеточного раков кожи, за исключением карциномы кожи века, вульвы, полового члена, а также меланомы кожи и карциномы из клеток Меркеля. Перед постановкой диагноза необходимо его подтверждение результатами гистологического исследования опухоли.

Регионарными лимфатическими узлами для головы и шеи являются преаурикулярные, подчелюстные, шейные и надключичные лимфатические узлы, расположенные по средней линии и относящиеся к одной из сторон поражения. Любые метастазы, диагностированные не в регионарной зоне, относятся к категории M1.

Буквой R обозначаются опухоли, возникшие после лечения:

- **Rx**: недостаточно данных для оценки рецидивной опухоли,
- **R0**: рецидивная опухоль не определяется,

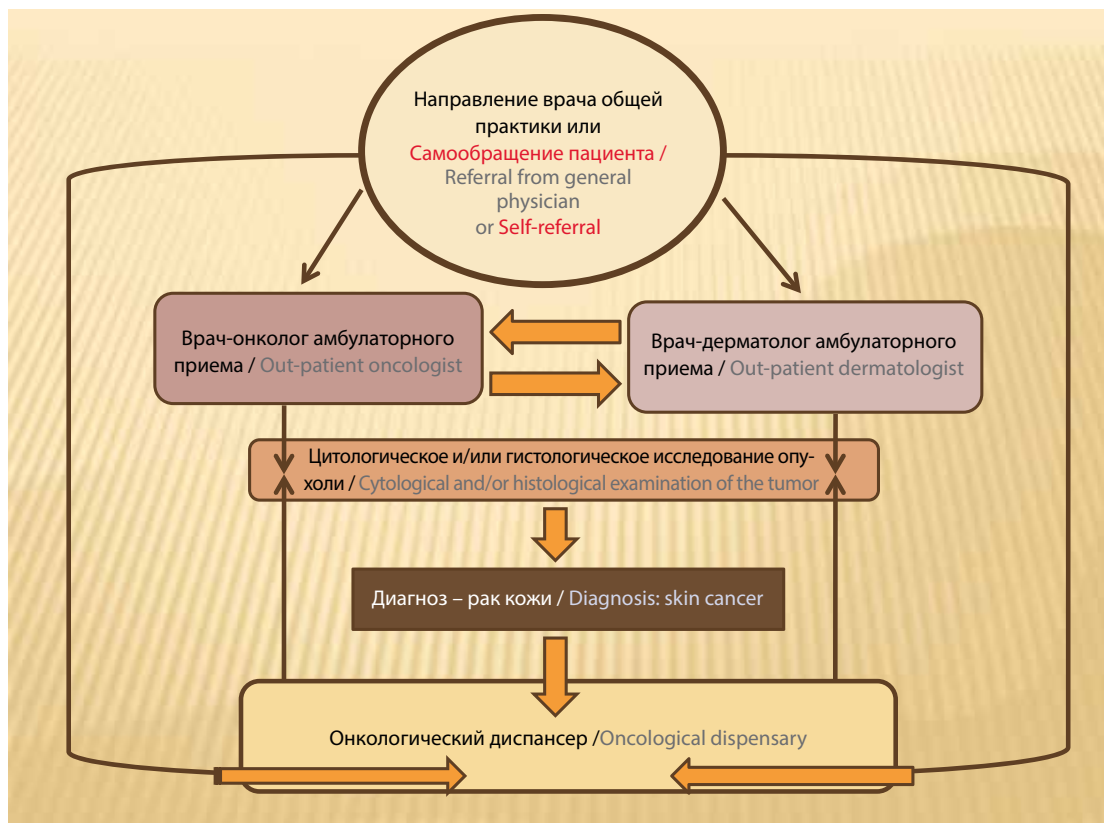


Рис. 1. Маршрутизация пациентов с новообразованиями при подозрении на рак кожи

Fig. 1. Routing of patients with tumors and suspected skin cancer

- **R1:** рецидивная опухоль определяется микроскопически,
- **R2:** рецидивная опухоль определяется макроскопически.

Первичные опухоли обозначают буквой T:

- **Tx:** недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- **T0:** первичная опухоль не определяется;
- **Tis:** карцинома *in situ* (преинвазивный рак),
- **T1:** опухоль 2 см в наибольшем измерении,
- **T2:** опухоль более 2 см в наибольшем измерении,
- **T3:** опухоль с инвазией в глубокие структуры (мышцу, кость, хрящ и т. д.),
- **T4:** опухоль с непосредственным или периневральным прорастанием в основание черепа или осевой скелет.

Примечание: в случае множественных опухолей классификация проводится по наибольшей из них, а число опухолей указывается в скобках: **T2 (5)**.

Буква N указывает на регионарные лимфатические узлы:

- **Nx:** недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
- **N0:** метастазы в регионарных лимфатических узлах не определяются;
- **N1:** метастаз не более 3 см в одном лимфатическом узле;
- **N2:** метастаз более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении в одном узле или метастазы не более 6 см в нескольких узлах со стороны поражения;
- **N3:** метастаз более 6 см в наибольшем измерении в лимфатическом узле.

Буква M означает отдаленные метастазы:

- **Mx:** недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов;

Таблица 2. Группировка рака кожи по стадиям

Table 2. Skin cancer grouping according to the stage

Стадия Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2–3	N0	M0
III	T3	N0	M0
III	T1–3	N1	M0
IV	T4, любая T T4, any T	Любая N Any N	M0, M1

- **M0:** отдаленные метастазы не определяются;
- **M1:** имеются отдаленные метастазы.

Гистопатологическая дифференцировка описывается под буквой **G:**

- **Gx:** степень дифференцировки не может быть установлена;
- **G1:** высокая степень дифференцировки;
- **G2:** средняя степень дифференцировки;
- **G3:** низкая степень дифференцировки;
- **G4:** недифференцированные опухоли.

В табл. 2 представлено распределение по стадиям рака кожи данных по первичным опухолям, регионарным лимфатическим узлам и отдаленным метастазам.

При обследовании пациента в специализированном онкологическом учреждении следует придерживаться следующего алгоритма (рис. 2).

После верификации диагноза и установления стадии распространенности процесса оценивают факторы риска (табл. 3) для определения пациенту целесообразной индивидуальной лечебной тактики.



Рис. 2. Тактика обследования и определение группы риска при базально-клеточном раке кожи

Fig. 2. Examination tactics and determination of risk group for basal cell carcinoma

Таблица 3. Оценка факторов риска для развития рака кожи

Table 3. Evaluation of skin cancer risk factors

Данные о пациенте Patient data	Факторы риска Risk factors	
	Низкий Low	Высокий High
Возраст Age		
До 60 лет Below 60	Да Yes	Нет No
До 60 лет с сопутствующими заболеваниями Below 60 with concomitant diseases	Нет No	Да Yes
Старше 60 лет After 60	Нет No	Да Yes
Наличие иммуносупрессии Presence of immunosuppression	Нет No	Да Yes
Предшествующая лучевая терапия Previous beam therapy	Нет No	Да Yes
Локализация опухоли Tumor location		
Туловище, конечности Torso, limbs	До 2,0 мм Smaller than 2.0 mm	Нет No
Волосистая часть головы и, шея, лоб, щеки Scalp, neck, forehead, cheeks	До 10,0 мм Smaller than 10.0 mm	Более 10,0 мм Larger than 10.0 mm
Остальные части лица, руки, ступни Other parts of the face, hands, feet	До 6,0 мм Smaller than 6.0 mm	6,0 и более мм 6.00 and larger
Характеристика опухоли Tumor characteristics		
Границы опухоли Tumor margins	Хорошо определены Well-defined	Плохо определены Poorly defined
Гистологический подтип Histological subtypes	Поверхностный, нодулярный Superficial, nodular	Агрессивные подтипы Aggressive subtypes
Периневральное вовлечение Perineural involvement	Нет No	Да Yes

При низком риске развития БКРК следует применять алгоритм лечения пациентов, представленный на рис. 3.

В клинических рекомендациях Общенациональной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2016) предлагается электрокоагуляция и кюретаж (только в группе пациентов низкого риска), что связывают с возможностью проведения в дальнейшем Mohs-хирургии для лечения пациента. На территории Российской Федерации специализированных центров, где выполняется Mohs-хирургия, очень мало, что объясняется техническим обеспечением клиник, особенностями подготовки специалиста-хирурга и гистолога, возможностью интраоперационно определять наличие раковых клеток по краю резекции. В связи с этим выполнять электрокоагуляцию и кюретаж в наших условиях нецелесообразно. Можно рекомендовать радиоволновую хирургию с помощью прибора «Сургитрон» (производство ELLMAN International, США).

При высоком риске развития БКРК применяют лечебный алгоритм, показанный на рис. 4.

Клиническое течение рака кожи

1. Базальноклеточный рак кожи

Клиническое течение БКРК медленное, хроническое, за исключением отдельных форм. Помимо разнообразия клинических типов опухоли БКРК имеет множество морфологических вариантов: пилоидный, солидный, кистозный, смешанный, пигментный, морфеа, метатипический.

Следует помнить, что в одном опухолевом узле могут обнаруживаться различные морфологические варианты БКРК. Это очень важно помнить, так как морфологическая форма рака является одним из решающих прогностических признаков рецидивирования и метастазирования процесса.

Лечение базально-клеточного рака

Современные методы лечения рака кожи:



Рис. 3. Алгоритм лечения пациентов при низком риске развития базально-клеточного рака кожи

Fig. 3. Algorithm of treatment of patients with low risk of development of basal skin carcinoma

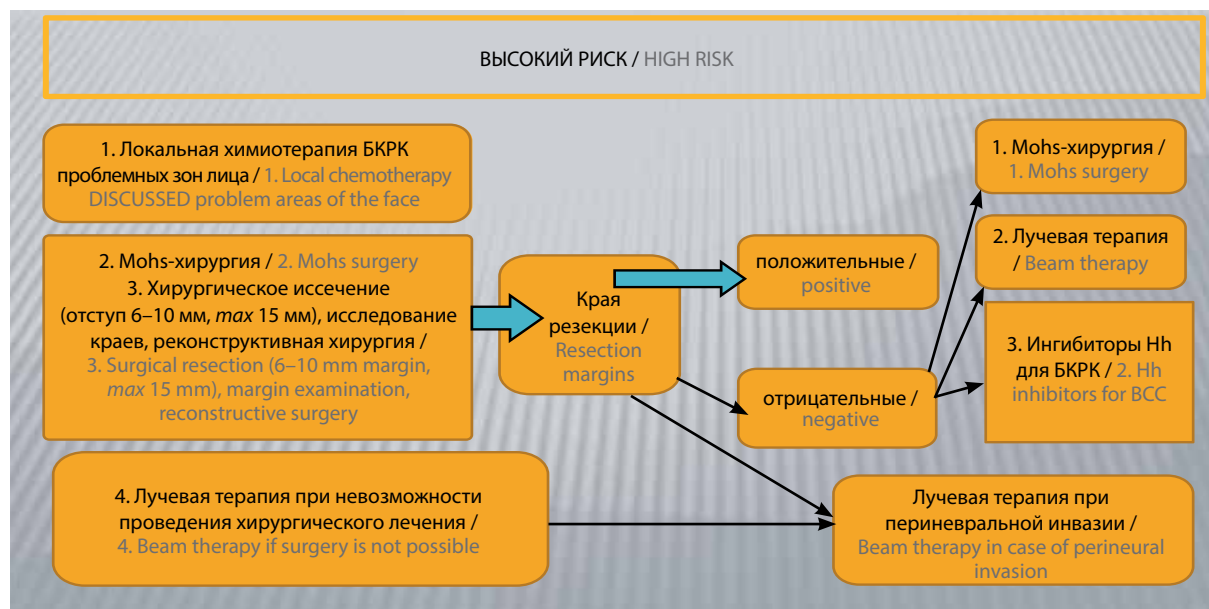


Рис. 4. Алгоритм лечения пациентов при высоком риске развития базально-клеточного рака кожи. Hh — сигнальный путь Hedgehog; БКРК — базально-клеточный рак кожи.

Fig. 4. Algorithm of treatment of patients with high risk of development of basal skin carcinoma. Hh — Hedgehog signaling pathway; BCC — basal cell skin cancer

- хирургическое лечение, в том числе Mohs-хирургия
- радиоволновая хирургия
- криодеструкция
- лучевая терапия (ЛТ)
- фотодинамическая терапия
- иммуномодулирующая терапия
- местная лекарственная терапия

При выборе метода лечения для конкретного пациента необходимо учитывать группу риска, возраст и состояние здоровья пациента, возможные ограниче-

ния и преимущества каждого метода лечения, его стоимость, материально-техническое обеспечение лечебного учреждения и предпочтения пациента. Целью любого вида лечения является полное удаление новообразования, сохранение функционального состояния органов и достижение удовлетворительных косметических результатов. Однако решающую роль играют характеристики самой опухоли.

Особое значение при выборе метода лечения имеет зона локализации опухоли. Выделяют 3 основные зоны:

1) Н-зону (mask area) — это центральная зона лица, веки, надбровная зона, нос, губы, подбородочная область, периорбитальная зона, нос, губы, подбородок, околоушная область, ухо, а также кожа гениталий, кистей и стоп;

2) М-зону — это щеки, шея, лоб, волосистая часть головы, голень;

3) L-зону — это туловище, конечности (кроме голени, стоп, кистей и колена).

Следует тщательно подходить к выбору метода лечения (метод индивидуализации лечения пациента), при этом направлять больного в специализированные онкологические отделения, где имеется достаточный опыт применения того или иного метода лечения. Относительно вида лечения больного местно-распространенным раком кожи принимает решение консилиум врачей.

Хирургический метод. Микрографический метод по Mohs — специализированная хирургия, которая в России выполняется лишь в ряде клиник и не имеет широкого распространения из-за сложностей оснащения и необходимости подготовки врача (хирурга, гистолога и морфолога). Данный метод широко применяется в США (входит в рекомендации NCCN) и ряде европейских стран.

Несмотря на тот факт, что хирургическое иссечение БКРК является наиболее часто применяемым и эффективным методом лечения, до настоящего времени нет единого мнения об оптимальных отступах в сторону здоровых тканей. Считается, что при благоприятном гистологическом варианте и низком риске достаточно отступать на 4 мм. При высоком риске БКРК и рецидивной опухоли рекомендуется делать отступ от 6 до 10 мм. При этом хирург должен знать не только гистологический тип опухоли, но и анатомические особенности зоны оперирования и думать о возможных вариантах реконструкции анатомической зоны. Эффективность этого метода, по данным различных авторов, составляет 65–98 %.

Радиохирургия. Проводится с помощью аппарата «Сургитрон» и имеет очень ограниченные возможности петлевого удаления поверхностных и малых по размерам опухолей (до 10 мм) или лечения пациентов с акантопреканцерозами и *cancer in situ*.

Хирургическое удаление местно-распространенных форм рака кожи, как правило, требует выполнения сложных реконструктивных вмешательств. Метода реконструкции (пластика свободным кожным лоскутом, местными тканями, кожно-мышечными лоскутами на питающей ножке, сложными лоскутами на микрохирургических анастомозах) выбирает хирург в зависимости от размера и локализации дефекта.

Криодеструкция. Один из вариантов лечения БКРК, как самостоятельный метод применяется при поверхностных новообразованиях, небольших размеров (до 5,0 см). При больших опухолях или рецидивах за-

болевания этот метод может быть проведен в комбинации с ЛТ. Недостатками метода является отсутствие гистологического контроля полноты воздействия, из преимуществ — амбулаторный характер выполнения лечебной процедуры, низкий уровень болевых ощущений, удовлетворительные косметические результаты и низкая стоимость. Противопоказаниями для криодеструкции может служить локализация опухоли на волосистой части головы и носогубной складке, из-за высокого риска рецидива. Следует помнить, что слишком агрессивная криодеструкция может также быть причиной рецидива заболевания, так как индукция роста опухоли может развиваться в зоне грубого фиброзного рубца.

Необходим регулярный контроль после криодеструкции и применение косметических средств, восстанавливающих структуры поверхностных тканей. Эффективность метода составляет 90–95 %.

Фотодинамическая терапия. Этот 3-компонентный метод лечения (фотосенсибилизатор, лазерный свет, кислород) показан при наличии у больных солитарных и множественных очагов БКРК (T1–2N0M0), при локализации опухоли в околоушной, периорбитальной области и в области носа, а также в случае отказа пациента от лучевого и хирургического лечения.

Непосредственная эффективность фотодинамической терапии зависит от морфологической формы и размеров опухоли, качества используемых фотосенсибилизаторов и может достигать 73–95 %.

Лучевая терапия. Применяется как самостоятельный вид лечения ранних форм рака кожи, так и в комбинации с другими методами лечения.

ЛТ как самостоятельный метод показана при низком и высоком риске БКРК (см. рис. 3 и 4) и в качестве дополнительного метода с целью улучшения локального контроля. Аджьювантную ЛТ следует назначать при периневральном росте опухоли, инвазии новообразования в кости и хрящи, при наличии метастазов в лимфатических узлах и экстранодальном распространении. Выбирая между различными вариантами ЛТ, необходимо помнить о возможных ограничениях: фиксированной глубине воздействия при близкофокусной рентгенотерапии, опасности лучевого повреждения смежных анатомических структур, сложности планирования фигурных полей при дистанционной гамматерапии, необходимости соблюдения правил работы с открытыми источниками излучения при внутритканевой терапии (табл. 4). ЛТ — один из самых дорогих методов лечения онкологического заболевания. Эффективность метода составляет 92–98 %.

В специальной литературе описаны случаи радиоиндуцированного рака кожи после подведения высоких доз ЛТ. В этой связи не следует назначать данный вид лечения больным с мультицентрическим ростом БКРК.

Таблица 4. Принципы лучевой терапии базально-клеточного рака кожи
Table 4. Principles of beam therapy of basal cell carcinoma

Условия Conditions	Схемы облучения Radiation regimen		
	Доза, Гр Dose, Gy	Число сеансов Number of sessions	Период, нед Duration, weeks
Размеры опухоли: Tumor size: менее 2,0 см smaller than 2.0 cm	64	32	6–6,5
	35	20	4
	50	15	3
	35	5	5 дней 5 days
более 2,0 см larger than 2.0 cm	66	33	6–6,5
	55	20	4
Послеоперационная адьювантная лучевая терапия Postoperative adjuvant therapy	50	20	4
	60	30	6

Иммуномодулирующая терапия. Применяют интерферон и его индукторы. Высокой чувствительностью к интерферонотерапии обладают вирус-индуцированные заболевания, среди которых упоминается и БКРК. Однако данные о рекомбинантных интерферонах в лечении БКРК скудны и противоречивы, что связано с различными дозами и методами их применения. В 1999 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA — агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США) одобрило имиквимод — препарат из группы имидазохинолинов, обладающий при местном воздействии иммуномодулирующим действием. Эффективность крема с 5 % содержанием имиквимода подтверждена при лечении первичного БКРК размером не более 2,0 см. В специальной литературе описаны случаи успешного лечения множественного БКРК у пациентов с синдромом Горлина—Гольца. Применение имиквимода можно отнести к местному лекарственному методу лечения БКРК.

Местное лекарственное лечение. В качестве метода лечения БКРК остается актуальной проблемой, особенно в свете персонализированного подхода к нему. Среди нового класса противоопухолевых препаратов в лечении данной патологии применяют соласодин-рамнозиловые гликозиды, эффективность которых при внутривенном, интраперитонеальном и внутриопухолевом введении оказалась выше, чем у многих других противоопухолевых веществ. Эффективность местных аппликаций как метода лечения злокачественных опухолей кожи клинически доказана.

Несмотря на разнообразие методов, ни один из них не дает 100 % излечения, но ряд из них приводит к об-

разованию косметических дефектов, келоидных рубцов, серьезных осложнений, таких как инфицирование раны, воспаление надхрящницы и, кроме того, к формированию косметических недостатков в виде де- и гиперпигментированных рубцов, появлению телеангиоэктазий и атрофии дермы, что ухудшает качество жизни больных. В то же время могут возникать проблемы в применении стандартных методов лечения из-за пожилого возраста пациента, наличия сопутствующей соматической патологии, его соматического состояния, особенностей локализации новообразования, в частности в проблемных зонах лица (кожа наружного уха, крыльев носа, внутреннего угла глаза). В подобных ситуациях методом выбора могут являться противоопухолевые средства местного действия, такие как курадерм и глицифон.

Курадерм (Curaderm BEC5 topical cream) — препарат для наружного применения с противоопухолевой активностью в отношении рака кожи базально-клеточного и плоскоклеточного строения. В качестве активного действующего вещества препарат содержит соласодин-рамнозиловые гликозиды и соламаргин (полученные из растений семейства пасленовых) в концентрации 0,005 %.

Глицифон — диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты, относится к классу фосфорорганических эпоксидов. Препарат был экспериментально изучен учеными из Казани, которые выявили избирательность его антибластомного действия, относительно низкую токсичность и высокую безопасность при длительном применении. Важную роль в механизме антибластомного действия глицифона играет антипролиферативное действие, выражающееся в ингибировании синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты, замедлении всех фаз митоза и блокировании вступления клеток в фазы S и M. Глицифоновая мазь (30 %) эффективна в отношении первичного БКРК (одиночные и первично-множественные опухоли), а также при рецидивах после лучевого и хирургического лечения при условии отсутствия побочного кожно-резорбтивного действия. Мазь может успешно применяться для лечения БКРК, не подлежащего ЛТ и хирургическому иссечению, а также для выявления скрытых очагов множественного БКРК. Глицифон показал свою эффективность при локальном лечении рака кожи (проблемных зон лица) — 96,8 %. Препарат зарегистрирован как средство для лечения ПКРК I стадии, БКРК (в том числе рецидивов после хирургического лечения и ЛТ), болезни Боуэна, сенильного кератоза.

При метастатическом, местно-распространенном БКРК, а также при рецидивах после хирургического лечения возможно применение таргетной терапии **висмодегибом** и **цетуксимабом**. Эффективность таргетной терапии доказана клинически и значительно продлевает жизнь больного.

II. Плоскоклеточный рак кожи

Второй вид опухолей из кератиноцитов — это ПКРК, или спиналиома, канкроид, спиноцеллюлярный рак, *carcinoma planocellulare*. Возникает во всех случаях на фоне предраковых состояний кожи (облигатных или факультативных предраков). ПКРК, в отличие от БКРК, встречается у лиц старше 60 лет чаще в виде одиночного узла и не имеет «излюбленной» локализации — может поражать любые участки кожи, где имеется акантопреканцероз.

На ранних стадиях проявляется в виде опухолевого узелка либо длительно незаживающей язвочки, покрытой корочками. Обычно опухоль имеет цвет нормальной кожи, редко принимает коричневый или темно-красный оттенок. ПКРК характеризуется бурным темпом роста и имеет различные клинические разновидности: экзофитный (опухолевый), язвенно-инfiltrативный и язвенный тип.

- **Экзофитный (опухолевый) тип.** Начальная стадия представляет собой узел, выступающий над поверхностью кожи. Кожный рисунок над опухолью тускнеет, затем исчезает, явлений воспаления нет. Опухоль напоминает по своему виду разрастание «цветной капусты», часто имеет широкое основание. В центре со временем возникает кратерообразное вдавливание, которое изъязвляется, и наступает переход в язвенно-инfiltrативный тип опухоли.

- **Язвенно-инfiltrативный тип.** Представлен язвой с резко приподнятыми валикообразными плотными краями. В центре выделяется обильный серозно-кровянистый секрет, засыхающий в виде корочек. Характерен гнилостный запах, имеется тенденция к быстрому увеличению опухоли в диаметре, инfiltrации и разрушению окружающих тканей.

- **Язвенный тип.** Изменения первоначально проявляются в виде язвы. Имеет 2 разновидности:

- 1) **поверхностно-язвенный подтип** — язва неправильной формы с резкими, подрытыми краями, покрыта толстой, легко снимающейся коркой, распространяется не вглубь, а по периферии, напоминая хроническую экзему, часто локализуется на коже лица;

- 2) **глубокий язвенный подтип** — язва с острыми крутыми краями, которая, распространяясь медленно к периферии, инfiltrирует и деструктурирует подлежащие ткани, покрыта гомогенным желтым налетом.

При гистологическом исследовании в опухоли обнаруживают большие очаги и тяжи эпидермальных клеток, проникающих в дерму, где они образуют сеть с широкими петлями; очаги состоят из дифференцированных и недифференцированных шиповатых и роговых клеток. Чем больше атипичных шиповатых клеток, тем более агрессивно клиническое течение опухолевого процесса.

Метастазы ПКРК реализуются в 2,5–7,5 % как в лимфатических узлах, так и в легких и костях.

При подозрении на ПКРК больной должен быть направлен врачом общей практики (или обратиться самостоятельно) к врачам амбулаторного приема (онкологу и дерматологу) для дальнейшего исследования и постановки диагноза.

Диагностика и маршрутизация пациентов с подозрением на наличие рака кожи представлена на рис. 3 и 4.

Лечение плоскоклеточного рака кожи

В лечении плоскоклеточного рака применяют различные методы в зависимости от размера опухоли и ее локализации.

ЛТ может назначаться самостоятельно при ПКРК в ранних стадиях (**T1–T2 стадии**). Противопоказания представлены в разделе «Лечение базально-клеточного рака». Местно-распространенный рак кожи лечится комбинированным или комплексным методом (табл. 5).

Лучевая терапия ПКРК. Дозировки при фракционировании и продолжительность лечения представлены в табл. 6.

Хирургическое лечение в последнее время уступает другим деструктивным методам (крио- и лазерная деструкция), в то же время остается методом выбора. Чисто хирургическое лечение целесообразно при небольших процессах, до 5,0 см на коже туловища или конечностей, при этом отступать от края опухоли следует не менее чем на 1,5 см. Хирургическое удаление местно-распространенных форм рака кожи, как правило, требует выполнения сложных реконструктивных вмешательств. Метод реконструкции (пластика свободным кожным лоскутом, местными тканями, кожно-мышечными лоскутами на питающей ножке, сложными лоскутами на микрохирургических анастомозах) выбирает хирург в зависимости от размера и локализации дефекта.

Таблица 5. Виды лечения плоскоклеточного рака стадий T1–T4

Table 5. Types of treatment of stage T1–T4 squamous cell carcinoma

T1–T2 стадии Stages T1–T2	T3–T4 стадии (комбинированное лечение) Stages T3–T4 (combination treatment)
Хирургический метод (отступ от края опухоли 1,5 см) Surgical method (1.5 cm resection margin)	Хирургический метод + лучевая терапия Surgical method + beam therapy
Криодеструкция Cryodestruction	Крио- + лучевая терапия Cryo- + beam therapy
Лучевая терапия Beam therapy	Комплексный метод лечения Combination treatment
Фотодинамическая терапия Photodynamic therapy	

Криодеструкцию опухоли целесообразно проводить при малых размерах очага (до 5,0 см), локализирующегося на коже головы и шеи.

При **химиотерапии** плоскоклеточного рака кожи в качестве препаратов выбора могут быть **блеомицин, метотрексат, фторурацил, производные платины**, а также **таксаны** (таксол, таксотер) как вторая линия химиотерапии.

При поверхностных, небольших размеров опухолях у пожилых больных с интеркуррентной патологией можно назначать **локальную химиотерапию 30 % мазью Глицифон**.

Следует помнить, что для лечения отдельных групп больных метод лечения рака кожи надо подбирать индивидуально, в зависимости от наличия ряда факторов прогноза и возможности проведения квалифицированной медицинской помощи в отдельно взятом лечебном онкологическом учреждении.

Рецидивы заболевания и наблюдение после лечения

После проведения лечения по поводу рака кожи необходимо установление длительного наблюдения за состоянием больных, проведение санитарно-просветительской работы и консультирование пациентов относительно методов защиты от воздействия солнечных лучей и регулярного самостоятельного осмотра кожных покровов.

Рецидивы БКРК отмечаются (по сводным данным) в 11–15 % случаев. При этом следует помнить, что 50–70 % рецидивов рака кожи реализуются в первые 2 года и 25 % — в срок от 5 до 10 лет и более. К признакам неблагоприятного прогноза относятся морфологические формы типа морфеа, смешанного, метатипического.

Локальные рецидивы ПКРК выявляются в 12,5–20 % случаев.

Таблица 6. Принципы лучевой терапии плоскоклеточного рака кожи

Table 6. Principles of beam therapy of squamous cell carcinoma

Условия назначения лучевой терапии Conditions of beam therapy prescription	Дозировки при фракционировании и продолжительность лечения Fractionation dose and treatment duration		
	Доза, Гр Dose, Gy	Число сеансов Number of sessions	Период, нед Duration, weeks
Первичная опухоль: Primary tumor: менее 2,0 см smaller than 2.0 cm, более 2,0 см larger than 2.0 cm	64	32	6–6,5
	55	20	4
	50	20	3
	35	5	5
	66	33	6–6,5
	55	20	4
Послеоперационная адъювантная лучевая терапия Postoperative adjuvant therapy	50	20	4
	60	30	6
После лимфодиссекции: After lymph node dissection: 1) область головы и шеи: 1) head and neck area: — экстракапсулярное распространение опухоли, — extracapsular tumor expansion, — без экстракапсулярного распространения; — without extracapsular expansion 2) подмышечная обл., пах: 2) axillary area, groin: — экстракапсулярное распространение опухоли, — extracapsular tumor expansion — без экстракапсулярного распространения — without extracapsular expansion	60–66		6–6,5
	56		5,5
	60		6
	54		5,5
Лимфодиссекция не выполнялась: Without lymph node dissection: 1) отсутствие клинических признаков поражения л/у; 1) no clinical signs of lymph node lesions; 2) клинически выявлена лимфаденопатия: 2) clinically diagnosed lymphadenopathy: — область головы и шеи, — head and neck area, — подмышечная область, пах — axillary area, groin	50		5
	66–70		6,5–7
	66		6,6

Частота метастазирования БКРК, по данным различных авторов, составляет от 0,0015 до 0,0028 %. Обычно метастазированию предшествует рецидивирование процесса, при этом указывается на дедифференцировку опухоли. Однако наблюдаются случаи метастазирования первичного БКРК (аденоидный, морфеа, смешанный, метатипический). Метастазы возникают за счет лимфогенного и гематогенного распространения. Описаны морфологически доказанные метастазы рака в лимфатические узлы, кости, легкие.

Показано регулярное наблюдение и обследование пациентов, особенно в течение 2 лет после лечения. У 30–50 % больных БКРК в течение 5 лет диагностируется 2-я опухоль. Эти факты и должны определять тактику наблюдения за пациентами.

Метастазы ПКРК реализуются в 5–9 % случаев.

Особенности статистического учета больных раком кожи

В Инструкции по регистрации и ведению учета больных злокачественными новообразованиями в РФ (утв. приказом Минздрава России от 19 апреля 1999 г. № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра») закреплены следующие положения:

- Очаги базально-клеточного рака кожи, часто возникающие неоднократно на протяжении жизни больного, рассматриваются как 1 случай и регистрируются 1 раз.

- Больные со злокачественными эпителиальными новообразованиями кожи (С44), гистологически определяемыми как базально-клеточный рак (морфологический код в системе Международной классификации онкологических болезней МКБ-Ш 8090/3), базально-клеточный мультицентрический рак (8091/3), базально-клеточный пигментный рак (8090/3), базально-клеточный склеродермоподобный рак (8092/3), базально-клеточный фиброэпителиальный рак (8090/3), базально-клеточная эпителиома (8090/3), подлежат снятию с учета через 5 лет после окончания специального лечения в том случае, если оно привело к излечению (III клиническая группа) и в течение 5 лет диспансерного наблюдения у больного не было выявлено рецидивов заболевания.

- Больные со злокачественными эпителиальными новообразованиями кожи, определяемыми гистологически как базально-клеточный рак (9084/3), снятию с учета не подлежат.

- При метакронном возникновении нового случая базально-клеточного рака кожи у больных, ранее снятых с учета, новый случай фиксируется как прогресси-

рование заболевания, т. е. больной ставится на учет повторно с установленным ранее диагнозом.

Прогноз, диспансерное наблюдение и пути повышения уровня ранней диагностики рака кожи и снижения показателей смертности

При своевременном и адекватном лечении рака кожи прогноз благоприятный. Излечение наблюдается у 95 % больных с распространенностью опухоли T1 и T2. Прогноз ухудшается с увеличением распространенности первичной опухоли и появлением регионарных метастазов. Из-за труднодоступности лечения опухолей наружного слухового прохода прогноз у этих больных хуже, чем у пациентов с локализацией опухоли в других областях головы и шеи.

Благоприятный прогноз заболевания, диспансерное наблюдение и пути повышения уровня ранней диагностики рака кожи и снижения показателей смертности обеспечиваются проведением таких мероприятий, как:

- санитарно-просветительная работа с населением, выпуск брошюр для населения по самообследованию кожи;
- профилактическая работа врачей общей лечебной сети с населением:

- ✓ информирование людей с I (белая кожа, веснушки, рыжие волосы, голубые глаза) и II фенотипами кожи (не склонная к загару кожа, без веснушек), у которых имеется предрасположенность к солнечным ожогам, что при таких фенотипах кожи рекомендуется применять солнцезащитные кремы, нанося их на открытые участки кожи лица, шеи, рук,

- ✓ индивидуальная профилактика среди лиц, работающих на вредных производствах;

- профессиональные осмотры и активное выявление предраковой патологии кожи, включение пациентов с акантопреканцерозами в группу риска;

- диспансерное наблюдение больных после лечения злокачественного новообразования (особая группа пациентов, получавших наружную ЛТ) и активное выявление злокачественного заболевания кожи;

- мультидисциплинарный подход для ранней диагностики кожной патологии (онкологи, дерматологи, морфологи);

- онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети и обязательная консультация пациента с кожной патологией дерматологом и онкологом.

Реабилитация

Больные после проведенного лечения рака кожи нуждаются в восстановлении косметических и функциональных нарушений, психологической и социальной реабилитации.

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

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. ISBN 978-5-85502-226-1. [State of oncological care in Russia in 2015. Editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI imeni P.A. Hertzena – filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii, 2016. ISBN 978-5-85502-226-1. (In Russ.)].
2. Приходько С.Г., Мартынюк В.В., Иржанов С.И., Новикова Л.И. Клинико-морфологические особенности рака кожи головы и шеи. Вопросы онкологии 1987;33(9):98–100. [Prihodko S.G., Martynuk V.V., Irzhanov S.I., Novikova L.I. Clinical and morphological characteristics of head and neck skin cancer. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 1987;33(9):98–100. (In Russ.)].
3. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Wiley-Blackwell, 2009.

Поздравляем Сергея Олеговича Подвязникова с юбилеем!

В 1981 г., после окончания лечебного факультета Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова и интернатуры по общей хирургии, Сергей Олегович начал свою врачебную деятельность в должности хирурга в Домодедовской ЦРБ (Московская область), где проработал 4 года. С 1984 по 1986 г. проходил обучение в клинической ординатуре на кафедре онкологии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей (с 2016 г. – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, РМАНПО). После успешного окончания ординатуры С.О. Подвязников связал свою профессиональную деятельность с академией и кафедрой, где сначала работал старшим лаборантом, а после защиты кандидатской диссертации в 1988 г. – ассистентом и доцентом. С 2000 г., после защиты докторской диссертации на тему «Современная диагностика, лечение и прогноз неэпителиальных опухолей головы и шеи», продолжил научно-педагогическую деятельность в статусе профессора.

На сегодняшний день Сергей Олегович Подвязников имеет 30-летний опыт педагогического стажа и заведует учебной частью кафедры онкологии РМАНПО. Великолепный педагог и лектор, он пользуется авторитетом и уважением среди коллег по работе, слушателей циклов переподготовки врачей. Под его руководством защищены 1 докторская и 5 кандидатских диссертаций.

Сергей Олегович считает своим учителем выдающегося онколога профессора Г.В. Фалилеева. Благодаря большому хирургическому опыту и владению полным спектром хирургических манипуляций в лечении больных опухолями головы и шеи С.О. Подвязников выполняет большую лечебно-диагностиче-



1 июня 2017 года исполнилось 60 лет доктору медицинских наук, профессору Сергею Олеговичу Подвязникову

скую работу в клинических подразделениях РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, регулярно выезжает в регионы для оказания учебно-методической помощи врачам-онкологам и медицинской помощи профильным больным.

Являясь великолепным организатором, профессор С.О. Подвязников участвовал в становлении специализированных отделений опухолей головы и шеи в областном онкологическом диспансере в Белгороде и Якутском республиканском онкологическом диспансере в Республике Саха (Якутия). При его активном участии в 2010 г. было создано Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи, вице-президентом которого он в настоящее время является.

С.О. Подвязников аккредитован в Федеральном реестре экспертов научно-технической сферы Минобрнауки России

(ФГБНУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы»). Имеет правительственные награды: «Отличник здравоохранения», «Ветеран труда».

Сергей Олегович постоянно повышает свой профессионализм, стажирясь в ведущих университетских клиниках Европы – в Чехии, Германии, Австрии и Италии. Используя современные знания и огромный опыт, он проводит конгрессы, научно-практические конференции, школы по актуальным вопросам диагностики и лечения опухолей головы и шеи и формирует высококлассных специалистов. На данный момент он является автором и соавтором более 150 печатных специализированных работ, в их числе справочник «Симптомы и синдромы», справочник практического врача «Онкология» (под ред. проф. И.В. Поддубной), монографии «Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи» (под ред. проф. Е.Г. Матякина) и «Онкология» (под ред. акад. М.И. Давыдова), «Справочник специалиста по опухолям головы и шеи».

Сергей Олегович не только высококлассный специалист и надежный коллега, но и прекрасный человек – доброжелательный, душевный, с неподражаемым чувством юмора. Свой юбилей он встречает на подъеме работоспособности и творческих идей.

Мы от всего сердца желаем Сергею Олеговичу здоровья, широких возможностей и успешной реализации планов.

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

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Опухоли головы и шеи» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Общие правила

- Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- Название статьи.
- Инициалы и фамилии всех авторов.
- Ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов.
- Полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа.
- Адрес учреждения с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - Фамилия, имя, отчество полностью.
 - Занимаемая должность.
 - Ученая степень, ученое звание.
 - Персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>).
 - Персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).
 - Контактный телефон.
 - Рабочий адрес с указанием индекса.
 - Адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в формате doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, размер 14, междустрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на литературные источники и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- Введение.
- Цели.
- Материалы и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Конфликт интересов.
- При наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).

- Благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративным материалом являются фотографии, рисунки, схемы, графики, диаграммы, таблицы.

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы представляются в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0 или Office Excel.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, Опухоли головы и шеи (ОГШ)).

9. Список литературы

На следующей странице после текста статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Литература приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]). Количество цитируемых работ: желательно в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они упомянуты.

Ссылки на тезисы возможны исключительно на зарубежные издания, опубликованные на английском языке.

Ссылки на авторефераты диссертаций, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из Интернет, не допускаются.

Ссылки на источники литературы должны быть оформлены следующим образом.

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

Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

10. Конфликт интересов

В конце статьи необходимо указать наличие конфликта интересов для всех авторов. В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует констатировать следующее: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»/ «Authors declare no conflict of interest».

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

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу info@hnonco.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.