

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

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

*Перспективные направления
в лечении плоскоклеточного
рака головы и шеи*

*Реконструктивные хирургические
вмешательства при злокачественных
опухолях головы и шеи*

*Современные возможности терапии
генерализованного медуллярного рака
щитовидной железы*

3

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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии 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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии 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,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,
23-й этаж, каб. 2313,
Сергею Олеговичу Подвязникову
e-mail: info@hnonco.ru

Редактор: Л.К. Мусатова
Корректоры: Т.Н. Помилуйко,
В.Е. Ефремова
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. № 3. 1—132.

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

Отпечатано в типографии
ООО «Медиакопир»

Тираж 2000 экз.

3 ^{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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Ахундов Азер Альрамиз оглы, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей ФГБУ «НМИЦ онкологии 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 центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

Минкин Александр Узбекович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии 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)

Огнерубов 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 кли-

нической онкологии, заведующий кафедрой онкологии, оперативной хирургии и анатомии ФГАОУ 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 «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент кафедры онкологии и радиологии ФГАОУ 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-челюстно-лицевой области ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, к.м.н., доцент, заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр 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 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, научный консультант МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» 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)

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

Чойнзонов Евгений Лхампыренович, 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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Каракхан Владислав Борисович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии 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 ГБУЗ «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 «НМИЦ онкологии 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 Галым Базенович, д.м.н., профессор, заведующий отделением опухолей головы и шеи Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (Алматы, Республика Казахстан)

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

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

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

Заболотный Дмитрий Ильич, профессор, академик Национальной академии медицинских наук Украины, директор ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Колумийченко» 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)

Унгядзе 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 National Medical Research Center of Oncology 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 National Medical Research Center of Oncology 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 National Medical
Research Center of Oncology, Floor 23,
Office 2313, 23/2, Kashirskoe Shosse,
Moscow, 115478, e-mail: info@hnonco.ru

Editor: L.K. Musatova

**Proofreaders: T.N. Pomiluyko,
V.E. Efremova**
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.

3

VOL. 7
'17

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

Opukholi Golovy i Shei.
2017. Vol. 7. № 3. 1–132

© 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 National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Aleshin Vladimir A., Research Fellow at the Neurosurgical (Cancer) Department of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology 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 National Medical Research Center of Oncology 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 Viktoriya 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. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology 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 Radiology 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 Radiology Research Center – branch of National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

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

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

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

Novozhilova Elena N., MD, PhD, Doctor of Highest Qualification Category, Head of Head and Neck Tumors Department of the # 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. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiology 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 National Medical Research Center of Oncology 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 National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russia (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. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiology 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 National Medical Research Center of Oncology 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 National Medical Research Center of Oncology 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 National Medical Research Center of Oncology 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 National Medical Research Center of Oncology 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 National Medical Research Center of Oncology 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 National Medical Research Center of Oncology 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 Yuriy E., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Oncology Department of State Oncology University “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education” (Minsk, Republic of Belarus)

Zabolotniy Dmitry I., Professor, Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of A.I. Kolomyichenko 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>А.П. Поляков, А.Д. Каприн, М.В. Ратушный, О.В. Маторин, И.В. Ребрикова, М.М. Филюшин, А.В. Мордовский, П.А. Никифорович</i> Способ устранения дефекта полости рта и языка сложносоставным свободным «химерным» ре васкуляризированным, реиннервированным кожно-мышечным лоскутом после тотальной глоссэктомии	12
<i>С.М. Банов, А.В. Голанов, С.Р. Ильялов, Е.Р. Ветлова, С.А. Маряшев, Д.Р. Насхлеташвили, И.К. Осинев, В.В. Костюченко, А.А. Дургарян</i> Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг.	19
<i>Р.С. Джинджихадзе, О.Н. Древал, В.А. Лазарев, А.Х. Бекашев, Ш.М. Садиков, А.В. Поляков</i> Супраорбитальная краниотомия с использованием keyhole доступов в хирургии внутри- и вне мозговых опухолей.	31
<i>Т.В. Остринская, А.М. Жуманкулов, А.В. Анисимова</i> Реконструкция постоперационных дефектов при опухолях гортаноглотки и шейного отдела пищевода	39
<i>А.М. Мудунов, Д.Б. Удинцов</i> Нутритивная поддержка больных при хирургическом лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта	47

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>С.Б. Шахсуварян, О.Ю. Верташ</i> Временная трахеостомия как этап комбинированного лечения больных раком слизистой оболочки полости рта. Количественная оценка степени функциональных нарушений при медико-социальной экспертизе у данного контингента больных.	53
<i>О.И. Кит, М.Н. Тилляшайхов, П.В. Светицкий, Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, А.А. Ганиев, Г.П. Нистратов</i> Особенности локального иммунитета у больных орофарингеальным раком.	61

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

<i>А.И. Стукань, Р.А. Мурашко, В.Н. Бодня, О.Ю. Чухрай, Е.В. Дулина</i> Возможности терапии плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от молекулярных особенностей опухоли (обзор литературы).	66
<i>А.М. Мудунов</i> Ниволумаб в лечении рефрактерного рецидивного и метастатического плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Результаты клинического исследования III фазы CheckMate 141.	74
<i>И.С. Пимонова, А.А. Ильин, П.А. Исаев, Ф.Е. Севрюков</i> Современные возможности и перспективы химиолучевой терапии генерализованного медуллярного рака щитовидной железы (обзор литературы).	87
<i>С.В. Васильков, П.А. Исаев, И.С. Пимонова, А.А. Ильин, Ф.Е. Севрюков</i> Таргетная терапия высокодифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к радиоактивному йоду (обзор литературы).	96

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>А.А. Оджарова, М.Б. Долгушин, А.М. Мудунов, И.С. Романов, П.Е. Тулин, Д.И. Невзоров</i> Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозой в оценке эффективности таргетной терапии при радиорезистентном высокодифференцированным раке щитовидной железы (клиническое наблюдение).	103
<i>А.В. Назаренко, Т.Н. Борисова, С.В. Медведев, Д.С. Романов, Ю.А. Герасимов, А.Х. Бекашев, А.А. Митрофанов, Г.Е. Горлачев, В.А. Болдырева</i> Лучевая терапия менингеальных гемангиоперицитом (обзор литературы и клиническое наблюдение).	108
<i>Е.О. Кудасова, Е.В. Кочурова, Т.М. Васильева, М.В. Неклюдова, В.А. Мясников, Аунг Мьят Хейн</i> Воздействие полимерной протетической конструкции, обработанной плазмой тлеющего разряда, на слизистую оболочку полости рта (клинический случай).	115
<i>Р.А. Мурашко, А.С. Шатохина, А.И. Стукань, Д.В. Андреев, Е.В. Дулина</i> Предикторы агрессивного течения дифференцированного рака щитовидной железы. Клинический случай папиллярного рака щитовидной железы.	121

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Итоги конференции «Профилактика факторов риска развития осложнений в орофарингеальной области при лечении злокачественных новообразований».	127
--	-----

ЮБИЛЕЙ	129
-------------------------	-----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	132
---	-----

Contents

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

<i>A. P. Polyakov, A. D. Kaprin, M. V. Ratushnyy, O. V. Matorin, I. V. Rebrikova, M. M. Filyushin, A. V. Mordovskiy, P. A. Nikiforovich</i> A method for restoring oral cavity and tongue using a composite, free, chimeric, revascularized, reinnerved, musculocutaneous flap after total glossectomy	12
<i>S. M. Banov, A. V. Golanov, S. R. Ilyalov, E. R. Vetlova, S. A. Maryashev, D. R. Naskhletashvili, I. K. Osinov, V. V. Kostuchenko, A. A. Durgaryan</i> Results of radiosurgical and drug treatment of patients with brain metastases.	19
<i>R. S. Dzhindzhikhadze, O. N. Dreval, V. A. Lazarev, A. Kh. Bekyashev, Sh. M. Sadikov, A. V. Polyakov</i> Supraorbital keyhole craniotomy in surgery of intra- and extra-axial brain tumors.	31
<i>T. V. Ostrinskaya, A. M. Zhumankulov, A. V. Anisimova</i> Reconstruction of postoperative defects after removal of hypopharyngeal and cervical esophageal tumors	39
<i>A. M. Mudunov, D. B. Udintov</i> Nutritional support of patients after surgical treatment for oral squamous cell carcinoma	47

ORIGINAL REPORT

<i>S. B. Shakhshvanyan, O. Yu. Vertash</i> Temporary tracheostomy as a stage of combined treatment of patients with oral cancer. Quantitative estimation of functional disorders during medico-social expertise	53
<i>O. I. Keith, M. N. Tiliashaihov, P. V. Svetitsky, E. Yu. Zlatnik, G. I. Zakora, A. A. Ganiev, G. P. Nistratov</i> Features of local immunity in patients with oropharyngeal cancer	61

REVIEW REPORT

<i>A. I. Stukan, R. A. Murashko, V. N. Bodnya, O. Yu. Chukhray, E. V. Dulina</i> Treatment of head and neck squamous cell carcinoma according on the specific molecular features of the tumor (a literature review).	66
<i>A. M. Mudunov</i> Nivolumab in the treatment of refractory recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. The results of a phase III clinical trial (CheckMate 141)	74
<i>I. S. Pimonova, A. A. Ilyin, P. A. Isaev, F. E. Sevryukov</i> Current capabilities and prospects of chemoradiotherapy for medullary thyroid cancer (a literature review).	87
<i>S. V. Vasilkov, A. P. Isaev, I. S. Pimonova, A. A. Ilyin, F. E. Sevryukov</i> Target therapy of high differentiated carcinoma resistant to radioiod therapy (review of literature).	96

CLINICAL CASE

<i>A. A. Odzharova, M. B. Dolgushin, A. M. Mudunov, I. S. Romanov, P. E. Tulin, D. I. Nevzorov</i> ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in evaluation of effectiveness of targeted therapy of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (clinical observation).	103
<i>A. V. Nazarenko, T. N. Borisova, S. V. Medvedev, D. S. Romanov, Yu. A. Gerasimov, A. Kh. Bekyashev, A. A. Mitrofanov, G. E. Gorlachev, V. A. Boldyreva</i> Radiation therapy of meningeal hemangiopericytomas (literature review and clinical observation)	108
<i>E. O. Kudasova, E. V. Kochurova, T. M. Vasilieva, M. V. Nekludova, V. A. Myasnikov, Aung Myat Hein</i> Effect of polymer prosthetic construction treated with glow-discharge plasma on oral mucosa (clinical case).	115
<i>R. A. Murashko, A. S. Shatikhina, A. I. Stukan, D. V. Andreev, E. V. Dulina</i> Predictors of aggressive differentiated thyroid cancer. A report of a case of papillary thyroid cancer.	121

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

The results of the conference "Elimination of risk factors for oropharyngeal complications in cancer treatment"	127
---	-----

JUBILEE

.....	129
-------	-----

INFORMATION FOR AUTHORS

.....	132
-------	-----

Способ устранения дефекта полости рта и языка сложносоставным свободным «химерным» реваскуляризированным, реиннервированным кожно-мышечным лоскутом после тотальной глоссэктомии

А.П. Поляков^{1,2}, А.Д. Каприн¹, М.В. Ратушный¹, О.В. Маторин¹, И.В. Ребрикова¹, М.М. Филюшин¹,
А.В. Мордовский¹, П.А. Никифорович¹

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

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

²кафедра онкологии и радиотерапии ФGAOU BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Контакты: Александр Валентинович Мордовский alexmord@live.com

Введение. Основным методом лечения больных местно-распространенным раком дна полости рта и языка является комбинированный метод лечения. Его ключевой этап — проведение радикального хирургического вмешательства. Выполнение операций такого объема неизбежно сопряжено с образованием обширных дефектов полости рта и языка и утратой необходимых функций организма. В настоящее время нет оптимального аутотрансплантата для реконструкции языка после субтотального, тотального удаления языка и мышц дна полости рта, и это является одной из основных проблем современной реконструктивной хирургии. **Материалы и методы.** В статье авторы представляют клиническое наблюдение успешного устранения дефекта дна полости рта и языка после тотальной глоссэктомии с использованием разработанного в отделении микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России нового варианта реконструкции языка реваскуляризированным, реиннервированным «химерным» торакодорзальным лоскутом с включением мышечного фрагмента передней зубчатой мышцы и кожно-мышечного фрагмента у пациентки 62 лет с диагнозом «рак языка IVA стадии (T3N2bM0)».

Результаты. Разработанный новый способ хирургического лечения местно-распространенного рака языка с одномоментным устранением дефекта реваскуляризированным, реиннервированным «химерным» лоскутом с включением передней зубчатой мышцы и широчайшей мышцей спины позволил радикально удалить опухоль, стабилизировать гортанный комплекс, восстановить диафрагму дна полости рта, создать адекватный объем неоязыка, а также получить хорошие функциональные косметические результаты и значительно сократить сроки пребывания больного в стационаре.

Заключение. Новый способ хирургического лечения местно-распространенного рака языка создает благоприятные условия для медицинской, трудовой, социальной реабилитации сложной группы больных с опухолями орофарингеальной зоны. Следует отметить, что этот способ может рассматриваться как альтернативный метод выбора при реконструкции посттравматических сложных дефектов орофарингеальной области.

Ключевые слова: рак языка, глоссэктомия, реконструкция, «химерный» лоскут, неоязык, подъязычная кость

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-12-18

A method for restoring oral cavity and tongue using a composite, free, chimeric, revascularized, reinnervated, musculocutaneous flap after total glossectomy

A.P. Polyakov^{1,2}, A.D. Kaprin¹, M.V. Ratushnyy¹, O.V. Matorin¹, I.V. Rebrikova¹, M.M. Filyushin¹, A.V. Mordovskiy¹, P.A. Nikiforovich¹

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Department of Oncology and Radiotherapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Background. Combination therapy is the main method used for treatment of patients with locally advanced cancer of the oral floor and tongue. Radical surgery is a key stage of this therapy. These surgeries are inevitably associated with extensive defects in the oral cavity and tongue and, therefore, the loss of necessary organism functions. Currently, there is no optimal autotransplant for tongue reconstruction after total or subtotal removal of the tongue and oral floor muscles; it appears to be one of the most significant challenges in modern reconstructive surgery.

Materials and methods. The authors describe a case of successful repair of the oral floor and tongue after total glossectomy using a novel method developed in the Department of Microsurgery at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia. This method implies tongue reconstruction using a revascularized, reinnerved, chimeric, thoracodorsal flap with inclusion of a muscular portion from the serratus anterior muscle and a musculocutaneous portion from the latissimus dorsi muscle. We performed tongue reconstruction in a 62-year-old patient diagnosed with stage IVA (T3N2bM0) tongue cancer.

Results. The novel method of surgical treatment of locally advanced tongue cancer with simultaneous repair of defects using a revascularized, reinnerved, chimeric flap with inclusion of the serratus anterior muscle and latissimus dorsi muscle allowed to remove the tumor, stabilize the laryngeal complex, restore the diaphragm of the oral floor, create an adequate volume of neotongue, obtain good functional and cosmetic results, and reduce the length of hospital stay.

Conclusion. Novel method of surgical treatment of locally advanced tongue cancer facilitates health, employment, and social rehabilitation of patients with oropharyngeal cancer. This method can be considered as an alternative method of choice in the reconstruction of complex post-traumatic oropharyngeal defects.

Key words: tongue cancer, glossectomy, reconstruction, chimeric flap, neotongue, hyoid bone

Введение

В 2014 г. в России было выявлено 566 970 новых злокачественных новообразований и среди них 2943 случая опухолей языка, что составляет не более 0,5 % в общей структуре онкологических заболеваний [1]. Несмотря на такой низкий процент заболеваемости опухолями данной локализации, смертность от них остается крайне высокой. Показатели выживаемости при данном заболевании даже на ранних стадиях (сT1–2; N0) хуже, чем при плоскоклеточном раке любой другой локализации в полости рта. Летальность от рака языка (РЯ) на 1-м году после установления диагноза составляет 46,5 % [2].

Наиболее часто РЯ диагностируют у пациентов в возрасте от 60 до 64 лет. Согласно статистическим данным Американского онкологического общества (American cancer society) РЯ встречается в 2 раза чаще у мужчин, что может быть связано с более высокой их приверженностью в целом к предрасполагающим факторам, таким как курение и алкоголь [3], которые тесно связаны с развитием РЯ. У данной группы пациентов риск развития рака увеличивается, по разным данным, от 6 до 15 раз. Также немаловажным фактором риска возникновения РЯ является контаминированность онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52. Ряд исследований показал, что ВПЧ-положительный статус является прогностическим фактором для общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования и также может быть прогностическим маркером ответа на лечение.

Основными методами лечения больных местно-распространенным раком дна полости рта и языка являются хирургическое вмешательство, химиолучевая и таргетная терапия, а ключевым этапом — проведение радикального хирургического вмешательства [4, 5]. Такой вид операций предусматривает удаление опухоли в пределах нескольких анатомических областей. Это неизбежно сопряжено с утратой необходимых функций организма: жевание, глотание и речь. Также сле-

дует отметить, что выполнение операций такого объема неизбежно сопряжено с образованием обширных дефектов полости рта и языка. Использование для дыхания трахеостомической трубки, для питания — назогастрального зонда, постоянное слюнотечение и необходимость ношения сложных повязок существенно ограничивают социальную реабилитацию этих пациентов, а в ряде случаев делают ее невозможной [6]. Поэтому для повышения качества жизни больных с местнораспространенным раком дна полости рта на первый план выходит одномоментная реконструкция возникающих дефектов.

Выбор аутоотрансплантата для замещения обширных дефектов полости рта в первую очередь зависит от объема дефекта. В настоящее время нет оптимального аутоотрансплантата для реконструкции языка после субтотального, тотального удаления языка и мышц дна полости рта, и это считается одной из основных проблем современной реконструктивной хирургии. Таким образом, задачей хирургов является поиск новых способов лечения, обеспечивающих радикальное удаление опухоли и сохранность функций пораженных органов.

На сегодняшний день для реконструкции языка существует множество способов, различных вариантов пластики, замещения дефектов с применением свободных микрососудистых лоскутов. Практически стандартным методом является реконструкция висцеральными, кожно-фасциальными, кожно-мышечными свободными лоскутами. Так, существует способ реконструкции языка свободным реваскуляризированным толстокишечно-сальниковым лоскутом после гемиглоссектомии [7]. Использование однородного пластического материала со слизистой выстилкой без агрессивного воздействия на окружающие ткани слизистой секрета, обладающего эластичными стенками, позволяет восстановить объем языка у пациентов после гемиглоссектомии, что важно для фонации, и не нарушает объема движений оставшейся собственной части языка. В то же время хорошая эластичность лоскута

не позволяет его применять при тотальном удалении языка, так как невозможно сохранить объем органа. Таким образом, данный трансплантат требуется только при гемиглоссэктомии.

После субтотальной и тотальной глоссэктомии часто используют реиннервированный лучевой лоскут [8], который представляет собой тонкий, эластичный, пластичный материал с длинной сосудистой ножкой, что значительно облегчает работу хирургам, а также обладает достаточным объемом для замещения обширных дефектов. Основные его недостатки: забор лоскута приводит к выраженному косметическому дефекту на донорской области (особенно у молодых женщин и у людей, чья профессия требует ручного труда), выключение кровотока по лучевой артерии, основного источника кровоснабжения кисти; при реиннервации лоскута восстанавливается только тактильная чувствительность. У ряда пациентов имеется выраженный рост волос на аутоотрансплантате, однако это не имеет значения, если пациенту планируется послеоперационное лучевое лечение. Еще одним недостатком аутоотрансплантата считается выраженная степень его атрофии. Уменьшение ее степени вследствие реиннервации лоскута в настоящее время является предметом изучения. Хотелось бы обратить внимание на немаловажный момент: в послеоперационном периоде часто возникают свищи, а структура данного лоскута не обеспечивает дополнительную изоляцию магистральных сосудов и сосудов ножки лоскута.

Кожно-мышечный торакодорзальный лоскут, включающий широчайшую мышцу спины с торакодорзальными сосудами и нервом, используют для реконструкции языка после тотальной глоссэктомии [9]. Реиннервация двигательного торакодорзального нерва позволяет обеспечивать мышечную сократимость ауто-трансплантата при восстановлении языка. К отрицательным его сторонам относится то, что структура лоскута не позволяет его использовать после гемиглоссэктомии. Он предназначен исключительно для реконструкции языка после тотальной глоссэктомии.

Для закрытия интраоральных дефектов также используют ALT (anterolateral thigh) лоскут. После первого его описания в 1984 г. Y.G. Song и соавт. [10] антеролатеральная область бедра стала одним из наиболее предпочтительных донорских мест для мягкотканной реконструкции, особенно в области головы и шеи. Основными недостатками этого лоскута являются: различная вариабельность хода и локализации главных кожных сосудов, отсутствие реиннервации лоскута, что ведет к выраженной атрофии; в ряде случаев — толщина лоскута, особенно при мышечно-кожной компоновке, включающая большую часть мышечной ткани; для первичного закрытия донорской раны необходимо, чтобы ширина кожной подушки не превышала 8–9 см, что бывает недостаточным для закрытия обширных дефектов.

Общим недостатком всех вышеперечисленных способов является отсутствие стабилизации подъязычной кости после тотальной глоссэктомии и резекции диафрагмы дна полости рта, а стабилизация гортанного комплекса и сохранение кости в правильном анатомо-физиологическом положении уменьшают сроки и улучшают качество голосовой реабилитации пациентов.

В отделении микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена) – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России наработан многолетний опыт реконструкции языка после тотальных и субтотальных хирургических операций у онкологических больных. Для устранения недостатков вышеизложенных методов реконструкций языка у пациентов после тотальной глосsectомии мы разработали новый модифицированный вариант реконструкции языка реваскуляризированным, реиннервированным «химерным» торакодорзальным лоскутом с включением передней зубчатой мышцы и широчайшей мышцы спины. Лоскут включает кожно-мышечную порцию, которая состоит из кожи, подкожной клетчатки и волокон широчайшей мышцы спины на торакодорзальных сосудах, и дополнительную мышечную порцию из волокон передней зубчатой мышцы на сосудах, отходящих от торакодорзальных артерии и вены к передней зубчатой мышце, а также торакодорзальный нерв (рис. 1). Приводим клинический случай, подтверждающий эффективность применения нового модифицированного варианта реконструкции языка реваскуляризированным,

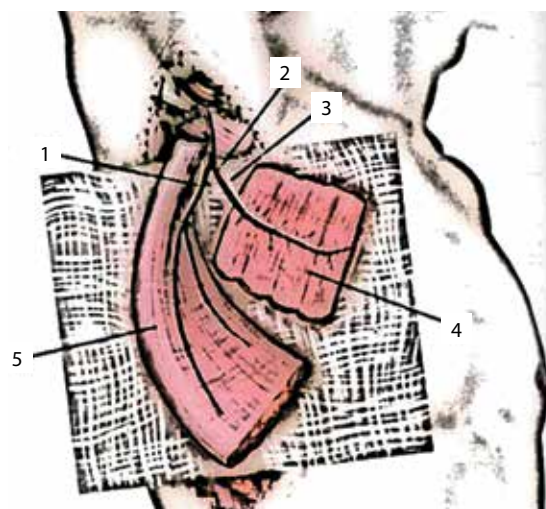


Рис. 1. Схема порций волокон зубчатой и широчайшей мышц спины: 1—торакодорзальные артерия, вена и нерв, 2—ветви к зубчатой мышце, 3—длинный грудной нерв, 4—передняя зубчатая мышца, 5—широчайшая мышца спины

Fig. 1. Scheme of the fibers of the serratus muscle and the latissimus dorsi muscle: 1 — thoracodorsal artery, vein, and nerve, 2 — branches to the serratus muscle, 3 — long thoracic nerve, 4 — serratus anterior muscle, 5 — latissimus dorsi muscle

реиннервированным «химерным» торакодорзальным лоскутом с включением передней зубчатой мышцы и широчайшей мышцы спины.

Клиническое наблюдение

Пациентка X., 62 года, с клиническим диагнозом «Рак языка IVA стадии T3N2bM0», поступила в отделение микрохирургии МНХОИ им. П.А. Герцена.

При визуальном осмотре полости рта: на правой боковой поверхности языка определяется рубцовое втяжение до 3,5 см с переходом на дно полости рта; эндифитный тип роста опухоли; язык ограниченно подвижен; пальпаторно определяются увеличенные лимфатические узлы до 1 см плотноэластической консистенции в подчелюстной области справа.

По данным гистологического заключения опухоль представлена плоскоклеточным ороговевающим раком. По данным компьютерной томографии — опухоль языка размером 17 × 38 × 37 мм с признаками распространения за среднюю линию (рис. 2), правые субмандибулярные лимфатические узлы без изменения структуры размером 15 × 10 мм и правые верхние яремные лимфатические узлы



Рис. 2. Компьютерная томограмма пациентки X. 62 лет с клиническим диагнозом рака языка IVA стадии (T3N2bM0): опухоль языка размером 17 × 38 × 37 мм с признаками распространения за среднюю линию, правые субмандибулярные лимфатические узлы размером 15 × 10 мм и правые верхние яремные лимфатические узлы 2,4 × 12 мм без изменения структуры

Fig. 2. Computed tomography scan of the patient X. (62 y. o.) diagnosed with stage IVA (T3N2bM0) tongue cancer: tongue tumor, 17 × 38 × 37 mm in size, with signs of spreading beyond the middle line, right submandibular lymph nodes (15 × 10 mm in size) and right upper jugular lymph nodes (2,4 × 12 mm) without structural changes



Рис. 3. Разметка «химерного» лоскута
Fig. 3. Chimeric flap marking

(2,4 × 12 мм) без изменения структуры. На базе отделения микрохирургии МНХОИ им. П.А. Герцена выполнена глоссэктомия, лимфаденэктомия на шее (ND I–V справа, Ia — Ib слева), одномоментная микрохирургическая реконструкция языка реваascularизированным, реиннервированным «химерным» лоскутом с включением передней зубчатой мышцы и широчайшей мышцы спины. В блок удаляемых тканей вошли: язык, мышцы дна полости рта, Ia — Ib группы лимфатических узлов с обеих сторон, лимфатические узлы шеи справа II–V групп, в которых определяются измененные лимфатические узлы до 1,5 см в диаметре плотноэластической консистенции.

Формирование лоскута и дальнейшую реконструкцию языка осуществляли следующим образом (рис. 3). Произвели разрез кожи правой боковой поверхности грудной клетки вдоль широчайшей мышцы спины, окаймляя кожную площадку размером 10 × 6 см с оставлением ее на мышце. Сформировали кожно-мышечный лоскут из волокон широчайшей мышцы спины, размеры мышечной порции лоскута — 17 × 9 см на торакодорзальных сосудах и нерве. Далее, на сосудистой ветви, отходящей от торакодорзальных сосудов к передней зубчатой мышце, сформировали дополнительный мышечный лоскут из волокон передней зубчатой мышцы размером 10 × 7 см. В состав лоскута включен торакодорзальный нерв. Далее пересекли сосудисто-нервную ножку ранее сформированного лоскута (рис. 4). Лоскут перенесли на область дефекта.

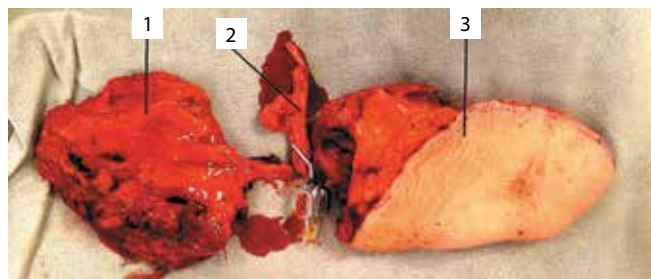


Рис. 4. «Химерный» лоскут: 1 — мышечная порция из передней зубчатой мышцы, 2 — сосудистая ножка лоскута, 3 — кожно-мышечная порция из широчайшей мышцы спины

Fig. 4. Chimeric flap: 1 — muscular portion from the serratus anterior muscle, 2 — vascular pedicle of the flap, 3 — musculocutaneous portion from the latissimus dorsi muscle

С помощью микрохирургической техники и оптического увеличения выполнили анастомозирование по типу «конец в конец» между лицевой и торакодорзальной артериями, лицевой веной и торакодорзальной веной, торакодорзальным и подъязычным нервами. Лоскут ротировали в полость рта, зафиксировали отдельными узловыми швами к корню языка в позиции дна полости рта. С помощью зубчатой мышцы сформировали диафрагму полости рта, которую ранее зафиксировали к подъязычной кости (рис. 5).

В качестве реабилитации данной пациентке проводили ряд комплексных мероприятий, включающих занятия с логопедом в максимально ранние сроки, электромиостимуляцию неоязыка, антихолинэстеразные средства.

Контроль функции глотания был осуществлен с помощью рентгенографии с контрастом в боковой проекции (рис. 6).

Результаты

Осложнений у пациентки в раннем послеоперационном периоде выявлено не было. Нами были проанализированы сроки восстановления функций органов полости рта после проведенной операции. Функция глотания наиболее трудно поддается восстановлению. Так, к концу 3-й недели назогастральный зонд был удален, пациентка была переведена на питание естественным путем жидкой пищей. К концу 4-й недели у пациентки восстановлено самостоятельное глотание

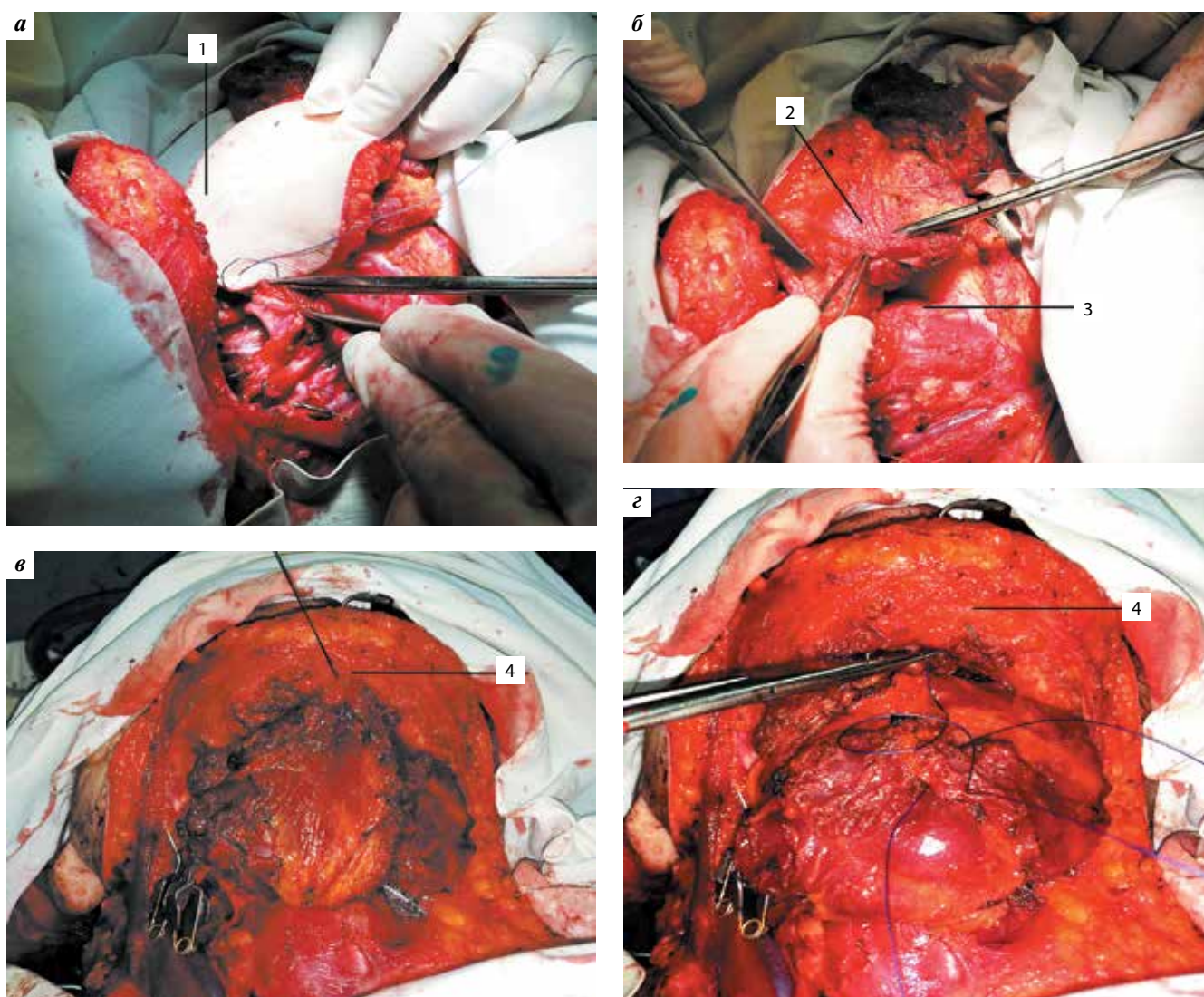


Рис. 5. Этапы фиксации лоскута: фиксация кожно-мышечной порции к основанию надгортанника (а), зубчатой мышцы к подъязычной кости (б), зубчатой мышцы к нижней челюсти (в), зубчатой мышцы в 2 местах (г); 1 — кожно-мышечная порция из широчайшей мышцы спины, 2 — мышечная порция из зубчатой мышцы, 3 — подъязычная кость, 4 — нижняя челюсть

Fig. 5. Stages of the flap fixation: fixation of the musculocutaneous portion to the epiglottis (a), serratus muscle to the hyoid bone (б), serratus muscle to the mandible (в), serratus muscle in two sites (г); 1 — musculocutaneous portion from the latissimus dorsi muscle, 2 — muscular portion from the serratus muscle, 3 — hyoid bone, 4 — mandible



Рис. 6. Рентгенограмма акта глотания в боковой проекции после операции
Fig. 6. X-ray image (lateral projection) of a swallowing act after the surgery



Рис. 7. Вид полости рта после проведенной тотальной глоссектомии и одномоментной реконструкции «химерным» лоскутом
Fig. 7. Oral cavity after total glossectomy with simultaneous reconstruction using a chimeric flap



Рис. 8. Внешний вид пациентки после проведенной тотальной глоссектомии и одномоментной реконструкции «химерным» лоскутом через 12 мес
Fig. 8. Appearance of the patient after total glossectomy with simultaneous reconstruction using a chimeric flap, 12 months post surgery

без поперхивания, питание мягкой и жидкой пищей, а через 1,5 мес — речь. Отдаленных осложнений выявлено не было, срок наблюдения составил 12 мес (рис. 7, 8).

Оформлена заявка на патент № 2016138454 от 28.09.2016 г. «Способ микрохирургической реконструкции языка».

Заключение

Разработанный новый способ хирургического лечения местно-распространенного рака языка с одномоментным устранением дефекта реваскуляризованным, реиннервированным «химерным» лоскутом с включением передней зубчатой мышцы и широчайшей мышцы спины позволяет радикально удалить опухоль, стабилизировать гортанный комплекс, восстановить диафрагму дна полости рта, создать адекватный объем неоязыка, а также получить хорошие функциональные косметические результаты и значительно сократить сроки пребывания больного в стационаре. Это создает благоприятные условия для медицинской, трудовой, социальной реабилитации сложной группы больных с опухолями орофарингеальной зоны. Следует отметить, что этот способ может рассматриваться как альтернативный метод выбора при реконструкции посттравматических сложных дефектов орофарингеальной области.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herten MNIOI – branch of the FGBU “NMIRC”, Ministry of Health of Russia, 2016. (In Russ.)].
2. Пачес А.И., Таболинская Т.Д., Подвязников С.О., Чойнзонов Е.Ц. Современные методы диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта. М., 2011. С. 48. [Paches A.I., Tabolinovskaya T.D., Podvyaznikov S.O., Choyznzonov E.Ts. Modern methods for the diagnosis and treatment of cancer of the oral mucosa. Moscow, 2011. P. 48. (In Russ.)].
3. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>. Accessed Sept. 13, 2017.
4. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи. Под ред. Е.Г. Матякина. М.: Вердана, 2009. [Reconstructive surgeries for tumors of the head and the neck. Under revision of E.G. Matyakin. Moscow: Verdana, 2009. (In Russ.)].
5. Семин Д.Ю., Медведев В.С., Мардынский Ю.С. и др. Комплексное лечение опухолей орофарингеальной зоны. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра) 2010;4(1):72. [Syomin D. Yu., Medvedev V. S., Mardynskiy Yu. S. et al. Complex therapy of oropharyngeal tumors. Radiatsiya i risk = Radiation and risk (Bulletin of the National Radiological and Epidemiological Register) 2010;4(1):72. (In Russ.)].
6. Pompei S., Arelli F. 500 reconstructive flaps in oncological surgery of the head and neck: critical review of 10 years experience. Minerva Chir 2004;59(4): 379–86. PMID: 15278033.
7. Патент № 2391925 РФ МПК А61В17/00 «Способ реконструкции языка при обширных дефектах полости рта». И.В. Решетов, В.И. Чиссов, С.А. Кравцов, М.В. Ратушный. № 2009108780/14; заяв. 10.03.2009, опубл. 20.06.2010. Доступно по: <http://www.findpatent.ru/patent/254/2546097.html>. [Patent No. 2391925 РФ МПК А61В17/00 “The method of tongue reconstruction in patients with extensive defects of the oral cavity”. I.V. Reshetov, V.I. Chissov, S.A. Kravtsov, M.V. Ratushnyy. No. 2009108780/14; application: 10.03.2009, published: 20.06.2010. Available from: <http://www.findpatent.ru/patent/254/2546097.html>. (In Russ.)].
8. Kuriakose M.A., Loree Th.R., Spies A. et al. Sensate Radial Forearm Free Flaps in Tongue Reconstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127(12):1463–6. PMID: 11735815.
9. Haughey B.H. Tongue Reconstruction: Concepts and Practice. Laryngoscope 1993;103(10):1132–41. DOI: 10.1288/00005537-199310000-00010. PMID: 8412450.
10. Song Y.G., Chen G.Z., Song Y.L. The free thigh flap: a new flap concept based on the septocutaneous artery. Br J Plast Surg 1984;37:149–59. PMID: 6713155.

Статья поступила: 09.03.2017. Принята в печать: 07.04.2017.

Article received: 09.03.2017. Accepted for publication: 07.04.2017.

Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг

С.М. Банов¹, А.В. Голанов², С.Р. Ильялов¹, Е.Р. Ветлова², С.А. Маряшев¹, Д.Р. Насхлеташвили³,
И.К. Осинов¹, В.В. Костюченко¹, А.А. Дургарян²

¹ООО «Центр «Гамма-нож»; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 13/5;

²ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;
Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 13/5;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Сергей Михайлович Банов smbanov@gmail.com

Цель исследования — изучение показателей общей выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг и частоты интракраниальных рецидивов у них после проведения радиохирургии в самостоятельном варианте лечения.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов радиохирургического лечения 579 пациентов с метастазами в головной мозг (248 мужчин и 331 женщина). Источниками метастазирования в головной мозг были: рак молочной железы (164 пациента), немелкоклеточный рак легкого (162), меланома (123), рак почки (87), колоректальный рак (43). Медианы суммарного объема метастазов, объема максимального очага, количество метастазов в головной мозг в исследуемой группе пациентов составили соответственно 5,4; 3,6 и 4 см³. Средняя краевая доза ионизирующего облучения равнялась 22 Гр (15–24 Гр). Среднее время клинического наблюдения составило 13,4 мес.

Результаты. Общая выживаемость пациентов на сроке 12 и 24 мес была соответственно 42,8 и 24,8 %, с медианой общей выживаемости после проведения радиохирургии 9,8 мес (95 % доверительный интервал 8,5–11,3). Локальный контроль метастатических очагов достигнут у 81,3 % пациентов. Выживаемость без развития локального рецидива на сроке 12 мес равнялась 66,7 %. Дистантные метастазы развились у 235 (52,4 %) из 449 пациентов, у которых были доступны данные радиологического наблюдения. Выживаемость без развития дистантного метастазирования на сроке 12 и 24 мес составила 41,5 и 20,9 % соответственно. По результатам многофакторного анализа, факторами прогноза более длительной общей выживаемости пациентов с метастатическим поражением головного мозга были наличие метастазов рака молочной железы в головной мозг, ограниченное (4 очага и менее) метастатическое поражение головного мозга, высокий функциональный статус и отсутствие экстракраниальных метастазов. С увеличением срока выживаемости пациентов ассоциировалось проведение таргетной терапии ($p = 0,0412$) и повторной радиохирургии при возникновении интракраниальных рецидивов ($p < 0,0001$).

Заключение. Проведение радиохирургического лечения у пациентов с метастазами в головной мозг обеспечивает более высокую медиану общей выживаемости (до 9,8 мес), чем аналогичный показатель (7,1 мес) у больных I-го класса (по шкале рекурсивного парциального анализа), которые получили облучение всего головного мозга в самостоятельном варианте лечения. Повторное проведение радиохирургии в случае развития интракраниальных рецидивов и таргетная терапия обеспечивают увеличение общей выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, радиохирургия, облучение всего головного мозга

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30

Results of radiosurgical and drug treatment of patients with brain metastases

S.M. Banov¹, A.V. Golanov², S.R. Ilyalov¹, E.R. Vetlova², S.A. Maryashev¹, D.R. Naskhletashvili³, I.K. Osinov¹,
V.V. Kostuchenko¹, A.A. Durgaryan²

¹Gamma Knife Center; 13/5 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

²N.N. Burdenko National Scientific and Practical Neurosurgery Center, Ministry of Health of Russia;
13/5 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The study objective is to study overall survival and the rate of intracranial recurrences in patients with brain metastases after radiosurgery as single treatment.

Materials and methods. The results of radiosurgical treatment of 579 patients with brain metastases (248 men and 331 women) were analyzed. The sources of brain metastases were breast cancer (164 patients), non-small-cell lung carcinoma (162), melanoma (123), kidney cancer (87), colorectal cancer (43). Median cumulative tumor volume, maximal lesion volume, number of brain metastases in the studied patient group were 5.4 cm³, 3.6 cm³, and 4, respectively. Mean marginal dose of ionizing radiation was 22 Gy (15–24 Gy). Mean follow-up duration was 13.4 months.

Results. Overall survival of patients at 12 and 24 months was 42.8 and 24.8 %, respectively, with median overall survival after radiosurgery of 9.8 months (95 % confidence interval: 8.5–11.3). Local control of metastatic lesions was achieved in 81.3 % patients. Survival without local recurrence at 12 months was 66.7 %. Distant metastases developed in 235 (52.4 %) of 449 patients for whom radiological data was available. Survival without distant metastases at 12 and 24 months was 41.5 and 20.9 %, respectively. Multifactor analysis has shown that prognostic factors for long-term survival in patients with brain metastases were presence of breast cancer metastases in the brain, limited (4 lesions or less) number of brain metastases, high functional status, and absence of extracranial metastases. Increased survival duration was also associated with targeted therapy ($p = 0.0412$) and repeated radiosurgery to treat intracranial recurrences ($p < 0.0001$).

Conclusion. Radiosurgical treatment of patients with brain metastases confers higher median overall survival (up to 9.8 months) than the same criterion (7.1 months) in the 1st class patients (per the recursive partitioning analysis scale) who received irradiation of the whole brain as single treatment. Repeated radiosurgery in cases of intracranial recurrences and targeted therapy confer increased overall survival of patients with brain metastases.

Key words: brain metastases, radiosurgery, irradiation of the whole brain

Введение

Симптоматические метастазы в головной мозг (МГМ) обнаруживаются у 8–10 % онкологических больных. Частота регистрации МГМ возрастает, поскольку общая выживаемость (ОВ) онкологических пациентов увеличивается в связи с совершенствованием методов диагностики и повышением качества лекарственного лечения [1]. Течение заболевания у пациентов с МГМ в большинстве случаев носит агрессивный характер. Почти у 80 % пациентов имеются множественные (5 и более) МГМ на момент постановки диагноза, и приблизительно у 10–15 % пациентов очаги локализуются в глубинных отделах головного мозга. В клинической картине этих пациентов часто присутствуют неврологическая и когнитивная дисфункции, поэтому улучшение функционального статуса и качества жизни так же важно, как и увеличение ОВ. Прогноз у пациентов с МГМ остается плохим: медиана ОВ без лечения не превышает месяца [2]. Химиотерапия имеет недостаточную эффективность из-за ограниченного проникновения большинства лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер. Хирургическое лечение, радиохирургия и облучение всего головного мозга (ОВГМ) до сих пор остаются основными методами лечения пациентов с МГМ [3, 4].

Проведение хирургического лечения быстро снижает клинические проявления масс-эффекта и обеспечивает возможность гистологического и иммуногистохимического исследований опухоли. Однако хирургическое вмешательство не всегда возможно, особенно у пациентов с низким функциональным статусом (индекс 70 и меньше по шкале Карновского) или в случае локализации МГМ в функциональных зонах мозга [5]. Стереотаксическая радиохирургия позволяет селективно облучать небольшие по объему интракраниальные очаги с минимизацией облучения окружающих нормальных тканей мозга [2, 4]. Радиохирургия становится методом выбора для лечения как одиночных, так и множественных МГМ из-за хорошего локального контроля опухо-

ли и низкого процента осложнений [6]. В сравнении с хирургическим вмешательством и ОВГМ радиохирургия обеспечивает возможность лечения пациентов с локализацией МГМ в функциональных зонах и глубинных отделах, а также при наличии множественных МГМ [7, 8].

В настоящем исследовании проведен анализ результатов радиохирургического лечения пациентов с МГМ на аппарате «Гамма-нож» в самостоятельном варианте лечения.

Материалы и методы

Характеристика пациентов

Всего для ретроспективного анализа были отобраны пациенты с первично выявленными МГМ, получившие только радиохирургическое лечение с 2005 по 2014 г. в ООО «Центр «Гамма-нож»». С учетом целей данного исследования в анализ не вошли пациенты, которым провели ОВГМ и/или хирургическое лечение до или после радиохирургии. В общей сложности 579 пациентов (248 мужчин и 331 женщина) были включены в анализируемую группу (табл. 1). В исследуемой популяции пациентов незначительно преобладали больные с МГМ рака молочной железы (РМЖ) и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) — 326 (56,3 %) пациентов. На момент проведения радиохирургии у 184 (31,8 %) пациентов был низкий функциональный статус (индекс не более 70 по шкале Карновского).

При топометрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 122 (21 %) пациентов визуализировался 1 МГМ, а у 251 (43,3 %) — 5 и более МГМ. В исследуемой группе у 140 пациентов проведено повторное радиохирургическое лечение в связи с развитием интракраниальных рецидивов.

На этапе радиохирургии 284 пациента получили лечение по различным схемам химио- или иммунотерапии в соответствии с биологическими характеристиками первичной опухоли. Таргетная терапия назначена 101 пациенту согласно результатам генетического ис-

Таблица 1. Характеристика включенных в анализ пациентов с метастазами в головной мозг (МГМ), N = 579

Table 1. Characteristics of patients with brain metastases included in the study, N = 579

Клинический критерий Clinical criterion	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)	Клинический критерий Clinical criterion	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Мужчины Men	248 (42,8)	Рак почки Kidney cancer	87 (15,0)
Женщины Women	331 (57,2)	Колоректальный рак Colorectal cancer	43 (7,4)
Возраст, в среднем (диапазон), лет: Age, average (range), years:	56 (22–89)	Число сеансов радиохирургического лечения* Number of sessions of radiosurgical treatment*	
>60	234 (40,4)	1	435 (75,1)
≤60	345 (59,6)	2	109 (18,8)
Количество МГМ: Number of brain metastases:		3	20 (3,4)
1	122 (21,1)	4	10 (1,7)
2–4	206 (35,6)	5	1 (0,2)
≥5	251 (43,3)	Лекарственная противоопухолевая терапия на этапе проведения радиохирургии Anti-tumor drug therapy at the radiosurgery stage	
Облученные МГМ Irradiated brain metastases	3233	Химиотерапия/иммунотерапия Chemotherapy/immunotherapy	284 (49,0)
Суммарный объем МГМ (медиана 5,9 см³), см³ Cumulative brain metastases volume (median 5.9 cm³), cm³		Таргетная терапия: Targeted therapy:	101 (17,4)
≤4	280 (48,3)	трастузумаб/лапатиниб trastuzumab/lapatinib	43
>4	299 (51,7)	гефитиниб/эрлотиниб gefitinib/erlotinib	15
Функциональный статус по шкале Карновского: Karnofsky performance status scale:		кризотиниб crizotinib	1
≤70	184 (31,8)	ниволумаб (при немелкоклеточном раке легкого) nivolumab (for non-small-cell lung carcinoma)	1
≥80	395 (68,2)	вемурафениб/дабрафениб vemurafenib/dabrafenib	12
Объем максимального очага, см³ Maximal lesion volume, cm³		ипилимумаб ipilimumab	2
≤5	306 (52,8)	пазопаниб/сорафениб/ сунитиниб pazopanib/sorafenib/sunitinib	24
>5	273 (47,2)	панитумумаб/цетуксимаб/ бевацизумаб panitumumab/cetuximab/ bevacizumab	3
Экстракраниальные метастазы Extracranial metastases		Без противоопухолевой лекарственной терапии Without anti-tumor drug therapy	194 (33,6)
Нет Absent	42 (7,2)		
Есть Present	329 (56,8)		
Нет данных No data	208 (35,9)		
Морфологический диагноз Morphological diagnosis			
Рак молочной железы Breast cancer	164 (28,3)		
Немелкоклеточный рак легкого Non-small-cell lung carcinoma	162 (27,9)		
Меланома Melanoma	123 (21,2)		

*Медиана краевой дозы 22 (15–24) Гр.

*Median marginal dose was 22 (15–24) Gy.

следования опухоли (см. табл. 1). Всем пациентам после радиохирургического лечения проводили МРТ с контрастным усилением каждые 3 мес.

Статистические методы

Исследуемыми клиническими факторами, возможно, влияющими на основные клинические события, были:

- онкологический диагноз (РМЖ/НМРЛ/меланома/рак почки (РП)/колоректальный рак (КРР));
- возраст ($\leq 60 / > 60$ лет),
- функциональный статус (индекс $\leq 70 / \geq 80$ по шкале Карновского),
- число МГМ ($1/2-4 / \geq 5$),
- суммарный объем МГМ ($\leq 5 / > 5$ см³),
- объем максимального очага ($\leq 4 / > 4$ см³),
- экстракраниальные метастазы (есть/нет).

Анализируемыми клиническими событиями являлись:

1) *общая выживаемость* – время от проведения радиохирургии до даты последнего наблюдения или смерти;

2) *выживаемость без локального рецидива* – время от даты проведения радиохирургии до даты развития рецидива в ранее облученном очаге;

3) *выживаемость без дистантного метастазирования* – время от проведения радиохирургии до даты регистрации новых (дистантных) очагов вне зоны ранее облученных МГМ.

Анализ ОВ был проведен по методу Каплана–Мейера, а различия между группами рассчитывались с помощью логрангового критерия. Данные для пациентов, которые были живы на момент последнего наблюде-

ния, рассматривались как цензурированные. Регрессионная модель пропорциональных рисков применялась для определения отношения рисков (ОР) наступления клинических событий в зависимости от изучаемых клинических факторов. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения MedCalc (версия 17), значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Анализ клинических факторов, влияющих на общую выживаемость

На момент проведения статистического анализа продолжали наблюдаться 115 (19,8 %) пациентов, а 321 (55,9 %) умер на разных сроках клинического наблюдения. Из исследования выбыли 143 (24,7 %) пациента, и данные об их выживаемости отсутствовали. Медиана ОВ составила 9,8 мес (95 % ДИ 8,5–11,3), ОВ на сроках 12 и 24 мес – 42,8 и 24,8 % соответственно. Показатели ОВ пациентов с МГМ после радиохирургического лечения зависели от онкологического диагноза (рис. 1, табл. 2).

По результатам однофакторного анализа показатели ОВ пациентов с МГМ КРР и меланомы были эквивалентны ($p = 0,2764$) в сравнении аналогичными показателями у пациентов с МГМ РМЖ ($p < 0,0001$), НМРЛ ($p = 0,009$) и РП ($p = 0,0103$). Однако после проведения многофакторного анализа преимущество по ОВ имели только пациенты с МГМ РМЖ (табл. 3).

У 395 (68,2 %) пациентов на этапе проведения радиохирургии был высокий функциональный статус.

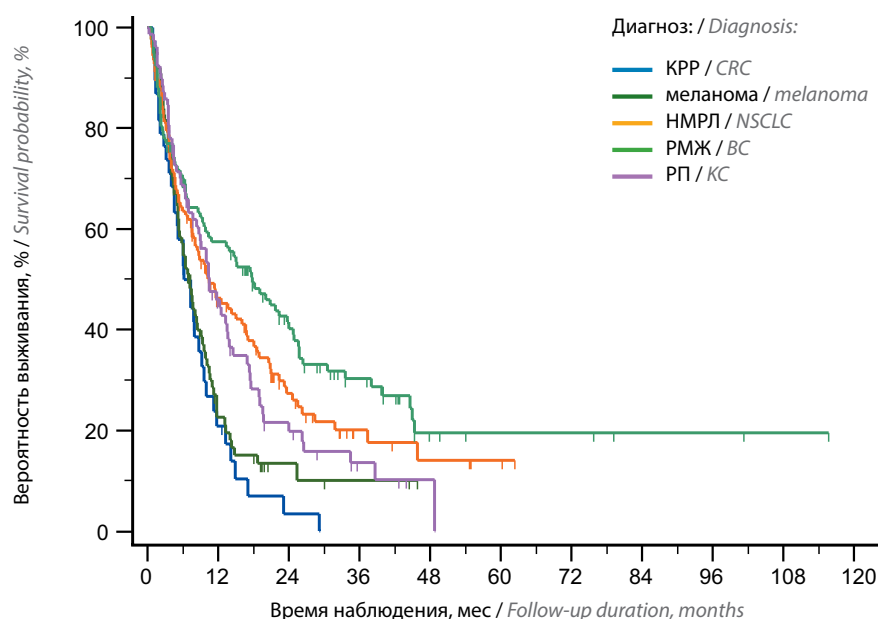


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с метастазами в головной мозг после радиохирургического лечения в зависимости от онкологического диагноза, $p < 0,0001$. КРР – колоректальный рак, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, РМЖ – рак молочной железы, РП – рак почки
Fig. 1. Overall survival of patients with brain metastases after radiosurgical treatment depending on oncological diagnosis, $p < 0.0001$. CRC stands for colorectal cancer, NSCLC – non-small-cell lung carcinoma, BC – breast cancer, KC – kidney cancer

Таблица 2. Общая выживаемость пациентов с метастазами в головной мозг в зависимости от онкологического диагноза

Table 2. Overall survival of patients with brain metastases depending on oncological diagnosis

Диагноз Diagnosis	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Общая выживаемость, % Overall survival, %	
			на сроке 12 мес at 12 months	на сроке 24 мес at 24 months
Рак молочной железы Breast cancer	17,8	10,3–24,8	57,7	41,5
Немелкоклеточный рак легкого Non-small-cell carcinoma	10,5	7,7–16,1	46,0	27,2
Меланома melanoma	7,2	5,3–9,1	22,9	13,5
Рак почки Kidney cancer	10,5	8,3–13,6	46,6	21,7
Колоректальный рак Colorectal cancer	7,3	4,5–9,2	21,4	3,6

В группах пациентов с высоким и низким функциональным статусом медиана выживаемости равнялась 14,8 и 4,5 мес соответственно ($p < 0,0001$). ОВ составляла 54,6 и 20,0 % на сроке 12 мес и 33,1 и 8,0 % на сроке 24 мес соответственно. Функциональный статус пациентов на этапе проведения радиохирургии является статистически значимым фактором прогноза ОВ как в однофакторном, так и в многофакторном анализе (см. табл. 3).

У 259 (44,7 %) пациентов были множественные МГМ. Медиана ОВ пациентов в группах с одиночным, ограниченным (2–4 очага) и множественными (5 и более очагов) МГМ составила 16,9; 10,5 и 6,6 мес соответственно ($p < 0,0001$). ОВ пациентов на сроках 12 и 24 мес равнялась 57,4 и 37,8 % соответственно в группе с одиночным МГМ, 46,5 и 29,0 % в группе с ограниченными МГМ и 32,4 и 15,2 % в группе с множественным метастатическим поражением головного мозга. Число МГМ является статистически значимым фактором прогноза ОВ как в однофакторном, так и в многофакторном анализе (рис. 2, см. табл. 3).

На момент проведения радиохирургии у 329 пациентов были экстракраниальные метастазы. ОВ пациентов в группах с экстракраниальными метастазами и без них на сроке 12 мес составляла 39,6 и 77,3 % соответственно ($p = 0,0005$). Наличие экстракраниальных метастазов считается статистически значимым фактором прогноза ОВ как в однофакторном, так и в многофакторном анализе (рис. 3, см. табл. 3).

По результатам многофакторного анализа МГМ РМЖ, ограниченное метастатическое поражение головного мозга, хороший функциональный статус и отсутствие экстракраниальных метастазов являются факторами прогноза более длительной ОВ пациентов с МГМ.

Анализ клинических факторов, влияющих на развитие интракраниальных рецидивов

Данные радиологического наблюдения были доступны у 449 пациентов. Развитие новых (дистантных) метастазов зарегистрировано у 183 (40,8 %) из них, локальных рецидивов — у 32 (7,1 %), одновременно локальных рецидивов и дистантных метастазов — у 52 (11,6 %) пациентов. Интракраниальные рецидивы отсутствовали у 182 (40,6 %) больных в течение всего периода клинического наблюдения.

Медиана развития дистантного метастазирования составила 9,1 мес (95 % ДИ 7,7–10,5), выживаемость без развития дистантного метастазирования на сроке 12 и 24 мес — 41,5 и 20,9 % соответственно. В многофакторном анализе статистически значимыми факторами прогноза низкого риска развития дистантных метастазов являются:

- наличие одиночного МГМ в сравнении с ограниченным (ОР 3,15; 95 % ДИ 1,81–5,46; $p < 0,0001$) или множественным поражением головного мозга (ОР 5,66; 95 % ДИ 3,23–9,92; $p < 0,0001$);

- наличие у пациентов высокого функционального статуса (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,38–0,89; $p = 0,012$).

Выживаемость без развития локального рецидива на сроке 12 мес составила 66,7 %. Медиана развития локальных рецидивов не достигнута. В многофакторном анализе с более низкой частотой развития локальных рецидивов ассоциировались следующие факторы:

- объем максимального очага менее 4 см³ (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,19–0,63; $p < 0,0005$),

- наличие МГМ РМЖ (ОР 0,22; 95 % ДИ 0,09–0,58; $p = 0,0022$) и НМРЛ (ОР 0,28; 95 % ДИ 0,09–0,87; $p < 0,0275$),

- наличие одиночного метастаза в головной мозг в сравнении с ограниченными (ОР 2,73; 95 % ДИ

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа клинических факторов, влияющих на общую выживаемость больных с метастазами в головной мозг (МГМ)

Table 3. Results of regression analysis of clinical factors affecting overall survival of patients with brain metastases

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	ОР смерти (95 % ДИ) Death RR (95 % CI)	<i>p</i>	ОР смерти (95 % ДИ) Death RR (95 % CI)	<i>p</i>
Возраст: Age: ≤60/>60*	0,85 (0,68–1,05)	0,1333	0,77 (0,57–1,0)	0,0830
Индекс по шкале Карновского: Karnofsky scale score: ≥80/70*	0,40 (0,31–0,52)	<0,0001	0,49 (0,36–0,67)	<0,0001
Число МГМ: Number of brain metastases: ≥5/1* 2–4/1*	1,99 (1,49–2,64)	<0,0001	2,12 (1,38–3,27)	0,0006
	1,37 (1,04–1,82)	<0,0001	1,62 (1,07–2,47)	0,0220
Суммарный объем МГМ: sumulative brain metastases volume: ≤5 см ³ />5 см ³ *	0,57 (0,46–0,72)	<0,0001	0,77 (0,48–1,24)	0,2838
Объем максимального очага Maximal lesion volume ≤4/>4 см ³ *	0,65 (0,52–0,81)	0,0001	0,92 (0,58–1,48)	0,7447
Экстракраниальные метастазы (есть/нет*) Extracranial metastases (presence/ absence*)	2,37 (1,64–3,43)	0,0005	1,91 (1,13–3,23)	0,0158
Морфология МГМ: Brain metastases morphology: РМЖ/КРР* BC/CRC*	0,38 (0,25–0,58)	<0,0001	0,52 (0,31–0,87)	0,0126
НМРЛ/КРР* NSCLC/CRC*	0,50 (0,34–0,75)	0,0009	0,68 (0,39–1,20)	0,1876
Меланома/КРР* Melanoma/CRC*	0,79 (0,53–1,20)	0,2764	0,90 (0,53–1,52)	0,6938
РП/КРР* KC/CRC*	0,57 (0,38–0,88)	0,0103	0,72 (0,42–1,22)	0,2224

*Референсное значение.

Примечание. ДИ — доверительный интервал, КРР — колоректальный рак, НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого, ОР — отношение риска, РМЖ — рак молочной железы, РП — рак почки; *p* — статистическая значимость.

*Reference value.

Note. CI stands for confidence interval, CRC — colorectal cancer, NSCLC — non-small-cell lung carcinoma, RR — risk ratio, BC — breast cancer, KC — kidney cancer, *p* — statistical significance.

1,27–5,86; *p* = 0,0097) и множественными (ОР 3,73; 95 % ДИ 1,81–7,67; *p* = 0,0003) МГМ.

Анализ результатов лекарственной терапии и повторной радиохирургии у пациентов с метастазами в головной мозг

Интракраниальные рецидивы в целом по группе выявлены у 267 (59,5 %) пациентов. Из всей группы пациентов с первичным интракраниальным рецидивом 140 пациентам проведено повторное радиохирургиче-

ское лечение, а 127 — симптоматическое лечение или любое другое лечение, исключая радиохирургию.

После проведения пациентам с МГМ однократной радиохирургии на сроке 24 мес ОВ составила 15,9 %, после 2 сеансов радиохирургии — 43,3 %, после 3 и более — 66,8 % (*p* < 0,0001). Таким образом, по данным однофакторного анализа, в группе проведения повторной радиохирургии в случае развития интракраниальных рецидивов отмечались увеличение выживаемости и снижение риска смерти в группе пациентов после

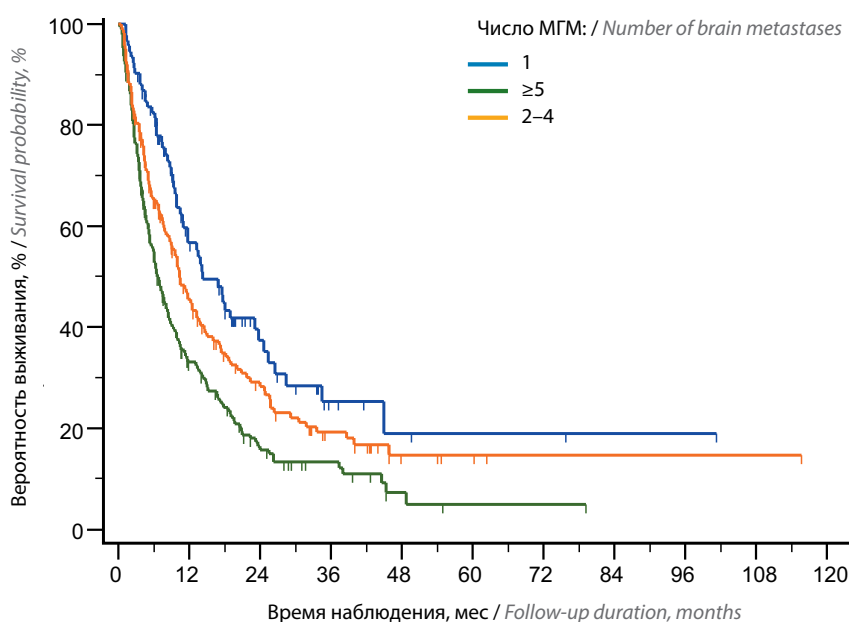


Рис. 2. Общая выживаемость больных с метастазами в головной мозг (МГМ) в зависимости от числа метастазов, $p < 0,0001$
Fig. 2. Overall survival of patients with brain metastases depending on the number of metastases, $p < 0,0001$

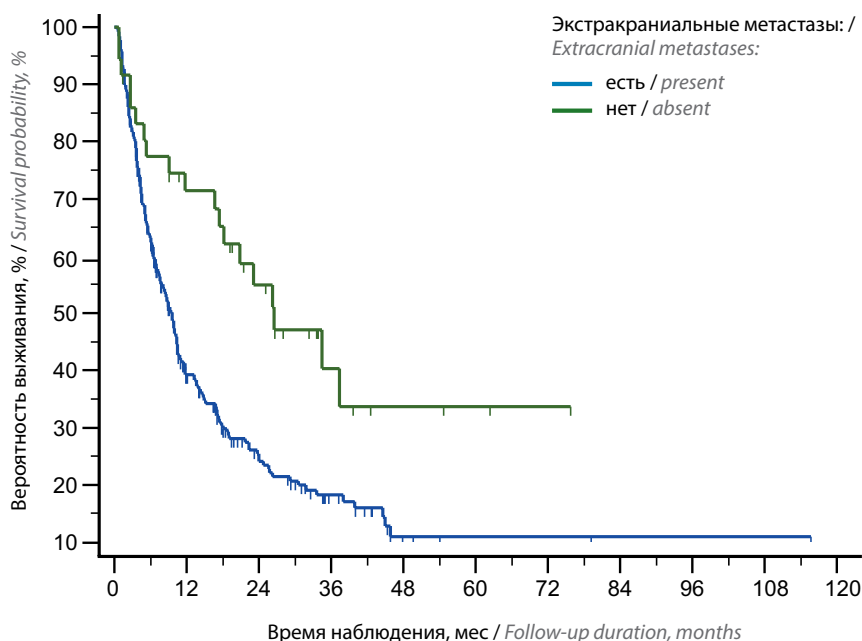


Рис. 3. Общая выживаемость больных с метастазами в головной мозг (МГМ) в зависимости от статуса экстракраниальной болезни, $p = 0,0005$
Fig. 3. Overall survival of patients with brain metastases depending on the status of extracranial disease, $p = 0,0005$

проведения 2 сеансов (ОР 0,42, 95 % ДИ 0,32–0,53, $p < 0,0001$) и 3 и более сеансов (ОР 0,23 95 % ДИ 0,16–0,32, $p < 0,0001$).

Медиана ОВ пациентов с МГМ в группах с химио- и таргетной терапией и без лекарственной терапии составила 9,4; 19,1 и 5,8 мес соответственно ($p < 0,0006$) (табл. 4).

Имелось преимущество по ОВ пациентов с РМЖ, РП и меланомой в группе с таргетной терапией по сравнению с группой химиотерапевтического лече-

ния. Риск смерти снижается на 46 % в случае проведения таргетной терапии (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,30–0,98; $p = 0,0412$) в сравнении с аналогичным риском у пациентов без лекарственного лечения. Несмотря на снижение риска смерти на 13 % у пациентов после проведения химиотерапии, статистического различия в сравнении с пациентами группы без лекарственного лечения не достигнуто (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,52–1,47; $p = 0,6156$).

Таблица 4. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с метастазами в головной мозг в группах химио- и таргетной терапии в зависимости от онкологического диагноза

Table 4. Overall survival (OS) of patients with brain metastases in the chemo- and targeted therapy groups depending on oncological diagnosis

Диагноз Diagnosis	Химиотерапия Chemotherapy				Таргетная терапия Targeted therapy				
	Число пациентов Number of patients	Медиана ОВ, мес Median OS, months	ОВ, % / OS, %		Число пациентов Number of patients	Медиана ОВ, мес Median OS, months	ОВ, % / OS, %		
			12 мес 12 months	24 мес 24 months			6 мес 6 months	12 мес 12 months	24 мес 24 months
Рак молочной железы Breast cancer	67	17,8	58,4	40,1	31	24,8	—	60,2	52,4
Немелкоклеточный рак легкого Non-small-cell lung carcinoma	61	12,5	50,3	28,8	11	—	62,3	—	—
Меланома Melanoma	43	6,8	18,7	10,7	11	11,8	—	37,5	18,8
Рак почки Kidney cancer	15	5,7	20,0	6,7	23	19,1	—	76,0	35,1
Колоректальный рак Colorectal cancer	22	6,0	11,3	0,0	3	4,0	33,0	—	—

Обсуждение

Проведенное ретроспективное исследование подтверждает данные об эффективности радиохирургического лечения пациентов с МГМ [6, 9]. Медиана ОВ пациентов после радиохирургии составляет 9,8 мес, что превосходит медиану ОВ пациентов 1-го класса по шкале рекурсивного парциального анализа (RPA) после проведения ОВГМ в самостоятельном варианте, и приближается по величине к медиане выживаемости пациентов после современных хирургических методов лечения и ОВГМ у пациентов с одиночным МГМ [10, 11].

Многие потенциальные прогностические факторы ОВ пациентов с МГМ достаточно хорошо исследованы. Набор прогностических факторов значительно варьирует в различных публикациях. Основными факторами прогноза лучшей выживаемости являются молодой возраст пациента, высокий функциональный статус, контроль первичного очага и отсутствие экстракраниальных метастазов. В противоположность этому число и/или суммарный объем МГМ, возможно, имеют меньшее значение для ОВ.

Результаты представленного исследования согласуются с имеющимися литературными данными об отсутствии влияния возраста на результаты радиохирургического лечения [12]. Однако отдельные авторы нашли различие в выживаемости между группами пациентов разного возраста [13, 14].

Данные проведенного нами исследования не подтверждают положения о лучшей выживаемости женщин после радиохирургии, описанного в исследовании

T. Serizawa и соавт. [9], и частично согласуются с данными F. Lagerwaard и соавт. [15], который сообщил, что на основе 3 клинических факторов (функциональный статус, ответ на проведение стероидной терапии и статус экстракраниальной болезни) можно идентифицировать благоприятные и неблагоприятные в отношении ОВ подгруппы пациентов. Результаты проведенного исследования подтверждают данные о лучшей ОВ пациентов с одиночным или ограниченным (2–4 очага) метастатическим поражением головного мозга в сравнении с пациентами с множественными МГМ [14].

Во многих сообщениях показано, что множественные МГМ ассоциируются с более короткой ОВ пациентов [13, 16]. Однако накапливаются данные об эффективности применения радиохирургии у пациентов со множественными МГМ. Ретроспективный мультицентровой анализ, проведенный T. Serizawa и соавт. [9], показал, что медиана ОВ пациентов идентична в группах с 3–4 и 4–10 МГМ. С учетом накопленных ретроспективных данных M. Yamamoto и соавт. [6] инициировали многоцентровое когортное исследование (JLGK 0901) оценки эффективности только радиохирургии у пациентов с впервые выявленными МГМ (от 1 до 10). Результаты этого исследования показали преимущество медианы ОВ у пациентов с 1 МГМ (13,9 мес), отсутствие различий медиан ОВ у пациентов с 2–4 МГМ (10,8 мес) и 5–10 МГМ (10,8 мес). Однако в проведенном нами анализе число МГМ является важным прогностическим фактором: медиана ОВ составила 16,9; 10,5 и 6,6 мес в группах пациентов с одиночным, огра-

ниченными и множественными МГМ соответственно ($p < 0,0001$). Результаты проведенного регрессионного анализа (Cox) в настоящем исследовании подтверждают, что хороший функциональный статус, ограниченное метастатическое поражение головного мозга, наличие РМЖ как первичного источника метастазирования в головной мозг и отсутствие экстракраниальных метастазов являются значимыми факторами прогноза увеличения ОВ (см. табл. 3).

Ниже представлены результаты основных серий исследований радиохирургического лечения пациентов с МГМ (табл. 5). Практически все они проведены у пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга. В этой группе больных результаты радиохирургического лечения в представленном нами исследовании практически идентичны результатам, опубликованным Н. Аоуама и соавт. [17] и М. Kocher и соавт. [18]. Следует отметить относительно высокую частоту развития дистантных метастазов в нашем исследовании, особенно в сравнении с аналогичными данными, опубликованными М. Yamamoto и соавт. [6]. Это объясняется проспективным характером исследования М. Yamamoto и соавт. [6], ограничением включения в него пациентов с низким функциональным статусом и прогрессирующим системным заболеванием, что вероятно, снижает прогностическое значение числа МГМ в отношении как ОВ, так и развития дистантных метастазов.

По своей структуре представленное нами исследование является ретроспективным и включает пациентов с низким функциональным статусом и распространенным экстракраниальным поражением. В этих условиях число МГМ считается важным прогностическим фактором как ОВ, так и развития дистантных метастазов в исследуемой группе больных. Однако это положение требует проверки в проспективных исследованиях.

Предварительные данные проведения радиохирургии локальных рецидивов после радиохирургии или ОВГМ показывают эффективность и безопасность метода, хотя имеется теоретическая опасность увеличения риска радионекрозов. В исследовании К. Kwon и соавт. [19] 43 (21 %) из 204 пациентов получили повторную радиохирургию по поводу локальных рецидивов после ранее проведенной радиохирургии. Медиана выживаемости после радиохирургии для всех 204 пациентов равнялась 9 мес. Медиана ОВ пациентов, получавших повторную радиохирургию, составила 17 и 8 мес после 1-й и 2-й сессий соответственно с 6-месячным локальным контролем у 90,7 % пациентов. Прогностическое значение RPA сохранялось для пациентов после проведения повторной радиохирургии.

Результаты исследования А. В. Голанова с соавт. [20] показали отсутствие увеличения медианы ОВ в группе применения радиохирургии и ОВГМ (12 мес) в срав-

нении с проведенным только радиохирургическим лечением (8,6 мес, $p = 0,3262$). С учетом риска развития нейрокognитивных расстройств после ОВГМ стратегия радиохирургического лечения с последующим МРТ-мониторингом головного мозга и повторной радиохирургией в случае развития интракраниальных рецидивов представляется оптимальной. По данным этого исследования повторная радиохирургия интракраниальных рецидивов в сравнении однократной увеличивает медиану ОВ соответственно с 9,2 до 24,8 мес. ($p < 0,0001$) в группе пациентов с ограниченными МГМ и с 4,7 до 18,6 мес ($p < 0,0001$) в группе пациентов с множественными МГМ.

Тем не менее присущее ретроспективному анализу смещение выборки всех представленных исследований не позволяет сделать однозначный вывод о том, что повторная радиохирургия является причиной увеличения ОВ. Вполне возможно, что относительно хорошие показатели выживаемости обусловлены преобладанием пациентов с благоприятными факторами прогноза ОВ и результатами улучшения системной терапии. По данным С. Shen и соавт. [21], 44 % пациентов с повторной радиохирургией получили таргетную терапию, в то время как в группе однократной радиохирургии таргетную терапию получали только 36 % пациентов.

В целом эти данные свидетельствуют о том, что увеличение ОВ пациентов с МГМ сопровождается увеличением частоты интракраниальных рецидивов, и проведение повторного локального лечения, возможно, увеличивает их ОВ.

Комбинация таргетной терапии / иммунотерапии и радиохирургии — относительно новая лечебная стратегия для пациентов с МГМ. Имеются клинические данные:

- о безопасности и эффективности применения комбинации трастузумаба или лапатиниба с радиохирургией у пациентов с МГМ РМЖ [22],
- более высокой радиочувствительности у пациентов с метастазами НМРЛ и наличием EGFR-мутации или ALK-транслокации [23],
- увеличении ОВ пациентов с МГМ меланомы при комбинации радиохирургии с вемурафенибом [24] или ипилимумабом [25].

Результаты проведенного нами исследования показывают преимущество ОВ пациентов в группе с таргетной терапией в сравнении с пациентами после выполненной химиотерапии или без лекарственного лечения ($p = 0,0006$). Увеличение ОВ пациентов с МГМ в группе комбинированного лечения (таргетная терапия и радиохирургия) наблюдается у пациентов с РМЖ, РП и меланомой. Небольшое число пациентов с НМРЛ и КРР и малые сроки их наблюдения не позволяют сделать вывод о преимуществе таргетной терапии в отношении ОВ этой подгруппы больных. Полученные данные показывают эффективность комбинации

Таблица 5. Результаты основных исследований результатов радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг (МГМ)

Table 5. Results of the main studies of radiosurgical treatment of patients with brain metastases

Исследование Study	Число пациен- тов Number of patients	Число МГМ Number of brain metastases	Доза лучевого лечения, Гр Irradiation dose, Gy	Локальный контроль на сроке 12 мес, % Local control at 12 months, %	Дистантные метастазы на сроке 12 мес, % Distant metastases at 12 months, %	Медиана общей выжива- емости, мес Median overall survival, months	<i>p</i>
D. Andrews [6]							
ОВГМ WBRT	164	1—3	37,5 Гр / 3 нед* 37,5 Gy / 3 weeks*	71	30	4,9	0,0393**
Радиохирургия + ОВГМ Radiosurgery + WBRT	167	1—3	15—24	82	25	6,5	
Н. Аояма [17]							
Радиохирургия Radiosurgery	67	1—4	18—25	72,5	76,4	8,0	0,42
Радиохирургия + ОВГМ Radiosurgery + WBRT	65	1—4	30 Гр / 10 фр* 30 Gy / 10 fr*	88,7	46,8	7,5	
Muacevic [8]							
Операция + ОВГМ Surgery + WBRT	33	<2 см в диаметре <2 cm in diameter	40 Гр / 4 нед* 40 Gy / 4 weeks*	82	н/д	9,5	0,8
Радиохирургия Radiosurgery	31		14—27	96,8	н/д	10,3	
T. Serizawa и соавт. [9] T. Serizawa et al. [9]							
Радиохирургия Radiosurgery	778	1—3	13,5—30	77,9—98,4	45,7	26,4 (RPA 1)	<0,01
						8,4 (RPA 2)	
						3,6 (RPA 3)	
M. Kocher и соавт. [18] M. Kocher et al. [18]							
Радиохирургия + ОВГМ Radiosurgery + WBRT	99	1—3	20	81	48	10,9 (с ОВГМ) 10,9 (with WBRT)	>0,01
Операция + ОВГМ Surgery + WBRT	81	1—3	30 Гр / 10 фр* 30 Gy / 10 fr*	73	42		
Радиохирургия Radiosurgery	100	1—3	20	69	33	10,7 (без ОВГМ) 10,7 (without WBRT)	
Операция Surgery	79	1—3	—	41	23		
M. Yamamoto и соавт. [6] M. Yamamoto et al. [6]							
Радиохирургия Radiosurgery	548	1—4	10—20	91,5	30,3	7,9	>0,01
	548	>5		92,6	29,0	7,0	

*Режим фракционирования. **У пациентов с 1 МГМ.

Примечание. ОВГМ – облучение всего головного мозга, фр – фракция, RPA – шкала рекурсивного парциального анализа, p – статистическая значимость.

*Fractionation regimen. **In patients with 1 brain metastasis.

Note. WBRT stands for whole brain radiotherapy, fr – fraction, RPA – recursive partitioning analysis scale, p – statistical significance.

таргетной терапии и радиохирургии, однако требуется проведение проспективных исследований для оценки ее эффективности и нейротоксичности.

Заключение

Результаты проведенного авторами анализа показали эффективность радиохирургического лечения в целом в группе пациентов с метастазами в головной мозг. Общая выживаемость пациентов в общей группе больных на сроке 12 и 24 мес составила 42,8 и 24,8 % соответственно, с медианой общей выживаемости после проведения только радиохирургического лечения — 9,8 мес. В результате многофакторного анализа наличие метастазов в головной мозг у пациентов с раком молочной железы, ограниченного (4 очага и менее)

метастатического поражения головного мозга, высокого функционального статуса и отсутствие экстракраниальных метастазов являются факторами прогноза более длительной общей выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг. Проведение облучения всего головного мозга у больных с хорошим функциональным статусом и ограниченным метастатическим поражением головного мозга представляется сомнительным, а в группе больных с множественными метастазами в головной мозг, с учетом появляющихся клинических данных, требует уточнения показаний к его проведению. Повторное радиохирургическое лечение в случае развития интракраниальных рецидивов обеспечивает лучшие показатели выживаемости в сравнении с другими методами лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2865–72. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.149. PMID: 15254054.
2. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Canc Treat Rev* 2014;40(1):48–59. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.05.002. PMID: 23810288.
3. Lo S.S., Clarke J.W., Grecula J.C. et al. Stereotactic radiosurgery alone for patients with 1–4 radioresistant brain metastases. *Med Oncol* 2011;28(1):439–44. DOI: 10.1007/s12032-010-9670-5.
4. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения. *Вопросы онкологии* 2015;61(4):530–45. [Golanov A.V., Banov S.M., Vétlova E.R. Metastatic brain lesion paradigm shift in radiation therapy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2015;61(4):530–45. (In Russ.)].
5. Vogelbaum M.A., Suh J.H. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(24):1289–1294. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.6235. PMID: 16525184.
6. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014;15(4):387–95. DOI: 10.1016/S1470–2045(14)70061–0. PMID: 24621620.
7. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. et al. Whole Brain Radiation Therapy with or Without Stereotactic Radiosurgery Boost for Patients with One to Three Brain Metastases: Phase III Results of the RTOG 9508 Randomised Trial. *Lancet* (London, England) 2004;363(9422):1665–72. DOI: 10.1016/S0140–6736(04)16250–8.
8. Muacevic A., Wowra B., Siefert A. et al. Microsurgery Plus Whole Brain Irradiation Versus Gamma Knife Surgery Alone for Treatment of Single Metastases to the Brain: a Randomized Controlled Multicentre Phase III Trial. *J Neurooncol* 2008;87(3):299–307. DOI: 10.1007/s11060-007-9510-4.
9. Serizawa T., Yamamoto M., Sato Y. et al. Gamma Knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JLGK0901 multi-institutional prospective study. *J Neurosurg* 2010;113:48–52. DOI: 10.3171/2010.8.GKS10838. PMID: 21121787.
10. Tendulkar R.D., Liu S.W., Barnett G.H. et al. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):810–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.003. PMID: 17011454.
11. Patchell R.A., Regine W.F. The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2(2):111–5. DOI: 10.1177/153303460300200206. PMID: 12680791.
12. Yu C.P., Cheung J.Y., Chan J.F. et al. Prolonged survival in a subgroup of patients with brain metastases treated by gamma knife surgery. *J Neurosurg* 2005;102(Suppl.):262–5. DOI: 10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0262. PMID: 28306476.
13. Golden D.W., Lamborn K.R., McDermott M.W. et al. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg* 2008;109:77–86. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/12/S13.
14. Karlsson B., Hanssens P., Wolff R. et al. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. *J Neurosurg* 2009;111(3): 449–57. DOI: 10.3171/2008.10.JNS08214. PMID: 19199505.
15. Lagerwaard F.J., Levendag P.C., Nowak P.J. et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(4):795–803. PMID: 10098435.
16. Sperduto P.W., Berkey B., Gaspar L.E. et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;2(70):510–4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074. PMID: 17931798.

17. Aoyama H., Shirato H., Tago M. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;21(295):2483–91. DOI: 10.1001/jama. 295.21.2483. PMID: 16757720.
18. Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U. et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol* 2011;2(29):134–41. DOI: 10.1200/JCO. 2010.30.1655. PMID: 21041710.
19. Kwon K.Y., Kong D.S., Lee J.I. et al. Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(2):132–41. DOI: 10.1016/j.clineuro.2006.06.007. PMID: 16930821.
20. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р. и др. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2016;80(2):35–46. [Golanov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.R. et al. Overall survival and intracranial relapse in patients with brain metastases after gamma knife radiosurgery alone. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2016;80(2):35–46. (In Russ.)].
21. Shen C.J., Rigamonti D., Redmond K.J. et al. The strategy of repeat stereotactic radiosurgery without whole brain radiation treatment for new brain metastases. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(6):409–16. DOI: 10.1016/j.prro.2016.04.004. PMID: 27687187.
22. Yomo S., Hayashi M., Cho N. Impacts of HER2-overexpression and molecular targeting therapy on the efficacy of stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol* 2013;112(2):199–207. DOI: 10.1007/s11060-013-1046-1. PMID: 23296546.
23. Johung K.L., Yao X., Li F. et al. A clinical model for identifying radiosensitive tumor genotypes in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5523–32. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0836. PMID: 23897899.
24. Patel K.R., Chowdhary M., Switchenko J.M. et al. BRAF inhibitor and stereotactic radiosurgery is associated with an increased risk of radiation necrosis. *Melanoma Res* 2016;26(4):387–94. DOI: 10.1097/CMR. 0000000000000268. PMID: 27223498.
25. Kiess A.P., Wolchok J.D., Barker C.A. et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(2):368–75. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.004. PMID: 25754629.

Статья поступила: 11.06.2017. Принята в печать: 29.08.2017.

Article received: 11.06.2017. Accepted for publication: 29.08.2017.

Супраорбитальная краниотомия с использованием keyhole доступов в хирургии внутри- и внемозговых опухолей

Р.С. Джинджихадзе^{1,3}, О.Н. Древал¹, В.А. Лазарев¹, А.Х. Бекяшев², Ш.М. Садиков⁴, А.В. Поляков¹

¹Кафедра нейрохирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»;

Россия, 105187, Москва, ул. Фортунатовская, 1;

⁴ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница»; Россия, 170036, Тверь, Петербургское шоссе, 105

Контакты: Реваз Семенович Джинджихадзе brainsurg77@gmail.com

Введение. Первоочередных целей нейроонкологической хирургии (верификация диагноза, выполнение опухолевой циторедукции и сохранение функционального статуса пациента) можно достичь как через традиционные расширенные доступы, так и через keyhole доступы, при которых минимизируется излишняя, расширенная резекция структур основания черепа и длительная статическая ретракция мозговой ткани.

Цель публикации — представление собственных предварительных результатов использования супраорбитальной keyhole краниотомии при внутри- и внемозговых опухолях.

Материалы и методы. В 2014–2016 гг. по поводу внутри- и внемозговых опухолей прооперировано из супраорбитальной краниотомии 45 пациентов. У большинства ($n = 28$) из них диагностированы менингиомы передней черепной ямки, у 12 пациентов — глиомы лобной доли. Средний размер опухолей составил 3–3,5 см.

Результаты. Летальность, инвалидизация или серьезные перманентные осложнения, ассоциированные с доступом, в нашей группе больных отмечены не были. Ни в одном случае не потребовался переход к классической краниотомии. Периаорбитальная отечность и транзиторная гипестезия отмечены у всех больных, перманентная гипестезия лобной области со стороны вмешательства в сроки до полугода — у 3 (4 %) пациентов. По данным послеоперационной магнитно-резонансной томографии, в группе больных с внутримозговыми опухолями тотальное удаление отмечено у 8 (47 %) пациентов, 9 (53 %) пациентам опухоль удалена почти полностью (более 90 %). В группе больных с менингиомами всем 28 пациентам выполнено тотальное удаление.

Заключение. Супраорбитальная краниотомия может быть эффективной и безопасной альтернативой классическим расширенным доступам при внемозговых опухолях передней черепной ямки и лобной доли. Необходим весьма тщательный отбор пациентов, индивидуализация доступа и дальнейшая критичная оценка возможности keyhole хирургии.

Ключевые слова: супраорбитальная краниотомия, разрез по брови, минимально инвазивная хирургия, keyhole, внутричерепные опухоли, менингиомы, глиомы

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-31-38

Supraorbital keyhole craniotomy in surgery of intra- and extra-axial brain tumors

R.S. Dzhindzhikhadze^{1,3}, O.N. Dreval¹, V.A. Lazarev¹, A.Kh. Bekyashev², Sh.M. Sadikov⁴, A.V. Polyakov¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia;

2/1 Bild. 1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²N. N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;

24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

³City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev, Moscow Healthcare Department; 1 Fortunatovskaya St., Moscow 105187, Russia;

⁴Regional Clinical Hospital of the Tver Region; 105 Petersburg Highway, Tver 170036, Russia

Background. Priority objectives of surgical neurooncology (diagnosis verification, tumor cytoreduction, and preservation of patient's functional status) can be achieved both through traditional neurosurgical approaches and through the use of keyhole surgery. Keyhole surgery allows to minimize unnecessary, extended resection of the skull base and long-term static brain tissue retraction.

Objective. The authors present preliminary results of the use of supraorbital keyhole craniotomy in intra- and extra-axial brain tumors.

Materials and methods. In 2014–2016, 45 patients were operated through supraorbital craniotomy to treat intra- and extra-axial tumors. The majority of patients ($n = 28$) was diagnosed with anterior cranial fossa meningiomas. Gliomas of the frontal lobe were diagnosed in 12 patients. The average tumor size ranged from 3 to 3.5 cm.

Results. Mortality, disability, or serious permanent access-related complications were not observed in our group. In all cases, the transition to the classical craniotomy was not required. Periorbital edema and transient hypoesthesia were observed in all patients. Permanent frontal

hypoesthesia was observed in 3 patients (4 %) for a time period up to six months. According to postoperative MRI performed in all patients at the time of discharge, in the group of intra-axial brain tumor gross-total removal was observed in 8 patients (47 %), in 9 patients (53 %) the tumor was near-totally removed (more than 90 % of the tumor), in the group of meningiomas all 28 patients had gross-total removal.

Conclusion. *Supraorbital craniotomy can be an effective and safe alternative to classic approaches to treatment of extra-axial tumors of the anterior cranial fossa and intra-axial tumors of the frontal lobe. The approach requires a very careful selection of patients, individualization of surgery, and further critical evaluation.*

Key words: *supraorbital craniotomy, the incision in the eyebrow, minimally invasive surgery, keyhole, intracranial tumors, meningiomas, gliomas*

Введение

Минимально инвазивная нейрохирургия — это современное направление, которое приобретает все больше сторонников, несмотря на продолжающиеся дебаты и споры о ее преимуществах. Минимально инвазивные доступы, в том числе с эндоскопической ассистенцией, получили широкое распространение в хирургии внутричерепных опухолей [1, 2–10]. Первоочередные цели в нейроонкологической хирургии — это получение гистологического диагноза, удаление максимально возможного объема опухолевой ткани при сохранении функционального статуса пациента. Достижение этих целей возможно как при выборе традиционных расширенных доступов, так и посредством использования концепции keyhole хирургии (хирургическая операция минимального доступа). Причем выбор между традиционным и мини-инвазивным доступами должен быть адекватно оценен. В настоящее время мы не можем с уверенностью сказать, какой доступ предпочтительнее, из-за дефицита крупных клинических исследований.

Современные условия диктуют нам необходимость минимизации хирургической травматизации, что может быть достигнуто посредством: небольших (косметических) разрезов, малой краниотомии, минимального вскрытия твердой мозговой оболочки и обнажения коры мозга, уменьшения работы ретрактором, сокращения времени хирургического вмешательства, снижения кровопотери. Как следствие, снижается интенсивность послеоперационного болевого синдрома, послеоперационный рубец меньше обычного, минимизируется риск развития таких грозных осложнений, как послеоперационная гематома, инфекция, ликворея. Это позволяет быстро активизировать пациентов, уменьшить их пребывание в стационаре, что ведет к снижению стоимости лечения. Однако важнейший принцип keyhole хирургии — это не стремление уменьшить трепанационное окно, а избежать ассоциированных с доступом осложнений [10–13]. Поэтому краниотомия должна быть настолько мала, насколько это возможно, но и одновременно настолько велика, насколько это необходимо, чтобы позволить безопасно и эффективно выполнить поставленные задачи операции.

Авторы представляют предварительные результаты использования супраорбитальной краниотомии (СОК) с использованием keyhole доступов при внутри- и вне-мозговых опухолях.

Материалы и методы

С марта 2014 г. по июль 2016 г. в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница» прооперировано через СОК по поводу внутри- и вне-мозговых опухолей 45 пациентов. Соотношение мужчин и женщин — 2 : 1, средний возраст больных — 57 лет (от 29 до 83 лет). Средний размер опухоли варьировал от 3 до 3,5 см.

У большинства пациентов ($n = 28$) были диагностированы менингиомы передней черепной ямки (ПЧЯ), у 17 пациентов — глиомы лобной доли и внутримозговые метастазы были диагностированы преимущественно кортико- и субкортикально в области полюса и орбитальной части лобной доли (см. таблицу). У большинства пациентов ($n = 12$) внутримозговые опухоли локализовались справа.

Полная оценка неврологического и нейроофтальмологического состояния выполнена всем больным. Исследовались острота зрения, поле зрения и глазное дно как в до-, так и в послеоперационном периоде. Предоперационно всем больным выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с гадолинием, в ряде наблюдений — компьютерная томография (КТ) и компьютерная томографическая ангиография.

В экстренном порядке поступили 3 пациента. Причиной экстренной госпитализации у 2 больных с глиобластомами было кровоизлияние в опухоль и возникновение грубого неврологического дефицита, у 1 пациентки с менингиомой переднего наклоненного отростка — подозрение на инсульт.

По данным послеоперационной МРТ оценивалась степень резекции внутримозговых опухолей:

- тотальная: при отсутствии контрастного усиления для опухолей, накапливающих контраст;
- почти тотальная: при удалении более 90 % опухоли;
- субтотальная: при удалении менее 90 % опухоли [7, 14].

Объем резекции глиальных внутримозговых опухолей, не накапливающих контрастное вещество, определялся по данным МРТ в режимах T2 и FLAIR.

Интраоперационный электрофизиологический мониторинг не использовался, поскольку внутримозговые опухоли у большинства больных были справа,

Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли

Patient distribution in respect to morphological structure of the tumor

Морфологическая характеристика опухоли Morphological characteristics of the tumor	Число пациентов Number of patients
Менингиома: Meningioma:	
— ольфакторная — olfactory	12
— бугорка турецкого седла — of the tuberculum sellae	6
— переднего наклоненного отростка — of the anterior clinoid process	5
— крыла основной кости — of the wing of the sphenoid bone	5
Краниофарингиома Craniopharyngioma	3
Пилоидная астроцитома Pilocytic astrocytoma	3
Анапластическая астроцитома Anaplastic astrocytoma	4
Глиобластома Glioblastoma	5
Метастаз Metastasis	5
Всего Total	48

преимущественно в полюсных отделах, вдали от зоны Брока при левополушарной локализации.

Степень резекции менингиом оценивалась по шкале Д. Симпсона [15].

Выбор хирургического доступа определялся после тщательной оценки анатомии интракраниальных структур, размера и локализации опухоли. Ограничением к выполнению мини-доступа являлось наличие опухоли размером 5 см и более. Для этих пациентов в качестве метода выбора мы рассматривали минимальный орбитозигматический доступ через разрез по брови и классические фронтально-латеральные доступы или фронтально-орбитозигматическую краниотомию.

Оценка косметических исходов

В дополнение к клиническим и функциональным исходам мы оценивали субъективную удовлетворенность пациентов через год после оперативных вмешательств по визуальной аналоговой шкале после косметических операций CVAS (Cosmetic Visual Analogue Scale), где 0 — наименее удовлетворен и 100 — наиболее удовлетворен.

Техника оперативного вмешательства

Правильная укладка пациента и необходимая ротация головы обеспечивает оптимальный обзор и угол

атаки, а также снижает необходимость в избыточной ретракции мозговой ткани. Пациент укладывается на операционном столе на спину с возвышением головы над уровнем сердца, запрокидыванием головы книзу и поворотом на 15–30° в противоположную сторону в зависимости от локализации патологии. При этом область скулового отростка является наивысшей точкой. Такая позиция обеспечивает гравитационное отведение лобной доли от ПЧЯ, облегчая в последующем субфронтальный доступ.

При выборе СОК мы выполняли разрез непосредственно по брови. При этом бровь не сбривается. Предварительно укладывается антисептический офтальмологический гель субконъюнктивально. После обработки области брови антисептическими растворами осуществляется разрез кожи: от уровня зрачковой линии и далее латерально, в пределах брови, иногда распространяясь на несколько миллиметров латерально.

Несмотря на свои малые размеры СОК обеспечивает адекватный обзор параселлярного пространства, ПЧЯ и средней черепной ямки (СЧЯ) и возможность визуализации сосудов виллизиева круга и хиазмы.

После краниотомии важным этапом является достаточная экстрадуральная резекция бором костных выступов в пределах ПЧЯ. Степень резекции латерального крыла основной кости зависит от размеров, локализации и распространения опухоли. После вскрытия твердой мозговой оболочки использовалась традиционная микронейрохирургическая техника.

Принципиальным условием для дальнейшей работы через keyhole доступ является оптимальная релаксация мозга, которая достигается посредством широкого вскрытия базальных цистерн и диссекцией сильвиевой щели. В ряде случаев помимо дренирования ликвора применяется маннитол и дексаметазон. Опухоль удаляют, применяя стандартную микрохирургическую технику. При вне мозговых опухолях первоочередным маневром опухоль деваскуляризовали, сохраняя арахноидальную мембрану (рис. 1). При внутри-мозговых опухолях важным подспорьем служит ультразвуковой аспиратор для прогрессивной циторедукции опухоли (рис. 2 и 3). В конце оперативного вмешательства твердая мозговая оболочка ушивается герметично. Костный лоскут фиксируется мини-пластинами. При необходимости в зоне пропила используются быстротвердеющие пластмассы, что может улучшать косметический эффект. Дренирование, учитывая малые размеры краниотомии, не проводится. Тщательно ушиваются мягкие ткани, кожа соединяется внутрикожным швом. Всем больным в раннем послеоперационном периоде проводится нативная КТ, перед выпиской — МРТ с контрастным усилением.

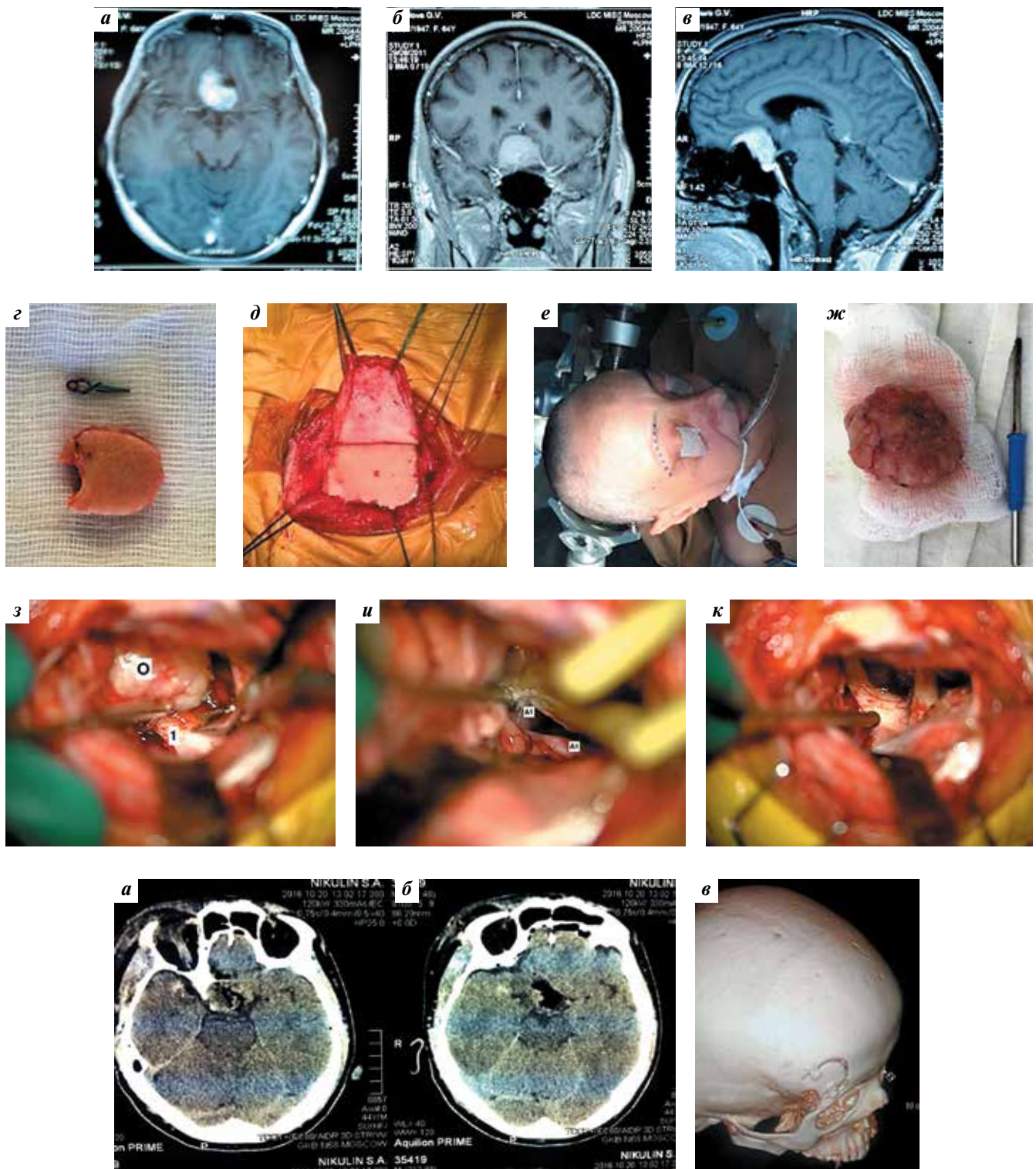


Рис. 1. Клинический пример 1: а, б, в – МРТ головного мозга: менигиома бугорка турецкого седла; г – интраоперационный вид, планируется разрез по брови; д – интраоперационный вид, лобная мышца сведена книзу; е – вид костного лоскута после keyhole краниотомии; ж – вид удаленной опухоли; з – интраоперационная микрохирургическая картина: левый зрительный (1) нерв и опухоль (O); и – интраоперационная микрохирургическая картина: опухоль отделена от сегментов А1 передней мозговой артерии; к – интраоперационная микрохирургическая картина: опухоль удалена, визуализируется хиазма; л, м – послеоперационное КТ; н – КТ-реконструкция: визуализируется область мини-краниотомии

Fig. 1. Clinical example 1: а, б, в – brain MRI: meningioma of the tuberculum sellae; г – intraoperative view, eyebrow incision is planned; д – intraoperative view, frontal muscle brought down; е – view of the bone flap after keyhole craniotomy; ж – removed tumor; з – intraoperative microsurgery picture: left ocular nerve (1) and tumor (O); и – intraoperative microsurgery picture: the tumor separated from A1 segments of the anterior cerebral artery; к – intraoperative microsurgery picture: tumor removed, chiasma is visualized; л, м – postoperative CT; н – CT image reconstruction: minicraniotomy area is visualized

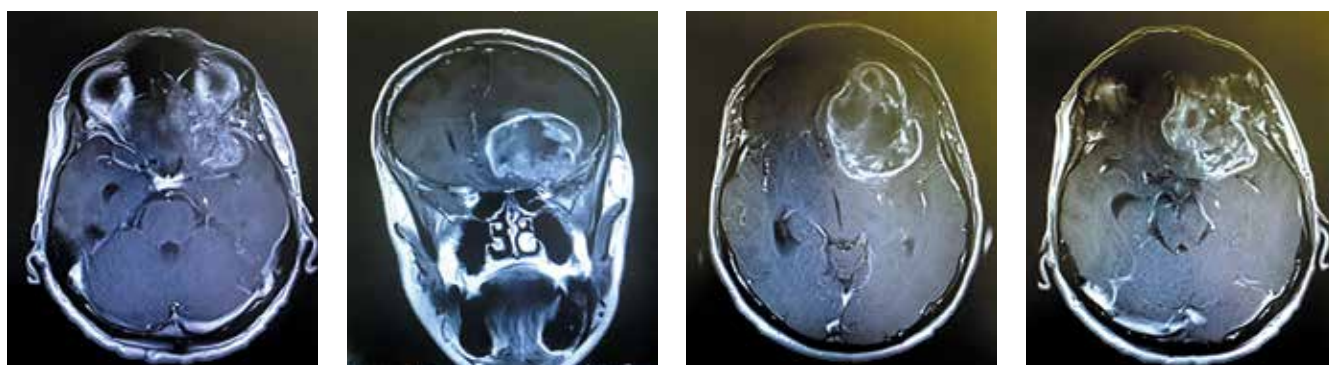


Рис. 2. Клинический пример 2: глиобластома левой лобной доли (МРТ головного мозга с контрастированием)

Fig. 2. Clinical example 2: glioblastoma of the left frontal lobe (brain MRI with contrast)

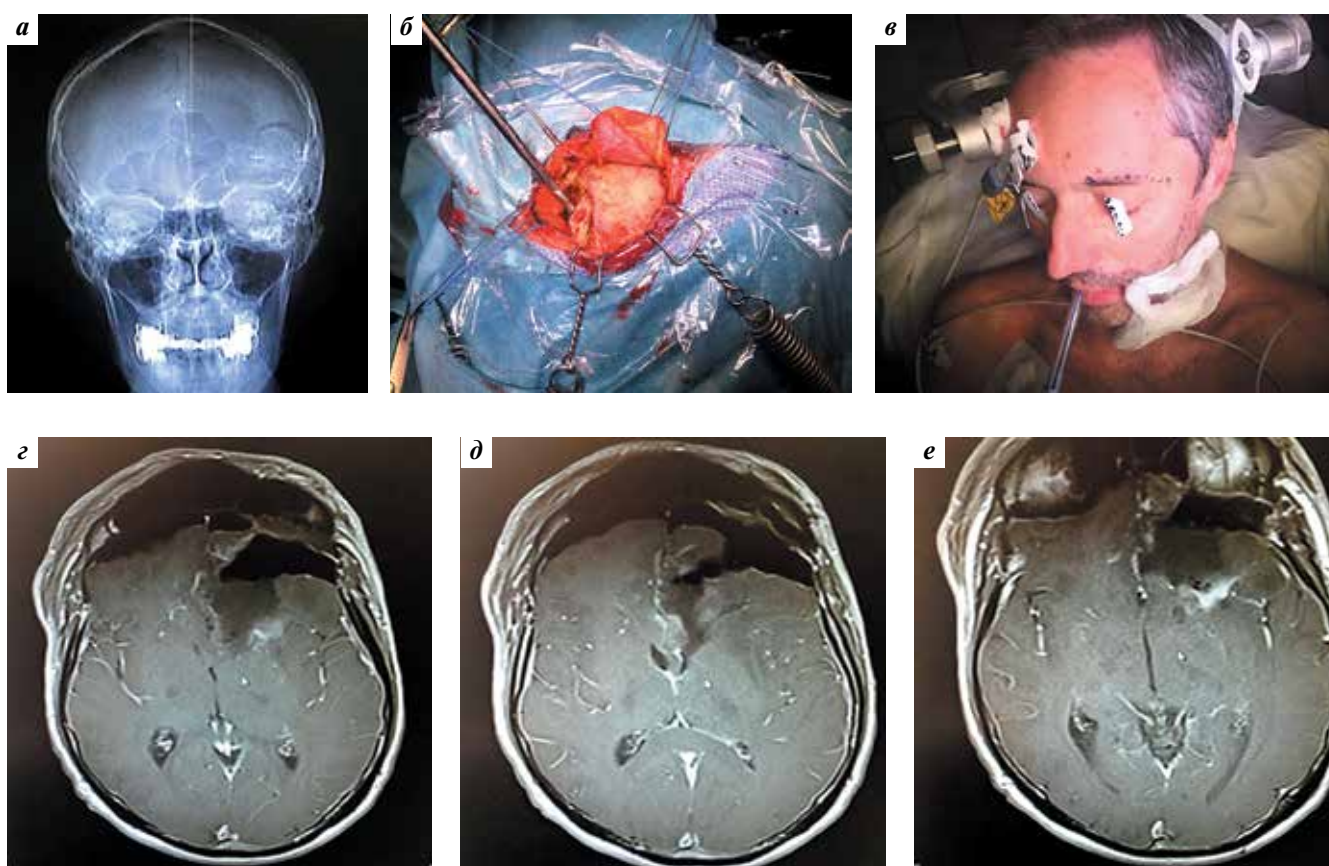


Рис. 3. Клинический пример 2: а — интраоперационный вид: планируется разрез по брови, в неврологическом статусе — сенсомоторные речевые нарушения, поэтому использование нейрофизиологического мониторинга и интраоперационного пробуждения не планировалось; б — осуществлено скелетирование супраорбитального региона, лобная мышца сведена к орбите, в ключевой точке наложено фрезевое отверстие; в — краниография после операции: визуализируется область супраорбитальной мини-краниотомии слева; г, д, е — послеоперационный МРТ-контроль с контрастным усилением через 10 дней после операции: удалено более 90 % опухоли

Fig. 3. Clinical example 2: a — intraoperative view: eyebrow incision is planned, neurological status contained sensorimotor speech disorder, therefore neurophysiological monitoring and intraoperative awakening weren't planned; б — skeletization of the supraorbital region was performed, frontal muscle moved to the orbit, windowing performed at the keyhole; в — craniography after the surgery: area of left supraorbital minicraniotomy is visualized; г, д, е — postoperative MRI control with contrast performed 10 days after the surgery: more than 90 % of the tumor removed

Результаты

Принятие решения о выборе keyhole доступа и его вида диктовалось размером и локализацией опухоли, а также ее распространением на ПЧЯ и СЧЯ. (Следует

отметить, что критерии выбора пациентов под конкретный доступ изменились с развитием мини-инвазивной хирургии.) В нашей группе не отмечено летальности, инвалидизации или серьезных перманентных

осложнений, ассоциированных с доступом. Ни в одном случае не потребовался переход к классической краниотомии. Ретракционных изменений паренхимы мозга в виде отека или геморрагии при контрольной томографии не выявлено. Эндоскопическая ассистенция для контроля удаления опухоли выполнена 28 (58,33 %) больным. В ряде случаев ее проводили при удалении менингиом бугорка для визуализации заднего полюса опухоли и ветвей A2 сегмента передних мозговых артерий. У 1 больного возникла назальная ликворея (2 %), что потребовало наружного люмбального дренирования в течение 5 дней. Повторных вмешательств по этому поводу не выполнялось. Перiorбитальная отечность и транзиторная гипестезия отмечена у всех больных. Перманентная гипестезия лобной области со стороны вмешательства сохранялась до полугода у 3 (4 %) пациентов.

Всем больным к моменту выписки из стационара выполнена послеоперационная МРТ. По ее результатам, в группе внутримозговых опухолей у 8 (47 %) пациентов отмечено тотальное удаление, у 9 (53 %) пациентов резецировано более 90 % опухоли. В группе менингиом всем 28 пациентам выполнено полное удаление (по Simpson II).

Косметический результат по шкале CVAS оценен у 40 пациентов. Подавляющее большинство (97,5 %) были полностью удовлетворены послеоперационным рубцом (CVAS > 90). Один пациент отмечал жжение в области рубца (CVAS = 70).

Обсуждение

Популярность использования минимально инвазивной хирургии за последние 15–20 лет объясняется удовлетворенностью как нейрохирургов, так и их пациентов. Удовлетворенность первых объясняется снижением травматизации, уменьшением времени операции и числа койко/дней. Удовлетворенность пациентов, помимо вышеуказанных факторов, объясняется уменьшением послеоперационного болевого синдрома и лучшим косметическим эффектом.

Наши результаты, а также публикации других авторов, свидетельствуют о том, что супраорбитальная keyhole краниотомия может выполняться при самой различной внутричерепной патологии, включая опухоли ПЧЯ и аневризмы, как в остром периоде кровоизлияния, так и при аневризме без разрыва [8–11, 16–23]. При правильном подходе к выбору кандидатов на keyhole доступ супраорбитальная краниотомия через кожный разрез по брови обеспечивает более прямолинейный доступ к новообразованиям ПЧЯ, а при достижении достаточного опыта выполнение доступа занимает 12–15 мин.

Современные диагностические технологии играют определяющую роль, потому что позволяют с точностью оценить нормальную анатомию и индивидуаль-

ную патанатомическую картину. Это позволяет смоделировать элегантный keyhole доступ и спланировать детальную нейрохирургическую концепцию. Параллельно, несмотря на наличие высокоинформативных данных нейровизуализации, чрезвычайно важно и позволяет избежать опасных осложнений знание основных анатомических ориентиров, тем более что данный доступ фактически располагается на лице и считается косметическим. Слабость лобной мышцы, поражение супраорбитального или супратрохлеарного нервов могут инвалидизировать пациентов. I. Pitanguy и S. Ramos схематически изобразили ход лобной ветви лицевого нерва как линию, начинающуюся от точки на 0,5 см ниже козелка и проходящую выше уровня латерального края брови примерно на 15 мм (рис. 4).

В целом количество доступ-ассоциированных осложнений в нашем исследовании минимально, что коррелирует с данными других авторов. Однако негативные эффекты возможны, и знание мер их профилактики обязательно. Среди наиболее распространенных недостатков мини-доступа через бровь рассматриваются:

1) анестезия, связанная с пересечением и/или растяжением супраорбитального и/или супратрохлеарного нервов; мерой профилактики для которой является правильно спланированный кожный разрез;

2) образование грубого рубца, ведущее к асимметрии бровей, и алопеция в области брови; мерами профилактики в этой ситуации определены также адекватно спланированный кожный разрез, отказ от выбора транцилиарного доступа при склонности к образованию келоида и/или использование транспальпебрального разреза [2];



Рис. 4. Схематическое изображение курса лобной ветви лицевого нерва (показан красным пунктиром) и дистанция (в среднем 15 мм) до латерального края брови (показана короткой белой линией) (адаптировано из [24])

Fig. 4. Schematic presentation of the course of the frontal branch of the facial nerve (red dashed line) and distance (15 mm on average) to the lateral edge of the eyebrow (short white line) (adapted from [24])

3) ограниченная маневренность для стандартных микроинструментов/ретрактора, ограничение освещения; поэтому миниинвазивная хирургия требует использования keyhole инструментария динамической ретракции и устройств для манипуляции микроскопом без помощи рук хирурга, таких как ротовой переключатель mouth-switch (Carl Zeiss, Германия) либо «МАРИ» (ООО «ТОЛИКЕТИ», Россия). Использование эндоскопической ассистенции особенно показано в глубокой и узкой ране, когда в условиях ограниченного освещения необходимо приблизить нейроваскулярные структуры [8–13, 16–23, 25].

С другой стороны, даже несмотря на малую краниотомию, ранняя релаксация мозга позволяет значительно увеличить свободные пространства для манипуляции микроинструментами, что дает возможность удалять образования, сопровождающиеся выраженным перифокальным отеком. Значительную роль играют адекватное обеспечение анестезиологического пособия, использование осмотических диуретиков.

По нашему мнению, супраорбитальный keyhole доступ показан при образованиях полюса лобной доли, ограниченных опухолях полюса височной доли (до 3 см), ПЧЯ и параселлярного пространства. При крупных (5 см и более) и гигантских опухолях показаны доступы традиционные, в ряде случаев — минимальный орбитозигматический [3, 4, 16].

В хирургии внутримозговых объемных образований, как глиом, так и метастазов, очень важен детальный предоперационный анализ данных МРТ [7]. В первую очередь важно оценивать, какой тип резекции планируется. При крупных глиомах лобной доли при планировании лобэктомии дополнительное пространство для работы создается после внутренней декомпрессии лобной доли, и появляется возможность работы практически в любом отделе лобной доли посредством изменения угла микроскопа. Остатки коры сводятся

в область визуализации и при необходимости резецируются. Таким образом, в противоположность традиционным принципам нет необходимости в широкой визуализации коры всей лобной доли, особенно при планировании ее резекции. Если же радикальная лобэктомия не планируется, тактика определяется локализацией и размером образования. Расположение опухоли в полюсе лобной доли с выходом на кору делает супраорбитальный доступ наиболее оптимальным, позволяющим нивелировать негативные эффекты больших трепанаций. В ряде случаев могут использоваться транскортикальные/трансфронтальные доступы.

Безопасность и эффективность хирургии не должна быть скомпрометирована стремлением к минимизации доступа. Для того чтобы степень резекции опухоли через мини-доступ была адекватной, необходим критичный подбор кандидатов. Поэтому в нашем исследовании для создания короткого эффективного сфокусированного маршрута через супраорбитальный доступ предпочтение отдавалось пациентам с опухолями в области полюсных отделов лобных долей. Немаловажно, что глубинные опухоли лобной доли и, в частности, доминантного полушария зачастую требуют более широкой трепанации для интраоперационного нейрофизиологического мониторинга.

Заключение

Супраорбитальная краниотомия может быть эффективной и безопасной альтернативой классическим расширенным доступам при вне мозговых опухолях ПЧЯ и внутримозговых опухолях лобной доли. Необходимо подчеркнуть, что подобный минимально инвазивный доступ технически сложен и требует значительного опыта работы в ограниченном трепанационном окне. Поэтому необходим очень тщательный отбор пациентов, индивидуализация доступа и дальнейшая критичная оценка keyhole хирургии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и внешнего и дополнительного финансирования.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest and absence of external and additional funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев А.Г., Пичугин А.А., Шаяхметов Н.Г. и др. Чрезбровная (трансилиарная) супраорбитальная краниотомия по типу «keyhole» в хирургии опухолей черепной ямки и аневризм и аневризм передней циркуляции Виллизиева круга: первый опыт нейрохирургического отделения. Российский нейрохирургический журнал им. А.Л. Поленова 2014; VI(2):15–21. [Alekseev A.G., Pichugin A.A., Shayakhmetov N.G. et al. Transciliary supraorbital “keyhole” type craniotomy in the surgery of tumors of precranal fossa and aneurysms of Willis’ artery anterior circulation: the first experience of neurosurgery department. Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal imeni A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal named after professor A.L. Polenov 2014; VI(2):15–21. (In Russ.).]
2. Andaluz N., Romano A., Reddy L.V., Zuccarello M. Eyelid approach to the anterior cranial base. J Neurosurg 2008;109(2):341–6. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/8/0341. PMID: 18671651.
3. Chen H.S., Tzaan W.C. Microsurgical supraorbital keyhole approach

- to the anterior cranial base. *J Clin Neurosci* 2010;17(12):1510–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.04.025. PMID: 20817469.
4. Fernandes Y.B., Maitrot D., Kehrli P. et al. Supraorbital eyebrow approach to skull base lesions. *Arqde Neuropsiquiatr* 2002;60(2-A): 246–50. PMID: 12068354
5. Fries G., Perneczky A. Endoscope-assisted brain surgery: part 2 – analysis of 380 procedures. *Neurosurgery* 1998;4(2):226–32. PMID: 12068354.
6. Garrett M., Consiglieri G., Nakaji P. Transcranial minimally invasive neurosurgery for tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2010;21(4):595–605. DOI: 10.1016/j.nec.2010.07.002. PMID: 20947029.
7. Gazzeri R., Nishiyama Y., Teo C. Endoscopic supraorbital eyebrow approach for the surgical treatment of extraaxial and intraaxial tumors; *Neurosurg Focus* 2014;37(4) E20. DOI: 10.3171/2014.7.FOCUS14203. PMID: 25270140.
8. Perneczky A., Fries G. Endoscope-assisted brain surgery: part 1 – evolution, basic concept, and current technique. *Neurosurgery* 1998;42(2):219–25. PMID: 9482171.
9. Perneczky A. Planning strategies for the suprasellar region: Philosophy of approaches. *Neurosurgery* 1992;11;343–8. PMID: 16234671.
10. Perneczky A., Reusch R. Keyhole approaches in neurosurgery. Vol. 1. Concept and surgical technique. New York: SpringerWien, 2008. ISBN 978-3-211-83885-3.
11. Reisch R., Perneczky A. Ten-year experience with the supraorbital subfrontal approach through an eyebrow skin incision. *Neurosurgery* 2005;57(4):242–55. PMID: 16234671.
12. Teo C., Sugrue M. Principles and practice of keyhole brain surgery. Georg Thieme Verlag, 2015. eISBN 978-3-13-175861-3. Available at: <https://www.amazon.com/Principles-Practice-Keyhole-Brain-Surgery/dp/3131758511>.
13. van Lindert E., Perneczky A., Fries G., Pierangeli E. The supraorbital keyhole approach to supratentorial aneurysms: concept and technique. *Surg Neurol* 1998;49(5):481–90. PMID: 9586924.
14. McGirt M. J., Chaichana K.L., Gathinji M. et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg* 2009;110(1):156–62. PMID: 9586924.
15. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(1):22–39. PMID: 13406590.
16. Джинджихадзе Р.С., Древал О.Н., Лазарев В.А. и др. Минимальная орбитозигматическая краниотомия в хирургии супратенториальных аневризм и образований передней и средней черепных ямок. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2016;80 (4):40–7. [Dzhindzhikhadze R.S., Dreval O. N., Lazarev V.A., Kambiev R.L. Mini-orbitozygomatic craniotomy in surgery for supratentorial aneurysms and tumors of the anterior and middle cranial fossae. *Voprosy nejrohirurgii = Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*. 2016;80 (4):40–47. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro201680440–47. PMID: 27500773.
17. Джинджихадзе Р.С., Древал О.Н., Лазарев В.А. и др. Супра- и трансорбитальный доступы в остром периоде субарахноидального аневризматического кровоизлияния. Показания и противопоказания. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова* 2016; VIII(4):18–24. [Dzhindzhikhadze R.S., Dreval O.N., Lazarev V.A. et al. Supra-transorbital keyhole approach for the treatment in the acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage period. Indications and contraindications. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal imeni A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal named after professor A.L. Polenov* 2016; VIII(4):18–24. (In Russ.)].
18. Джинджихадзе Р.С., Древал О.Н., Лазарев В.А. и др. Концепция keyhole в хирургии аневризм. *Нейрохирургия и неврология Казахстана* 2016;43(2):16–23. [Dzhindzhikhadze R.S., Dreval O.N., Lazarev V.A. et al. The keyhole concept in neurosurgery of aneurysms. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhastana = Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan* 2016;43(2):16–23. (In Russ.)].
19. Джинджихадзе Р.С., Древал О.Н., Лазарев В.А. и др. Супраорбитальная keyhole краниотомия в хирургии аневризм переднего отдела виллизиева круга. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2016;80(5):78–84. [Dzhindzhikhadze R.S., Dreval O.N., Lazarev V.A. et al. Supraorbital keyhole craniotomy in surgery of anterior circle of Willis aneurysms. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2016;80(5):78–84. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro201680578–84.
20. Pitskhelauri D., Kononov A., Shekutev G. et al. A novel device for hands-free positioning and adjustment of the surgical microscope. Technical note. *J Neurosurg* 2014;121(1):161–4. DOI: 10.3171/2014.3.JNS12578. PMID: 24766103.
21. Radovanovic I., Abou-Hamden A., Basigaluppi S., Tymianski M. A safety, length of stay, and cost analysis of minimally invasive microsurgery for anterior circulation aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156(3):493–503. DOI: 10.1007/s00701-013-1980-x. PMID: 24395051.
22. Reisch R., Marcus H., Hugelshofer M. et al. Patients' cosmetic satisfaction, pain, and functional outcomes after supraorbital craniotomy through an eyebrow incision. *J Neurosurg* 2014;121(3):730–4. DOI: 10.3171/2014.4.JNS13787. PMID: 24878288.
23. Reisch R., Stadie A., Kockro R., Hopf N. Keyhole concept in neurosurgery. *World Neurosurg* 2013;79(2):S17.e9–13. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.02.024. PMID: 22381839.
24. Pitanguy I., Ramos S. The frontal branch of the facial nerve: the importance of its variations in face lifting. *Plast Reconstr Surg* 1966;38(4):352–6. PMID: 5926990.
25. Telera S., Carapella C.M., Caroli F. et al. Supraorbital keyhole approach for removal of midline anterior cranial fossa meningiomas: a series of 20 consecutive cases. *Neurosurg Rev* 2012;35(1):67–83. DOI: 10.1007/s10143-011-0340-7. PMID: 21800054.

Статья поступила: 31.05.2017. Принята в печать: 24.06.2017.

Article received: 31.05.2017. Accepted for publication: 24.06.2017.

Реконструкция постоперационных дефектов при опухолях гортаноглотки и шейного отдела пищевода

Т.В. Остринская¹, А.М. Жуманкулов^{1,2}, А.В. Анисимова¹

¹Онкооториноларингологическое отделение № 8 Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Татьяна Валентиновна Остринская tatyanaostrinskaya@yandex.ru

В статье представлены способы первичной реконструкции дефектов, образующихся при удалении злокачественных опухолей гортаноглотки и шейного отдела пищевода. Рассматриваются возможности пластического закрытия дефектов местными тканями, перемещенными лоскутами и свободными микрососудистыми лоскутами. Оцениваются преимущества и недостатки различных вариантов пластики.

Ключевые слова: рак гортаноглотки, реконструкция дефектов, перемещенные лоскуты, свободный лучевой лоскут, висцеральный тонкокишечный лоскут

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-39-46

Reconstruction of postoperative defects after removal of hypopharyngeal and cervical esophageal tumors

T. V. Ostrinskaya¹, A. M. Zhumankulov^{1,2}, A. V. Anisimova¹

¹Department of Oncological Otorhinolaryngology No 8, Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary; 3/5 2nd Berezovaya Alley, Saint Petersburg 197022, Russia;

²First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

The article describes methods for primary reconstruction of defects formed during the removal of malignant hypopharyngeal and cervical esophageal tumors. The possibility of plastic closure with local tissues, regional flaps and free flaps is discussed. The advantages and disadvantages of different types of reconstruction are evaluated.

Key words: hypopharyngeal cancer, defect reconstruction, regional flap, radial forearm flap, free jejunal flap

Введение

Новообразования гортаноглотки и гортани встречаются в 13–34 % случаев опухолей головы и шеи.

В гортаноглотке различают 3 отдела: грушевидный карман (синус), заднюю стенку гортаноглотки и переднюю стенку (позадиперстневидное пространство). Наиболее часто опухолью поражается грушевидный карман (от 60 до 80 %), реже — задняя стенка, рак глоточно-пищеводного перехода встречается очень редко.

Среди злокачественных образований данной локализации доля эпителиальных опухолей составляет около 90 %. Уже с местно-распространенными опухолями на лечение поступает 75–85 % больных, у 60–80 % имеются регионарные метастазы, в 50 % случаев рецидивы возникают в течение 1-го года наблюдения. При I–II стадиях 5-летняя выживаемость достигает 60 %, при III–IV стадиях — 17–32 % [1, 2].

Иногда при распространенных процессах, поражающих гортаноглотку и гортань, бывает трудно определить, откуда изначально исходит опухоль: из глотки или гортани. Точный диагноз можно установить только тщательно изучив первые клинические признаки заболевания, данные предоперационного осмотра и обследования, сопоставив их с операционными «находками». Если пациента долго беспокоила осиплость, а потом появились признаки стеноза и боли, то процесс, скорее всего, исходит из гортани. Если же первым клиническим проявлением заболевания стало затруднение при проглатывании твердой пищи, а потом присоединились явления дыхательной недостаточности, то мы, скорее всего, имеем дело с опухолью гортаноглотки, распространяющейся на гортань. Т.Х. Туок и соавт. подробно изучили этот вопрос и установили, что существуют два основных фактора, по-

звляющих определить, является опухоль глоточно-гортанной (первично исходящей из гортаноглотки с распространением на гортань) или гортанно-глоточной [3]. В первом случае это целостность слизистой оболочки гортани, во втором — поражение ее при гортанно-глоточном процессе. Глоточные опухоли, проникая в гортань, поражают ткани, расположенные под слизистой оболочкой, не вызывая значительных изменений в самой слизистой оболочке гортани. Эти опухоли длительное время не затрагивают голосовых связок, даже в случаях значительного сужения просвета дыхательной трубки. Опухоли, исходящие из глотки, поражают, как правило, заднюю часть гортани, межчерпаловидную область, черпала, прилежащую половину гортани. Доказано, что место, где первично возникает опухоль, первым подвергается изъязвлению и некрозу, что также помогает понять откуда исходит опухолевый процесс.

Традиционным лечением для операбельного местно-распространенного рака гортаноглотки является ларингэктомия с частичной или циркулярной резекцией глотки и последующей лучевой или химиолучевой терапией [2, 3]. В блок удаляемых тканей включают гортань, слизистую оболочку гортаноглотки (частично либо тотально) и, нередко, шейный отдел пищевода при низком распространении опухоли. В большинстве случаев объем удаляемых тканей не позволяет выполнить первичную пластику глоточной трубки местными тканями из-за их дефицита. Чаще всего операция заканчивается подшиванием остатков слизистой оболочки глотки к коже с формированием фарингостомы, либо оро- и эзофагостомы при циркулярной резекции (рис. 1).

Качество жизни данной группы больных значительно снижается из-за длительного зондового питания (отсроченная пластика проводится после лучевого лечения через 3–6 мес после операции) и наличия обширных ороэзофагостом, требующих рутинного гигиенического ухода.



Рис. 1. Орофарингоэзофагостома
Fig. 1. Oropharyngoesophagostoma

Иногда интраоперационно имеется возможность восстановить глоточную трубку путем максимального сохранения непораженной слизистой оболочки с противоположной от опухоли стороны, ее мобилизации и пластического формирования неоглотки. Но все же при распространенных процессах врач стоит перед выбором: либо первичное восполнение дефицита тканей глотки путем удлинения времени операции, формирования перемещенных или свободных лоскутов для закрытия дефекта, либо формирование фарингостомы, фарингоэзофагостомы и вторичная пластика, проводимая, как правило, через 1–2 мес после курса послеоперационной лучевой терапии. Выбирая 2-й способ, врач, как правило, мотивирует свой выбор соматическими проблемами пациента, нежеланием затягивать операцию, а также возможностью упростить наблюдение за пациентом в послеоперационном периоде в отношении рецидива. Основываясь на собственных наблюдениях, отметим, что при наличии соответствующего опыта у хирурга и технической возможности всегда нужно стараться провести первичную, а не отсроченную пластику. Жизнь пациента на зондовом питании в течение длительного времени ведет к ослаблению организма в связи с потерей массы тела, развитием витаминной и иммунодефицита, что косвенно способствует появлению рецидива заболевания. Многие исследователи сообщают, что при распространенных опухолевых процессах гортаноглотки 5-летняя выживаемость составляет 10–28 %. Так, вероятно, правильнее избавить пациента от многомесячного зондового питания и последующих пластических операций, предоставив ему возможность иметь лучшее качество жизни. Регулярное наблюдение за больным и стандартные методы исследования (фиброскопия, ультразвуковое исследование шеи, компьютерная, магнитно-резонансная томография) помогают достаточно точно установить появление рецидива заболевания.

Данные аспекты требуют внедрения в широкую клиническую практику различных вариантов первичной реконструкции образовавшихся пострезекционных дефектов гортаноглотки и шейного отдела пищевода.

Из существующих методов первичной реконструкции образовавшихся пострезекционных дефектов гортаноглотки и шейного отдела пищевода рассмотрим следующие: закрытие дефекта гортаноглотки местными тканями, первичную реконструкцию дефекта гортаноглотки перемещенными лоскутами и реконструкцию с использованием свободных микрососудистых лоскутов.

Закрытие дефекта гортаноглотки местными тканями

Сторонники этого метода говорят о том, что даже в самых запущенных случаях грушевидный синус,

противоположный от опухоли, остается интактным [3]. Ширина слизистой оболочки в зоне грушевидного синуса равна в среднем 20–25 мм, высота – 20–30 мм. Минимальный диаметр неоглотки для обеспечения удовлетворительного глотания должен быть около 15–20 мм. Бережное отслаивание слизистой оболочки грушевидного синуса от пластины щитовидного хряща позволяет получить достаточно широкий лоскут неповрежденной слизистой оболочки для формирования глоточной трубки. Необходимо избегать прорезывающихся грубых швов, следить за сохранением эластичности слизистой оболочки, отсутствием перенатяжения, а также использовать в послеоперационном периоде адекватный по толщине зонд. Зонд не должен быть слишком широким, чтобы не создавать предпосылок к перерастяжению и непрочности швов, но и не слишком тонким, так как это может вызывать излишнее трение и замедлить заживление.

Пластическое замещение местными тканями нам удается произвести в 30–40 % оперативных вмешательств по поводу рака гортаноглотки.

Первичная реконструкция дефекта гортаноглотки перемещенными лоскутами

Как правило, для замещения дефектов переднебоковой стенки гортаноглотки в нашем стационаре применяются лоскуты большой грудной [4] и торакодорзальной мышц (рис. 2). В последнее время все чаще используется только мышечный компонент лоскута без кожной составляющей. Кожно-мышечная компоновка при данных дефектах создает излишнюю толщину, особенно у тучных пациентов с массивной подкожно-жировой клетчаткой. Мышечный же лоскут получается достаточно эластичным и мобильным, легко закрывая дефект слизистой оболочки глотки. Особое внимание следует уделять наложению швов

в области ножки лоскута, так как здесь невозможно соединение тканей край в край и приходится тщательно контролировать герметичность шва. Применение лоскута большой грудной мышцы представляется наиболее оправданным, поскольку для его забора не нужно менять положение пациента на операционном столе. Этот вариант выполняется в нашей клинике наиболее часто. Торакодорзальный лоскут с включением широчайшей мышцы спины используется преимущественно у женщин, чтобы исключить деформацию грудной железы и рубцы грудной стенки, возникающие после пластики пекторальным лоскутом.

При небольших дефектах гортаноглотки для пластической реконструкции можно использовать кивательную мышцу. Но расширенные операции обычно сопровождаются фасциально-футлярным иссечением клетчатки, и кровоснабжение лоскута кивательной мышцы часто бывает нарушено. Кроме того, эта мышца является узкой и тонкой, что ограничивает ее применение.

Реконструкция с использованием свободных микрососудистых лоскутов

Все шире входят в клиническую практику свободные микрососудистые лоскуты, позволяя восполнять дефекты, различные по объему и характеру замещаемых тканей и удаленности от донорской зоны [5–8]. Для замещения дефектов глоточно-пищеводной трубки могут быть использованы различные варианты свободных микрососудистых лоскутов: кожно-фасциальные (лучевой), висцеральные (тонкокишечный, желудочно-сальниковый, толстокишечный).

Желудочно-сальниковый лоскут, реконструкция которым широко описана в работах В.Н. Вавилова и соавт. [9] и В.С. Ушакова [10], чаще применяется для создания переднебоковых стенок глоточной трубки. Если

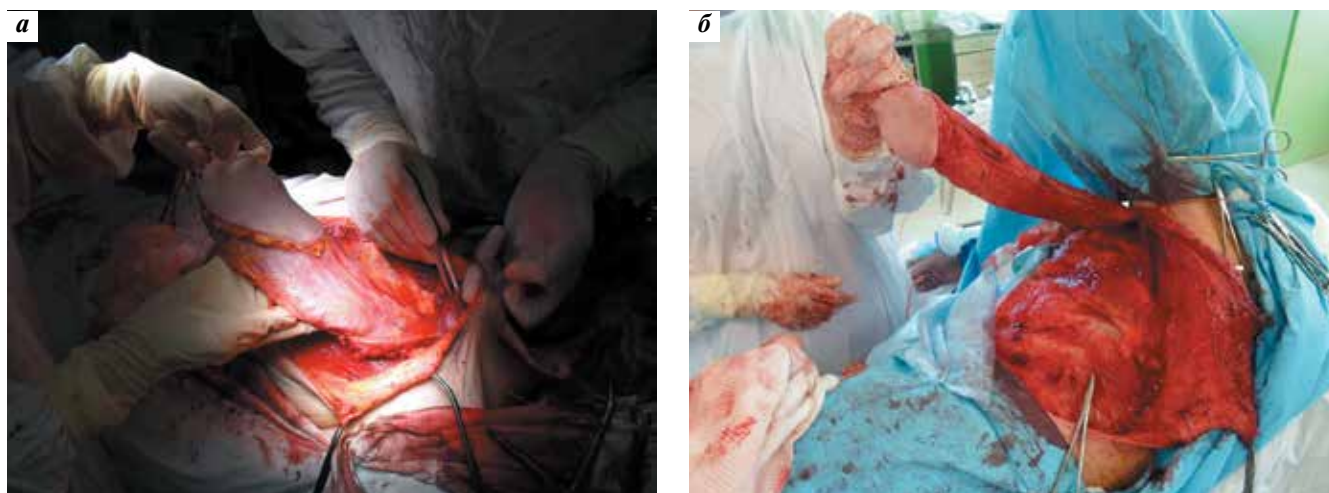


Рис. 2. Формирование лоскутов большой грудной (а) и торакодорзальной (б) мышц в кожно-мышечной компоновке
Fig. 2. Formation of flaps of the pectoralis major (а) and thoracodorsal (б) muscles in the musculocutaneous arrangement

имеется циркулярный дефект, предпочтительнее использовать готовые трубчатые лоскуты (тонкокишечные) для минимизации проблемы несостоятельности швов в послеоперационном периоде. Однако выбор пластического материала зависит в большинстве случаев от опыта и предпочтений хирурга.

В онкоотоларингологическом отделении № 8 Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» для первичной пластики глоточной трубки за период с 2013 по 2015 г. освоены 2 варианта замещения дефекта свободными лоскутами с использованием микрохирургической техники: лучевой лоскут предплечья и тонкокишечный висцеральный лоскут.

Впервые свободный кожно-фасциальный лоскут сгибательной поверхности предплечья на сосудистой ножке из лучевой артерии был применен в Китае в 1978 г. «Китайский лоскут» описали в 1981–1982 гг. Yang и соавт. [11, 12] и Song и соавт. [13]. Данный трансплантат хорошо переносит длительную аноксию (до 8 ч) и может быть рекомендован начинающим микрохирургам. В дооперационном периоде необходимо в обязательном порядке выполнить тест Аллена для исключения аномалий развития артерий предплечья, препятствующих забору данного лоскута, чтобы не скомпрометировать кровоснабжение верхней конечности.

Этапы операции пластического формирования глоточно-пищеводной трубки из свободного лучевого лоскута предплечья с применением микрохирургической техники приведены на рис. 3–6.



Рис. 3. Вид раны на шее после операции: гортань, глотка и шейный отдел пищевода удалены; на дне раны визуализируется предпозвоночная фасция; пинцетами удерживается оставшаяся часть пищевода; зажимы типа «бульдог» наложены на реципиентные сосуды
Fig. 3. Neck wound after the surgery: larynx, pharynx and cervical esophagus are removed; at the bottom of the wound prevertebral fascia is visualized; forceps hold the remaining esophagus; bulldog clamps attached to the recipient vessels



Рис. 4. Формирование лучевого лоскута предплечья
Fig. 4. Formation of the radial forearm flap

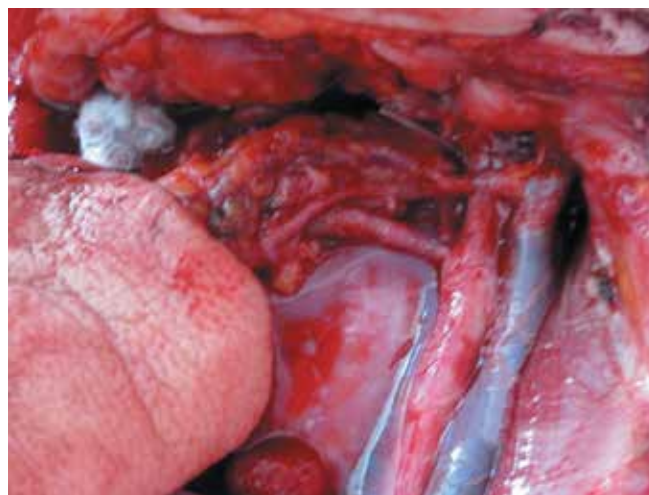


Рис. 5. Выполнено микрососудистое анастомозирование донорских сосудов лучевого лоскута с реципиентными сосудами: верхнещитовидная артерия и лицевая вена; кровоток в лоскуте восстановлен
Fig. 5. Microvascular anastomosis of the donor vessels of the radial forearm flap with recipient vessels: superior thyroid artery and facial vein; circulation in the flap is restored

Формирование висцеральных лоскутов требует мультимодального подхода: участия в операции и послеоперационном ведении пациента онколога-хирурга, специализирующегося на лечении опухолей головы и шеи, и абдоминального хирурга.

Первое сообщение о пластике шейного отдела пищевода свободным сегментом тонкой кишки было опубликовано в 1959 г. M. Seidenberg [14]. В 1961 г. R.E. Roberts и F.M. Douglas успешно выполнили пересадку тонкой кишки человеку после резекции шейного отдела пищевода по поводу злокачественной опухоли [15]. Данное вмешательство позволяет осуществить пластику глотки и пищевода гистологически однородными тканями, выгодно в косметиче-

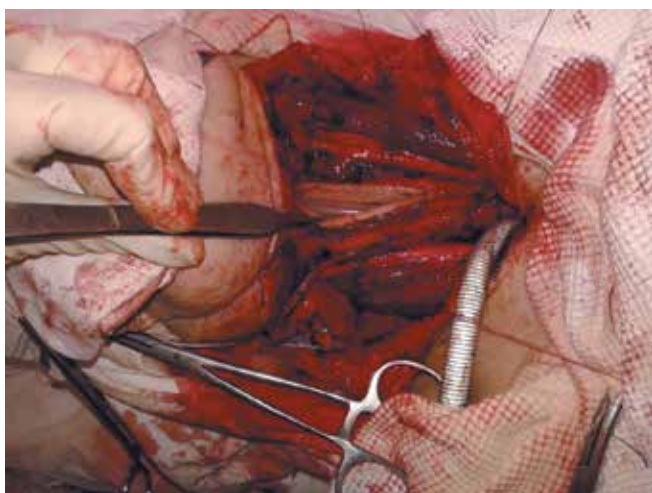


Рис. 6. Формирование глоточнопищеводной трубки из лучевого лоскута предплечья, соединение его с пищеводом и ротоглоткой

Fig. 6. Formation of the pharyngoesophageal tube from the radial forearm flap, its attachment to the esophagus and oropharynx

ском плане, но требует полостного вмешательства, что не исключает возможности тяжелых осложнений при несостоятельности межкишечных анастомозов. Этапы пластики висцеральным тонкокишечным лоскутом приведены на рис. 7–9.

В клинике СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» выполнены 10 оперативных вмешательств с первичной микрососудистой пластикой гортаноглотки и шейного отделов пищевода лучевым и висцеральным тонкокишечными лоскутами. Осложнений, связанных с несостоятельностью микрососудистых анастомозов, не наблюдалось. Данные проведенного анализа осложнений приведены в табл. 1.



Рис. 7. Тонкокишечный висцеральный аутографт

Fig. 7. Small-intestinal visceral autograft

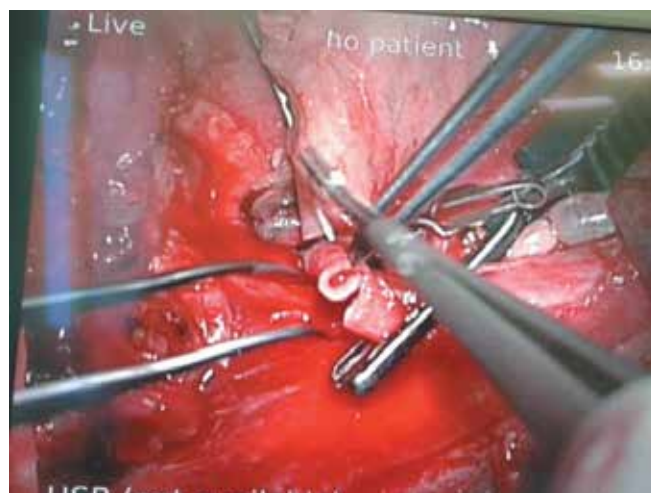


Рис. 8. Микрохирургический этап (снимок с монитора микроскопа)

Fig. 8. Microsurgery stage (photograph from the microscope monitor)



Рис. 9. Вид операционной раны после восстановления кровоснабжения в тонкокишечном трансплантате и соединения его со слизистой оболочкой ротоглотки и шейного отдела пищевода

Fig. 9. Surgical wound after restored circulation in the intestinal graft and its attachment to the oropharyngeal and cervical esophageal mucosa

Результаты сравнительного анализа длительности зондового питания и пребывания в стационаре после оперативного вмешательства у пациентов с микрососудистой пластикой гортаноглотки даны в табл. 2.

Основываясь на собственном начальном опыте и данных литературы, считаем, что реконструкция дефектов микрососудистыми лоскутами обладает рядом преимуществ (независимость кровотока от ширины ножки, перенос лоскута на неограниченные расстояния и т. д.) в сравнении с техникой перемещенными несвободными лоскутами. Эта пластика имеет значительные перспективы для дальнейшего изучения, освоения и внедрения в клиническую практику.

Таблица 1. Послеоперационные осложнения у больных после реконструкции пищевода лучевыми и кишечными аутоаутографтами

Table 1. Postoperative complications in patients after reconstruction of food pathways with radial forearm and intestinal autografts

Осложнения Complications	Число осложнений после реконструкции аутоаутографтом Number of complications after autograft reconstruction	
	лучевым, $n = 4$ radial forearm, $n = 4$	тонкокишечным, $n = 6$ intestinal, $n = 6$
Воспаление послеоперационной раны Inflammation of the postoperative wound	1	0
Глоточные свищи Pharyngeal fistulas	2	1
Несостоятельность микрососудистых анастомозов Dehiscence of microvascular anastomosis	0	0
Рубцовый стеноз неоглотки в позднем послеоперационном периоде Cicatricial stenosis of the neopharynx in late postoperative period	2	0
Общесоматические осложнения General somatic complications	0	1
Несостоятельность анастомозов в брюшной полости Dehiscence of abdominal cavity anastomosis	—	0

Таблица 2. Течение послеоперационного периода (длительность зондового питания и послеоперационный койко-день) у больных после реконструкции пищевода лучевыми и тонкокишечными аутоаутографтами

Table 2. The course of the postoperative period (duration of tube feeding and postoperative inpatient days) in patients after reconstruction of food pathways with radial forearm and intestinal autografts

Критерий Criterion	Вид аутоаутографта Autograft type	
	лучевой radial forearm	тонкокишечный intestinal
Зондовое питание ($n \pm m$), дни Tube feeding ($n \pm m$), days	18 ± 4	13 ± 1
Время пребывания в стационаре после операции ($n \pm m$), дни Length of stay after the surgery ($n \pm m$), days	23 ± 5	15 ± 2

Примечание: n — среднее арифметическое варьирующих признаков, m — ошибка средней арифметической.

Note: n is arithmetic mean of varying characteristics, m — standard error of mean.

Обсуждение

Первичная пластика дефектов, возникающих после хирургического лечения рака гортаноглотки, с использованием местных тканей, перемещенных и свободных лоскутов является, бесспорно, наиболее подходящим способом скорейшей реабилитации пациентов и улучшения качества жизни в максимально короткие сроки. После циркулярных резекций гортаноглотки и шейного отдела пищевода первичная пластика осуществима только с применением свободных микрососудистых лоскутов. Использование тонкокишечного лоскута имеет ряд преимуществ перед лучевым лоскутом предплечья прежде всего из-за общности гистологического строения слизистых оболочек кишки

и глотки, в связи с чем первичное заживление протекает значительно лучше в сравнении с пластикой кожным лучевым лоскутом. Применение кишечного трансплантата предполагает наличие замкнутой «пищепроводной трубки» в отличие от пластики лучевым лоскутом. Это обстоятельство минимизирует возможность возникновения свищей в послеоперационном периоде.

Мы отметили также довольно высокую частоту (около 50 %) образования рубцовых сужений в месте нижнего анастомоза аутоаутографта с пищеводом при использовании кожно-фасциального лучевого лоскута. Сужения развились в течение 3–6 мес после операции у 2 из 4 наших пациентов. Для лечения дан-

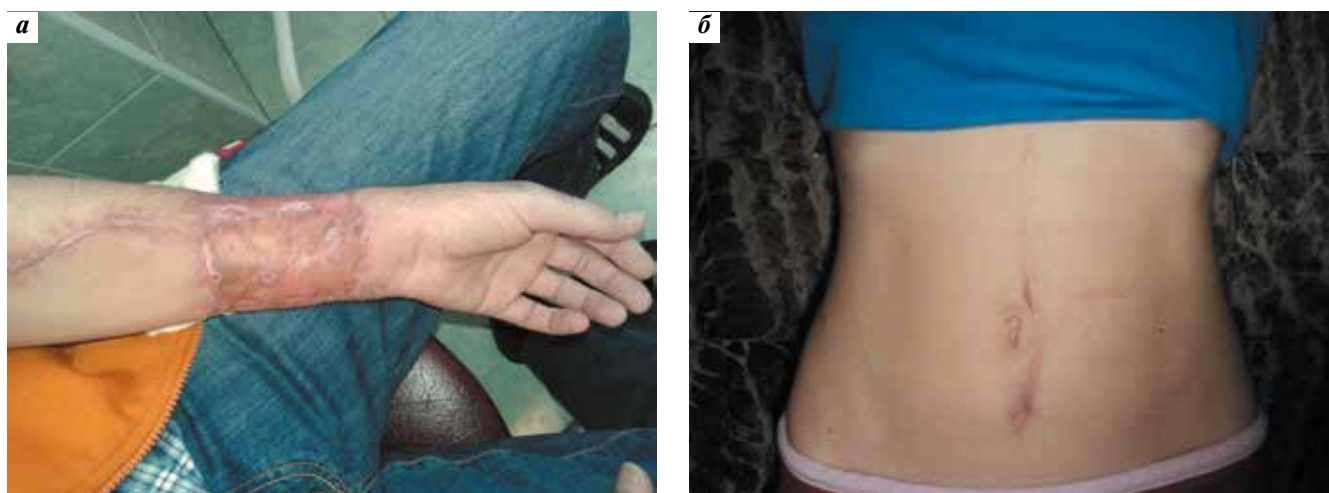


Рис. 10. Вид донорской зоны: предплечье пациента (а) и живот (б) через 1 мес после формирования лоскута

Fig. 10. Donor area: patient's forearm (a) and abdomen (b) 1 month after formation of the flap

ного осложнения пациенты нуждались в бужировании пищевода и баллонной дилатации. Возможно, данное обстоятельство связано с низкой эластичностью кожи лучевого лоскута, разнородностью сшиваемых тканей. Калибр донорских сосудов у висцерального тонкокишечного лоскута крупнее, чем у лучевого (особенно это касается донорской вены), что облегчает анастомозирование. Косметический эффект донорской зоны при формировании висцерального трансплантата лучше, так как лапаротомная рана скрыта от глаз и не требует взятия дополнительных свободных кожных дер-

матомных трансплантатов для закрытия дефекта, в отличие от раны предплечья (рис. 10).

Однако приходится признать, что формирование тонкокишечного трансплантата является полостной операцией, это требует привлечения в бригаду общего хирурга и может повлечь за собой тяжелые осложнения, связанные с несостоятельностью анастомозов в брюшной полости. Следует отметить, что опасность осложнений минимизируется при хорошей хирургической технике и грамотном ведении послеоперационного периода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена. М., 2011. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. [Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality). MNIO imeni P.A. Gertzena. Moscow. 2011. (In Russ.)].
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2000. (In Russ.)].
3. Пачес А.И., Олшанский В.О., Любаев В.Л., Туок Т.Х. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. М.: Медицина, 1988. [Paches A.I., Olshanskiy V.O., Lubaev V.L., Tuok T.Kh. Malignant tumors of the oral cavity, pharynx and larynx. Moscow: Meditsina, 1988. (In Russ.)].
4. Матякин Е.Г. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи. М.: Вердана, 2009. [Matyakin E.G. Reconstructive surgery in head and neck tumors. Moscow: Verdana, 2009. (In Russ.)].
5. Пшениснов К.П. Курс пластической хирургии. Руководство для врачей. В 2 т. Ярославль; Рыбинск: Рыбинский дом печати, 2010. [Pshenisnov K.P. Course of plastic surgery. Guidelines for doctors. In 2 vol. Yaroslavl; Rybinsk: Rybinskiy dom pechati, 2010. (In Russ.)].
6. Urken M.L., Cheney M.L., Blackwell K.E. et al. Atlas of regional and free flaps for head and neck reconstruction flap harvest and inseting. Lipincott Williams & Wilkins, 2012.
7. Wolff K.-D., Holzle F. Raising of Microvascular Flaps. Springer, 2009.
8. Мирошников Б.И., Горбунов Г.Н., Иванов А.П. Пластика пищевода. СПб.: Элби-СПБ, 2012. [Miroshnikov B.I., Gorbunov G.N., Ivanov A.P. Esophagus reconstruction. Saint Petersburg: Elbi-SPB, 2012. (In Russ.)].
9. Вавилов В.Н., Ушаков В.С., Токарев К.К., Баскаев Ч.Ю. Висцеральные лоскуты при восстановлении глотки и шейного отдела пищевода. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 1998;(3):84. [Vavilov V.N., Ushakov V.S., Tokarevich K.K., Baskaev Ch.Yu. Visceral flaps in reconstruction of the pharynx and cervical esophagus. Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i estetcheskoy

- khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery 1998;(3):84. (In Russ.)].
10. Ушаков В.С. Пути повышения функциональной эффективности реконструктивно-восстановительных операций при распространенном раке гортани и нижнего отдела глотки. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2003. [Ushakov V.S. Approaches to improvement of functional effectiveness of reconstructive surgeries for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. MD dissertation. Saint Petersburg, 2003. (In Russ.)].
 11. Yang G., Chen B., Gao Y. et al. Forearm free skin transplantation. Natl Med J China 1981;61:139.
 12. Yang G., Chen B., Gao Y. et al. Forearm free skin transplantation: a report of 56 cases. 1981. Br J Plast Surg 1997;50(3):162–5. PMID: 9176001.
 13. Song R., Gao Y. The forearm flap. Clin Plast Surg 1982;9:21–6. PMID: 7094519.
 14. Seidenberg B., Rosenak S.S., Hurwitt E.S., Som M.L. Immediate reconstruction of the cervical esophagus by revascularized isolated jejunal segment. Ann Surg 1959;149:162–71. PMID: 13627972.
 15. Roberts R.E., Douglas F.M. Replacement of the cervical esophagus and hypopharynx by a revascularized free jejunal autograft. Report of a case successfully treated. N Engl J Med 1961;264:342–4. DOI: 10.1056/NEJM196102162640707. PMID: 13742180.

Нутритивная поддержка больных при хирургическом лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

А.М. Мудунов, Д.Б. Удинцов

Отдел опухолей головы и шеи, хирургическое отделение опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Дмитрий Борисович Удинцов drudintsov@mail.ru

Введение. Лечение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта — сложный и многокомпонентный процесс с обязательным хирургическим вмешательством на I этапе лечения. А это обычно ведет к формированию обширных хирургических дефектов в ходе оперативного лечения и требует одномоментного их закрытия. В связи с этим перед хирургом встанут актуальные задачи оптимизации лечения и поиска путей снижения частоты реализации послеоперационных осложнений. Значительную роль в этом процессе играет нутритивная поддержка.

Цель исследования — оценка влияния нутритивной поддержки на непосредственное течение послеоперационного периода при хирургическом лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта у первичных больных.

Материалы и методы. В исследовании, проведенном нами в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 43 первичных больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта были разделены на 2 группы: в одной пациенты получали нутритивную поддержку (1-я группа), другая была контрольной (2-я группа).

Результаты. В 1-й группе местные осложнения зафиксированы в 7 (31,8 %) случаях, в то время как в контрольной группе — в 9 (42,3 %). При этом необходимо отметить, что тяжесть местных осложнений была также выше во 2-й группе больных. Такие грозные осложнения, как частичный и тотальный некрозы лоскута, развились только у пациентов контрольной группы — соответственно в 3 (14,3 %) и 1 (4,8 %) случаях, а в группе нутритивной поддержки выявлены лишь 2 (9,1 %) случая краевого некроза. Частота реализации послеоперационных осложнений влияет и на длительность пребывания больных в стационаре. Так, после хирургического лечения пациенты 1-й группы находились в условиях стационара в среднем 16,6 койко-дней (к/д), а контрольной — 21,5 к/д.

Заключение. Нутритивная поддержка позволяет добиться не только повышения качества жизни пациентов, но и снизить частоту реализации послеоперационных осложнений, а это, в свою очередь, ведет к улучшению показателей общей выживаемости.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, нутритивная поддержка, Нутридринк Компакт Протеин, Нутризон Эдванст Протизон, сипинг

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-47-52

Nutritional support of patients after surgical treatment for oral squamous cell carcinoma

A.M. Mudunov, D.B. Udintsov

Department of Head and Neck Tumors, Surgical Department for Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts, N.N. Blokhin
National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 21 Kashira Highway, Moscow 115478, Russia

Introduction. Treatment of oral squamous cell carcinoma is a complex and multicomponent process with obligatory surgical intervention at stage I of treatment. This usually leads to formation of extensive surgical defects during operational treatment and requires their single-step closure. Therefore, a surgeon faces a challenge of treatment optimization and a search for ways to decrease the rate of postoperative complications. Nutritional support plays a significant role in this process.

The study objective is to evaluate the effect of nutritional support on immediate course of the postoperative period after surgical treatment for oral squamous cell carcinoma in primary patients.

Materials and methods. In the study performed at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 43 primary patients with oral squamous cell carcinoma were divided into 2 groups: in one group the patients received nutritional support (1st group), the other group served as control (2nd group).

Results. In the 1st group local complications were observed in 7 (31.8 %) cases, while in the control group in 9 (42.3 %) cases. Furthermore, severity of local complications in the 2nd group was also higher than in the 1st group. Such severe complications as partial or total necrosis of the flap developed only in the control group: in 3 (14.3 %) and 1 (4.8 %) case, respectively, while in the nutritional support group only 2 (9.1 %) cases of marginal necrosis were observed. Rate of postoperative complications also affects duration of inpatient stay. Thus, after surgical treatment patients in the 1st group stayed at the hospital for 16.6 bed-days (b/d) on average, while in control group they stayed for 21.5 b/d.

Conclusion. Nutritional support allows to improve patients' quality of life and decrease the rate of postoperative complications, which in turn leads to increased overall survival.

Key words: oral squamous cell carcinoma, nutritional support, Nutridrink compact protein, Nutrison advanced protison, sipping

Введение

Лечение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта является сложным и многокомпонентным процессом с обязательным хирургическим вмешательством на I этапе лечения. Несмотря на визуальную локализацию данной группы опухолей, большинство пациентов обращается в специализированные онкологические учреждения уже с местнораспространенными опухолевыми процессами [1]. А это, как следствие, приводит к формированию обширных хирургических дефектов в ходе оперативного лечения, что требует одномоментного их закрытия. В связи с этим перед хирургом встают актуальные задачи оптимизации лечения и поиска путей снижения частоты реализации послеоперационных осложнений. Значительную роль в этом процессе играет сопроводительная терапия, в том числе и нутритивная поддержка. Так, по данным ряда иностранных исследований, только от момента верификации диагноза до начала лечения пациенты, как правило, теряют не менее 5 % массы тела, и число таких больных достигает 52 % [2–4]. А по данным голландских ученых, частота послеоперационных осложнений возрастает с 22 % у нормально питающихся пациентов до 56 % у больных со сниженным индексом массы тела (ИМТ) [5]. Похожие результаты опубликовали D.A. de Luis и соавт. В исследовании они выделили 2 группы пациентов: с нутритивной поддержкой и контрольную. В группе больных, получавших нутритивную поддержку в до- и послеоперационном периодах, не было зафиксировано местных осложнений,

а в контрольной группе они были отмечены в 20,8 % случаев [6]. Таким образом, коррекция нутритивного статуса позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, что, в свою очередь, приводит к оптимизации результатов лечения и улучшает качество жизни больных.

Цель исследования — оценка влияния нутритивной поддержки на непосредственное течение послеоперационного периода при хирургическом лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта у первичных больных.

Материалы и методы

В наше исследование были включены 43 больных с впервые установленным диагнозом «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта», лечившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2016 г. Всем им было проведено расширенно-комбинированное хирургическое вмешательство с обязательным одномоментным замещением хирургического дефекта.

Среди заболевших плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта мужчин было больше, чем женщин: 29 (67,4 %) против 14 (32,6 %). При этом в интервале до 60 лет преобладали мужчины, а после 60 лет число заболевших обоих полов было сопоставимо (рис. 1).

Местнораспространенный процесс (T3–T4 по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM) был выявлен у 34 (79,1 %)

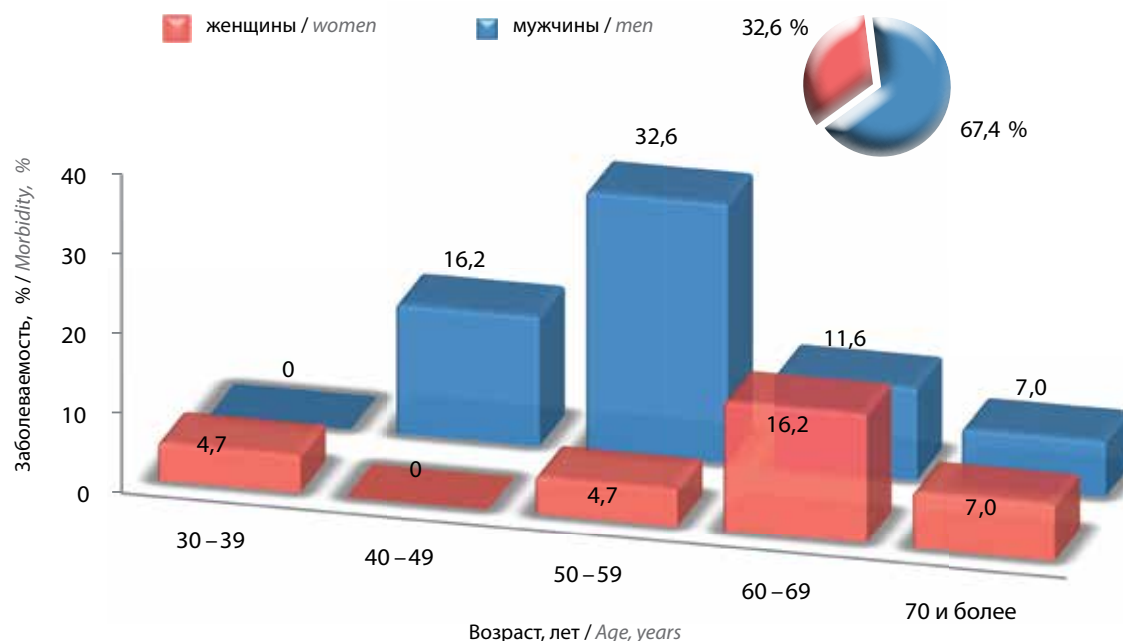


Рис. 1. Заболеваемость плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта среди первичных больных в зависимости от возраста и гендерных различий, N = 43

Fig. 1. Oral squamous cell carcinoma morbidity among primary patients depending on age and gender, N = 43

Таблица 1. Распространенность опухолевого процесса при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта у больных, n (%), N = 43

Table 1. Tumor staging in patients with oral squamous cell carcinoma, n (%), N = 43

Распространенность опухоли Tumor stage	Региональные лимфатические узлы Regional lymph nodes					Всего Total
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	
T2	8 (18,6)	—	—	1 (2,3)	—	9 (20,9)
T3	9 (20,9)	2 (4,7)	2 (4,7)	4 (9,3)	5 (11,6)	22 (51,2)
T4	8 (18,6)	—	1 (2,3)	3 (7,0)	—	12 (27,9)
Итого Total	25 (58,1)	2 (4,7)	3 (7,0)	8 (18,6)	5 (11,6)	43 (100)

больных. У 9 (20,9 %) пациентов распространенность опухолевого процесса соответствовала T2 (табл. 1). Регионарные метастазы диагностированы у 18 (41,9 %) больных. У 2 (4,7 %) пациентов поражение лимфатических узлов соответствовало символу N1, а степень их вовлеченности у 16 (37,2 %) — N2. Поражение регионарных лимфатических узлов зависело от размеров первичного очага: так, у пациентов с ограниченным опухолевым процессом (T2) регионарные метастазы были выявлены только в 1 (2,3 %) случае, а при местнораспространенном — в 15 (34,9 %).

У половины обследованных больных опухоль располагалась в области тканей дна полости рта — 23 (53,5 %). Процесс распространился на альвеолярную часть нижней челюсти у 10 (23,3 %) больных, ткань щеки — у 6 (13,9 %) и язык — у 4 (9,3 %) (рис. 2).

В ходе хирургического лечения 30 (69,8 %) пациентам была выполнена сегментарная резекция нижней челюсти, в 6 (13,9 %) случаях — краевая, и 2 (4,7 %) больным для обеспечения оптимального доступа к первичному очагу произведена срединная мандибулотомия (рис. 3). Таким образом, у всех больных в ходе

хирургического лечения образовывались комбинированные дефекты тканей значительных объемов, что потребовало одномоментной реконструкции. В качестве пластического материала для замещения хирургического дефекта применяли местные и перемещенные лоскуты, в том числе аутоотрансплантаты на микросудистых анастомозах. При этом у подавляющего числа больных использовали кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы — 27 (62,8 %), в 7 (16,3 %) случаях — кожно-жировой носогубный лоскут и в 5 (11,6 %) — кожно-мышечно-костный малоберцовый аутоотрансплантат (рис. 4). Операции на путях регионарного метастазирования были сделаны всем пациентам, а 11 (25,6 %) больным выполнено фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи с 2 сторон.

Задачей нашего исследования была оценка влияния нутритивной поддержки на непосредственное течение послеоперационного периода. С этой целью все больные были разделены на 2 группы: в одной пациенты



Рис. 2. Локализация опухолевого процесса в полости рта, N = 43

Fig. 2. Tumor localization in the oral cavity, N = 43



Рис. 3. Объем хирургических вмешательств на нижней челюсти при раке слизистой полости рта, N = 43

Fig. 3. Extent of mandibular surgical interventions for oral squamous cell carcinoma, N = 43



Рис. 4. Характеристика пластического материала при хирургических вмешательствах с одномоментной реконструкцией у больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, N = 43. БГМ – большая грудная мышца

Fig. 4. Characteristics of reconstruction material used in surgical interventions with single stage reconstruction in patients with oral squamous cell carcinoma, N = 43. PMM – pectoralis major muscle

получали нутритивную поддержку (1-я группа), другая была контрольной (2-я группа).

Пациенты 2-й группы в течение недели до операции дополнительно получали по 2 флакона в день «Нутридринк Компакт Протеин» методом сипинга, в послеоперационном периоде, находясь на зондовом питании, получали энтеральную смесь «Нутризон Эдванст Протизон» (или «Нутризон Эдванст Диазон НЕНР» при наличии у пациента диабета или гипергликемии) с повышенным содержанием белка из расчета 1,5 г белка и 25 ккал на 1 кг массы тела (рис. 5 и 6).

После восстановления акта глотания и удаления зонда пациенты вновь получали в качестве дополни-



Рис. 5. Нутридринк Компакт Протеин
Fig. 5. Nutridrink Compact Protein

Таблица 2. Распределение больных внутри групп исследования

Table 2. Patient distribution in the study

Критерий Criterion		Группа 1, n = 22 Group 1, n = 22	Группа 2, n = 21 Group 2, n = 21
Средний возраст, лет Mean age, years		52	54
Пол Sex	Мужчины Men	15	14
	Женщины Women	7	7
Распространенность опухоли Tumor stage	T2	4	5
	T3	11	11
	T4	7	5
Резекция нижней челюсти Mandibular resection	сегментарная segmental	16	14
	краевая marginal	3	3
Пластический материал Reconstruction material	Большая грудная мышца Pectoralis major muscle	14	13
	Малоберцовый аутографт Fibular autograft	3	2
	Носогубный лоскут Nasolabial flap	4	3

тельного питания «Нутридринк компакт протеин». В данную группу были включены 22 (51,2 %) пациента, а в группу контроля – 21 (48,8 %).

Больных рандомизировали в группы таким образом, чтобы не было статистически значимых различий по полу, возрасту, распространенности опухолевого процесса и способам реконструкции (наиболее значимые характеристики однородности групп приведены в табл. 2).



Рис. 6. Нутризон Эдванст Протизон
Fig. 6. Nutrison Advanced Protison

Результаты

При анализе результатов лечения обращало на себя внимание большее число местных и общих осложнений в контрольной группе. Среди пациентов, получавших нутритивную поддержку, в 7 (31,8 %) случаях отмечены местные осложнения, в то время как в контрольной группе их было 9 (42,3 %). При этом необходимо отметить, что тяжесть местных осложнений была также выше во 2-й группе больных. Такое грозное осложнение, как частичный и тотальный некрозы лоскута, отмечено только у пациентов контрольной группы соответственно в 3 (14,3 %) и 1 (4,8 %) случаях, а в группе нутритивной поддержки реализовались только 2 (9,1 %) краевых некроза. Более подробно структура местных осложнений приведена в табл. 3. Частота развития инфекционных осложнений была значительно ниже у пациентов, получавших дополнительное питание. Так, пневмония диагностирована у 1 (4,5 %) больного в группе нутритивной поддержки и у 3 (14,3 %) в контрольной группе. Единственный случай тяжелой анемии, потребовавший переливания крови, также зарегистрирован у пациентов, не получавших нутритивную поддержку.

Частота реализации послеоперационных осложнений влияет и на длительность пребывания больных в стационаре. Так, после хирургического лечения пациенты 1-й группы находились в условиях стационара в среднем 16,6 койко-дней (к/д), а контрольной — 21,5 к/д. При этом необходимо отметить, что при наличии ну-

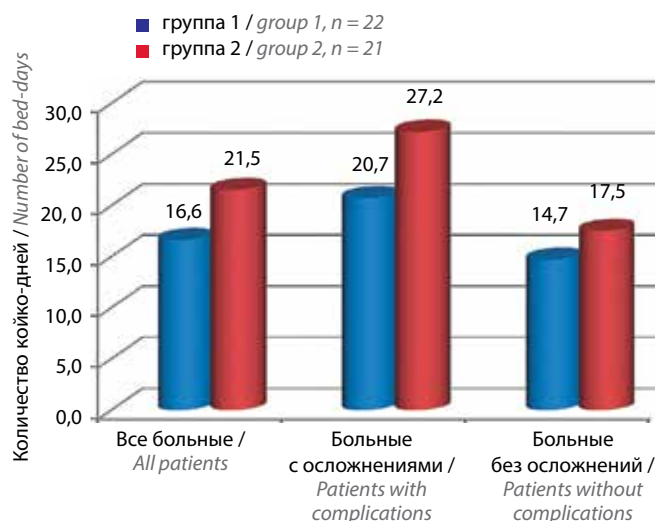


Рис. 7. Длительность пребывания в стационаре больных 1-й и 2-й групп
Fig. 7. Duration of inpatient stay for patients in the 1st and 2nd groups

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Таблица 3. Структура послеоперационных осложнений при хирургических вмешательствах с одномоментной реконструкцией у больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, n (%), N = 43

Table 3. Structure of postoperative complications after surgical interventions with single stage reconstruction in patients with oral squamous cell carcinoma, n (%), N = 43

Осложнения Complications			Группа 1, n = 22 Group 1, n = 22	Группа 2, n = 21 Group 2, n = 21
Местные Local	Расхождение швов Suture line disruption		2 (9,1)	2 (9,5)
	Свищ Fistula		3 (13,6)	3 (14,3)
	Некроз лоскута Flap necrosis	краевой marginal	2 (9,1)	—
		частичный partial	—	3 (14,3)
		тотальный total	—	1 (4,8)
Общие General	Пневмония Pneumonia		1 (4,5)	3 (14,3)
	Анемия Anemia		—	1 (4,8)

тритивной поддержки, даже при развитии местных и общих осложнений, длительность нахождения в стационаре сокращалась с 27,2 (в контрольной группе) до 20,7 к/д. А среди пациентов без осложнений средняя длительность пребывания в стационаре составила: в 1-й группе 14,7 к/д, во 2-й — 17,5 к/д, что свидетельствует об эффективности и необходимости нутритивной поддержки больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта (рис. 7).

Заключение

С учетом сказанного можно сделать вывод, что нутритивная поддержка с использованием высокобелковых продуктов («Нутридринк Компакт Протеин» и «Нутризон Эдванст Протизон») является неотъемлемой частью сопроводительной терапии при лечении больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Нутритивная поддержка позволяет добиться не только повышения качества жизни пациентов, но и снизить частоту послеоперационных осложнений, а это, в свою очередь, ведет к улучшению показателей общей выживаемости [7].

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

1. Осипова Н.А., Решетов И.В., Соколов В.В. и др. Энтеральная нутритивная поддержка в хирургии опухолей головы и шеи. Онкохирургия 2010;2(4):22–5. [Osipova N.A., Reshetov I.V., Sokolov V.V. et al. Enteral nutrition support in the surgery of head and neck tumors. Onkokhirurgiya Cancer Surgery 2010;2(4):22–5. (In Russ)].
2. Langius J.A., Doornaert P., Spreeuwenberg M.D. et al. Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. Radiother Oncol 2010;97(1):80–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.02.017. PMID: 20223540.
3. Matthews T.W., Lampe H.B., Dragoz K. Nutritional status in head and neck cancer patients. J Otolaryngol 1995;24(2):87–91. PMID: 7602677.
4. Unsal D., Montes B., Akmansu M. et al. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. Am J Clin Oncol 2006;29(2):183–8. DOI: 10.1097/01.coc.0000198745.94757.ee. PMID: 16601440.
5. van Bokhorst-de van der Schueren M.A., van Leeuwen P.A., Sauerwein H.P. et al. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. Head Neck 1997;19(5):419–25. PMID: 9243270.
6. de Luis D.A., Aller R., Izaola O. et al. Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. Eur J Clin Nutr 2002;56(11):1126–9. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601458. PMID: 12428179.
7. Доброхотова В.З. Анализ осложнений реконструктивных операций при злокачественных опухолях полости рта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. [Dobrohotova V.Z. Analysis of complications of reconstructive operations at malignant tumors of the mouth cavity. Dissert. PhD. Moscow, 2006. (In Russ.)].

Статья поступила: 29.08.17. Принята в печать: 18.09.17.

Article received: 29.08.17. Accepted for publication: 18.09.17.

Временная трахеостомия как этап комбинированного лечения больных раком слизистой оболочки полости рта. Количественная оценка степени функциональных нарушений при медико-социальной экспертизе у данного контингента больных

С.Б. Шахсуварян, О.Ю. Верташ

ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России; Россия, 127486 Москва, ул. Ивана Сусанина, 3

Контакты: Самвел Бугданович Шахсуварян niti13@mail.ru

В статье приведены этиологические факторы, способствующие развитию рака слизистой оболочки полости рта, представлена международная классификация TNM (Губа и полость рта). Определены критерии оценки функциональных нарушений, возникающих вследствие рака слизистой оболочки полости рта или в результате его лечения, по степени выраженности и соответствующая количественная оценка степени нарушений функций организма в процентах.

Ключевые слова: рак полости рта, временная трахеостомия, морфология, плоскоклеточный рак, медико-социальная экспертиза, количественная оценка степени функциональных нарушений

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-53-60

Temporary tracheostomy as a stage of combined treatment of patients with oral cancer. Quantitative estimation of functional disorders during medico-social expertise

S.B. Shakhshuvaryan, O. Yu. Vertash

Federal Bureau of Medico-Social Expertise, Ministry of Labour of Russia; 3 Ivan Susanin St., Moscow 127486, Russia

The article gives an overview of etiological factors promoting oral cancer development and describes its histological classification and international TNM classification (lip and oral cavity). We established the criteria for the evaluation of functional disorders induced by oral cancer or its treatment depending on the severity and developed a system for quantitative estimation of functional disorders in per cents.

Key words: oral cancer, temporary tracheostomy, morphology, squamous cell carcinoma, medico-social expertise, quantitative estimation of functional disorders

Рак слизистой оболочки полости рта — это злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов неороговевающего эпителия слизистой оболочки щек, неба, десен, дна ротовой полости и языка [1]. Патологические процессы слизистой оболочки полости рта в значительной мере обусловлены вредными привычками — курением, употреблением крепких спиртных напитков, а в некоторых случаях воздействием производственных факторов, например сажевой пыли. Определенное значение в развитии предопухолевых состояний имеет также и характер питания: сниженное содержание в пище витамина А или его недостаточное усвоение организмом приводят к нарушению процессов ороговения.

Среди этиологических факторов развития рака слизистой оболочки полости рта необходимо также выделить следующее: хроническую инфекцию в полости рта, хроническую травматизацию слизистой

оболочки полости рта (при наличии кариозных зубов, некачественных зубных протезов и т.д.) [2]. Несомненно, вредное воздействие оказывает и постоянное употребление горячей и/или острой пищи. Эти раздражители при плохой гигиене полости рта способствуют формированию предопухолевых поражений слизистой оболочки, которые предшествуют появлению рака у 20–70 % больных. Предопухолевые заболевания чаще возникают у мужчин в возрасте 40–45 лет и старше.

Распространенность злокачественных новообразований полости рта в Российской Федерации растет. Данный показатель в 2014 г. составил 25,3 на 100 тыс. населения (в 2013 г. он был равен 24,4). За последние годы в нашей стране существенно улучшилась оснащенность медицинских учреждений высокоэффективным диагностическим оборудованием, появились новые диагностические методики. Однако, несмотря на возросшие диагностические возможности, удельный вес больных, у которых заболе-

вание выявлено на ранних стадиях опухолевого процесса, и активно выявленных больных невелик, особенно при визуальных формах опухолей, в том числе при раке слизистой оболочки полости рта.

В 2014 г. в Российской Федерации на I–II стадии заболевания были диагностированы 36,1 % злокачественных новообразований (2013 г. — 36,4 %), на III стадии — 32,4 % (33,2 %), на IV стадии (с запущенным опухолевым процессом) — 29,6 % (28,4 %). Летальность больных со злокачественными новообразованиями полости рта в 2014 г. с момента установления диагноза (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) равнялась 34,8 % (2013 г. — 35,0 %) [3].

В 2015 г. стандартизированные показатели заболеваемости раком гортани в РФ среди мужчин составили 9,24 на 100 тыс. населения, среди женщин — 3,43, в этом году были зарегистрированы 6268 новых случаев рака слизистой оболочки полости рта [4].

Классификация TNM (губа и полость рта)

Степень распространенности эпителиальных злокачественных опухолей полости рта представлена в классификации TNM 2011 г. (7-е изд.) [5].

Правила классификации

Классификацию применяют к карциномам красной поверхности (красной каймы) губ и ротовой полости, в том числе к карциномам малых слюнных желез. Требуется гистологическое подтверждение новообразования. Для определения критериев T, N и M показано проведение физикального обследования и лучевые методы исследования.

Анатомические области и отделы

Губа

1. Наружная поверхность верхней губы (красная кайма).
2. Наружная поверхность нижней губы (красная кайма).
3. Комиссуры (спайки).

Полость рта

1. Слизистая оболочка полости рта:
 - (I) слизистая оболочка верхней и нижней губ,
 - (II) слизистая оболочка щеки,
 - (III) позадиомялярная область,
 - (IV) щечно-альвеолярная борозда: верхняя и нижняя (преддверие рта).
2. Верхняя альвеола и десна (верхняя десна).
3. Нижняя альвеола и десна (нижняя десна).
4. Твердое небо.
5. Язык:
 - (I) верхняя (дорсальная) поверхность и латеральные отделы спереди от желобовидных сосочков (передние 2/3),

(II) нижняя (вентральная) поверхность.

6. Дно полости рта.

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы шеи.

Клиническая классификация TNM

T — первичная опухоль:

- TX — первичная опухоль не может быть оценена;
- T0 — данные о первичной опухоли отсутствуют;
- Tis — карцинома *in situ*;
- T1 — опухоль не более 2 см в наибольшем измерении;
- T2 — опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении;
- T3 — опухоль более 4 см в наибольшем измерении;
- T4:
 - T4a — *губа*: опухоль прорастает в кортикальный слой кости, нижний альвеолярный нерв, дно ротовой полости или кожу (подбородка или носа); *полость рта*: опухоль прорастает в кортикальный слой кости, глубокие/наружные мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шиловидно-язычную), верхнечелюстную пазуху или кожу лица;
 - T4b — *губа и полость рта*: опухоль прорастает в жевательное пространство, крыловидную пластинку, основание черепа или внутреннюю сонную артерию.

Примечание. Первичная поверхностная эрозия кости/зубов в области лунки десны не является основанием для классификации опухоли как T4.

N — регионарные лимфатические узлы:

- NX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;
- N0 — метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют;
- N1 — метастаз не более 3 см в наибольшем измерении в 1 лимфатическом узле на стороне поражения;
- N2:
 - N2a — метастаз более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении в 1 лимфатическом узле на стороне поражения,
 - N2b — метастазы не более 6 см в наибольшем измерении в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения,
 - N2c — метастазы не более 6 см в наибольшем измерении в лимфатических узлах с 2 сторон или с противоположной стороны;
- N3 — метастаз более 6 см в наибольшем измерении в лимфатическом узле.

Примечание. Срединные лимфатические узлы рассматривают как узлы на стороне поражения.

M — отдаленные метастазы:

- M0 — отдаленные метастазы отсутствуют;
- M1 — есть отдаленные метастазы.

Патологоанатомическая классификация pTNM

Категории:

- pT и pN — соответствуют категориям T и N;
- pM — отдаленный метастаз подтвержден при гистологическом исследовании;
- pN0 — гистологическое исследование при частичной лимфодиссекции узлов шеи должно включать не менее 6 лимфатических узлов, при радикальной или модифицированной лимфодиссекции узлов шеи — не менее 10 лимфатических узлов.

Примечание. Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество узлов, то случай классифицируют как pN0.

Если для классификации pN в качестве критерия используют размер метастаза, то измеряют его, а не весь лимфатический узел.

Гистологическая классификация TNM

G — гистологическая степень злокачественности

- GX — степень дифференцировки не может быть определена;
- G1 — высокодифференцированная,
- G2 — умеренно-дифференцированная,
- G3 — низкодифференцированная,
- G4 — недифференцированная.

При определении рака слизистой оболочки полости рта по стадиям учитываются параметры TNM (табл. 1).

В 97 % случаев злокачественные опухоли слизистой оболочки полости рта представлены плоскоклеточным раком, реже аденокарциномой (из малых слюнных желез) и саркомами.

Таблица 1. Распределение рака слизистой оболочки полости рта по стадиям с учетом параметров TNM

Table 1. Staging of the oral cancer according to the TNM classification system

Стадия Stage	Категория TNM TNM category		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1		
II	T2		
III	T3		
	T1, T2, T3	N1	
IVA	T4	N0, N1	
	T1, T2, T3 T4a	N2	
IVB	Любая Т Any T	N3	
	T4b	Любая N Any N	
IVC	Любая Т Any T		M1

Разновидности плоскоклеточного рака:

а) веррукозная карцинома — микроскопически представлена большими пластами ороговевшего эпителия с булавовидными эндофитными эпителиальными выростами; довольно быстро разрушает окружающие ткани;

б) веретенноклеточная карцинома — опухолевые клетки веретенообразной формы; напоминают саркому, что может приводить к диагностическим ошибкам; очаги ороговения и митоза обнаруживаются редко; данный вид рака обладает более высокой степенью злокачественности по сравнению с предыдущим;

с) лимфоэпителиома (опухоль Шминке) — эпителиальный компонент представлен крупными светлыми клетками с ахроматичным пузырьковидным ядром с ядрышками; цитоплазматические отростки эпителиальных клеток, соприкасаясь друг с другом, образуют ретикулум, в петлях которого расположены лимфоидные элементы; характеризуется высокой степенью злокачественности; локализуется обычно в небных миндалинах, носоглотке и задней трети языка — областях, богатых лимфоидной тканью.

Интраэпителиальная карцинома (карцинома *in situ*) встречается редко и характеризуется проявлениями малигнизации всего эпителия и выраженного клеточного полиморфизма при сохранной базальной мембране.

Международная гистологическая классификация опухолей полости рта и ротоглотки (7-е издание)

I. Опухоли, исходящие из многослойного плоского эпителия

A. Доброкачественные:

1. Плоскоклеточная папиллома.

Б. Злокачественные:

1. Интраэпителиальная карцинома (карцинома *in situ*).
2. Плоскоклеточный рак.
3. Разновидности плоскоклеточного рака:
 - а) веррукозная карцинома,
 - б) веретенноклеточная карцинома,
 - с) лимфоэпителиома.

II. Опухоли, исходящие из железистого эпителия

III. Опухоли, исходящие из мягких тканей

A. Доброкачественные:

1. Фиброма.
2. Липома.
3. Лейомиома.
4. Рабдомиома.
5. Хондрома.
6. Остеохондрома.
7. Гемангиома:
 - а) капиллярная,
 - б) кавернозная.
8. Доброкачественная гемангиоперицитома.

9. Лимфангиома:

- a) капиллярная,
- b) кавернозная.

10. Нейрофиброма.

11. Неврилеммома (шваннома).

Б. Злокачественные:

1. Фибросаркома.
2. Липосаркома.
3. Лейомиосаркома.
4. Рабдомиосаркома.
5. Хондросаркома.
6. Злокачественная гемангиоэндотелиома (ангиосаркома).
7. Злокачественная гемангиоперицитомма.
8. Злокачественная лимфангиоэндотелиома (лимфангиосаркома).
9. Злокачественная шваннома.

IV. Опухоли, исходящие из меланогенной системы**А. Доброкачественные:**

1. Пигментный невус.
2. Непигментный невус.

Б. Злокачественные:

1. Злокачественная меланома.

V. Опухоли спорного или неясного гистогенеза**А. Доброкачественные:**

1. Миксома.
2. Зернистоклеточная опухоль (зернистоклеточная «миобластома»).
3. Врожденная «миобластома».

Б. Злокачественные:

1. Злокачественная зернистоклеточная опухоль.
2. Альвеолярная мягкотканная саркома.
3. Саркома Капоши.

VI. Неклассифицированные опухоли**VII. Опухолеподобные состояния**

1. Обычная бородавка.
2. Сосочковая гиперплазия.
3. Доброкачественное лимфоэпителиальное поражение.
4. Слизистая киста.
5. Фиброзное разрастание.
6. Врожденный фиброматоз.
7. Ксантогранулема.
8. Пиогенная гранулема.
9. Периферическая гигантоклеточная гранулема (гигантоклеточный эпуйд).
10. Травматическая неврома.
11. Нейрофиброматоз.

Клиническая картина рака слизистых оболочек полости рта зависит от локализации, формы роста и гистологического строения опухоли.

Начальный период в большинстве случаев проявляется безболезненными уплотнениями, трещинами, эрозиями, не поддающимися консервативному лечению. Прием пищи, особенно острой или раздражающей, вызывает неприятные ощущения в виде жжения, покалывания.

Развитой период характеризуется появлением многочисленных симптомов. Почти всех больных беспокоят боли разной интенсивности, которые имеют сначала локальный, а по мере развития опухолевого процесса приобретают иррадирующий характер, становятся крайне мучительными. Раздражение слизистой оболочки продуктами распада опухоли приводит к гиперсаливации. В зависимости от роста опухоли (внутри ткани или снаруж) выделяют соответственно 2 клинические формы, сопровождающиеся деструктивными или продуктивными изменениями: экзофитную (папиллярная и язвенная) и эндофитную (язвенно-инфильтративная и инфильтративная) [6]. Эндофитные опухоли распространяются диффузно и протекают более злокачественно. Рост экзофитных опухолей ограничен. Уточнение характера роста опухоли необходимо для определения тактики лечения.

Период запущенности начинается с разрушения опухоли окружающих тканей, встречается только при исключительно агрессивных злокачественных новообразованиях.

Комплексная диагностика

Рак слизистой оболочки полости рта относится к визуальным формам рака, однако, как отмечалось выше, запущенные (III–IV) стадии опухолевого процесса регистрируются у вновь выявленных больных более чем в половине случаев. Причинами запущенности являются не только поздняя обращаемость, но и отсутствие онкологической настороженности как у больного, так и у врачей общей лечебной сети.

Обследование пациентов с патологическими процессами в полости рта должно включать:

- тщательный осмотр полости рта и пальпацию патологического образования;
- соскоб или мазки с эрозированных или язвенных поверхностей для цитологического исследования;
- пункцию увеличенных лимфатических узлов;
- биопсию опухоли;
- рентгенологическое исследование нижней и верхней челюстей, включая ортопантомографию при локализации процесса в этих областях;
- ультразвуковое исследование области шеи;
- компьютерную томографию (по показаниям).

Трансоральная ультразвуковая томография у больных раком языка позволяет оценить такие важные характеристики первичной опухоли, как ее толщина и расстояние от края опухоли до средней линии языка, а следовательно — частоту регионарного метастазиро-

вания и прогноз, что определяет объем оперативного вмешательства [7].

Морфологическое исследование на современном этапе выявляет не только опухолевую принадлежность материала биопсии и гистологическое строение рака, но и признаки, характеризующие структуру плоскоклеточного рака: степень дифференцировки, клеточного и ядерного полиморфизма, митотической активности. Анализируют также форму роста опухоли в окружающих тканях, распространенность опухолевой инфильтрации в сосуды и степень выраженности лимфоцитарной реакции. Все эти данные необходимы для прогнозирования течения заболевания и выбора метода лечения.

Цитологическое исследование отпечатков и соскобов с первичной опухоли позволяет качественно и количественно оценить клеточный состав и имеет особенно важное значение в дифференциальной диагностике небольших по размеру опухолей и предопухолевых заболеваний.

С.Б. Шахсуварян [8], изучая результаты лечения больных раком слизистой оболочки полости рта, которые нуждались в наложении временной трахеостомы, провел ретроспективный анализ собственных наблюдений, которые с 1983 по 1986 г. получали лечение во Всесоюзном онкологическом научном центре (ныне ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Операции в полости рта сопровождаются значительным инфицированием раны. Стеноз дыхательных путей наступает, как правило, на уровне корня языка и в ротоглотке. Из общего числа ($n = 55$) наблюдаемых в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина больных половинная электрорезекция языка, тканей дна полости рта, резекция нижней челюсти, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи с одномоментной пластикой проведена 45 больным, надподъязычная фаринготомия и удаление опухоли корня языка — 9, криодеструкция опухоли языка — 1.

Временная трахеостомия осуществлялась в тех случаях, когда на основании изучения планируемого радикального оперативного вмешательства можно было заранее предположить возможность развития дыхательной недостаточности сразу же после окончания или в раннем послеоперационном периоде. Показанием для нее являлась и трудность интубации через верхние дыхательные пути. Временная трахеостомия перед основной операцией была выполнена под местной анестезией 6 больным из 55. После основной операции трахеостома наложена 49 больным. Временную трахеостомию осуществили у 10 пациентов во избежание нарушения проходимости верхних дыхательных путей из-за возможного отека мягких тканей подъязычной области после удаления опухоли корня языка. У 45 больных показанием к временной трахеостомии

было нарушение проходимости верхних дыхательных путей из-за возможного западения языка после резекций нижней челюсти и тканей дна полости рта. Правильность такого подхода к трахеостомии при расширенных операциях по поводу злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта подтверждается тем, что мы не наблюдали осложнений, связанных с расстройствами дыхания, ни у одного пациента.

Как показали исследования, наиболее часто для временной трахеостомии использовали вертикальный кожный разрез (55 больных). Этот разрез, как правило, хорошо сочетается с разрезами для доступа к основному очагу опухоли и не нарушает кровоснабжение кожных лоскутов на шее. Поперечный кожный разрез при временных трахеостомах, сторонниками которого являются И.И. Сендульский [9], М.И. Кузин [10] и др., у этой группы больных мы не применяли, чтобы не нарушать питания кожных лоскутов.

Верхняя трахеостомия была проведена 15 пациентам, средняя — 20, нижняя — также 20 (табл. 2).

Обращает внимание значительное число верхних трахеостомий (15 на 55 операций, т. е. 27,4 %). Это относилось преимущественно к 1-му этапу работы, когда наложению временных трахеостомий не уделялось столь пристального внимания. По мере накопления клинических данных было отмечено, что при верхней трахеостомии осложнения, в частности стенозы, возникают более часто.

Вскрытие трахеи проводилось, как правило, поперечным разрезом между полукольцами с иссечением переднего фрагмента одного из них. Этот этап операции мы осуществляли с целью предупреждения асфиксии при выпадении трахеостомической трубки.

После операций по поводу рака слизистой оболочки полости рта с пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом на питающей ножке трахеостомическую трубку фиксировали 2 лигатурами к коже передней поверхности щек во избежание нарушения микроциркуляции лоскута (см. рисунок).

Из поздних осложнений заслуживают внимания рубцовые стенозы. Это осложнение имело место у 2 больных (3,6 %). Они возникали при хондроперихондритах и неправильно подобранной трахеостомической трубке: длительное канюленосительство приводило к западанию передней стенки трахеи над трубкой и обуславливало возникновение хронического стеноза. В этих наблюдениях сужение обычно локализовалось в подскладочном отделе.

Как видно из представленных данных, из 55 больных у 36 (65,4 %) деканюляция осуществлялась в сроки до 1 мес (что можно считать оптимальным с учетом объема проводимых оперативных вмешательств на первичном очаге и зонах регионарного метастазирования), у 17 больных — от 1,5 мес и более. Длительный срок канюленосительства был связан не с заживлением трахео-

Таблица 2. Характер основной операции и виды временных трахеостомий

Table 2. Types of the main surgery and temporary tracheostomy

Характер операции Type of surgery	Число больных Number of patients			
	Всего Total	Вид трахеостомии Type of tracheostomy		
		верхняя upper	средняя middle	нижняя lower
Надподъязычная фаринготомия и удаление опухоли корня языка Suprahyoid pharyngotomy and the removal of the tongue base tumor	9	4	1	4
Криодеструкция опухоли языка Cryodestruction of the tongue tumor	1	—	—	1
Половинная электрорезекция языка, тканей дна полости рта; резекция нижней челюсти; фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи и одномоментная пластика Half electroresection of the tongue and oral floor tissues; mandible resection; fasciale-casing excision of the neck tissues with simultaneous plastic surgery	22	5	11	6
Резекция нижней челюсти, тканей дна полости рта; фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи и одномоментная пластика Resection of the mandible and oral floor tissues; fasciale-casing excision of the neck tissues with simultaneous plastic surgery	23	6	8	9
Итого, абс. (%) <i>Total, abs. (%)</i>	55 (100)	15 (27,4)	20 (36,3)	20 (36,3)



Фиксация трахеостомической трубки к коже шеи при расширенных операциях на полости рта

Fixation of the tracheostomy tube to the skin of the neck during extensive oral surgeries

стомы, а с нарушением акта глотания и возможностью возникновения аспирационной пневмонии. В свою очередь эти функциональные нарушения, как правило, наблюдались у больных с некрозами кожно-мышечных лоскутов и длительным заживлением основных ран.

Лечение рака слизистой оболочки полости рта

Лечение больных раком слизистой оболочки полости рта включает лечение первичного очага и регионарных метастазов. Лечебная тактика определяется распространенностью опухолевого процесса, но разрабатывается индивидуально для каждого больного. Индивидуальный подход заключается в необходимости учета ряда факторов, таких как стадия заболевания, морфологическая и клиническая степени злокачественности опухоли, возраст, соматическое состояние.

Для лечения первичного очага применяют лучевой, комбинированный, химиолучевой, комплексный, хирургический, криогенный методы, однако ввиду ограниченного формата публикации мы не останавливаемся на методах лечения, так как они детально изложены в различных руководствах, посвященных описанию опухолей головы и шеи [2, 11–13].

Медико-социальная экспертиза при раке слизистой оболочки полости рта

Экспертно-реабилитационная диагностика у данного контингента больных проводится с учетом как клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса, так и результатов проведенного лечения, наличия осложнений. Экспертное решение выносится на основании комплексной оценки состояния больного и степени выраженности выявленных у него функциональных нарушений.

Незначительные нарушения функций. Стадия T1–2N0M0 — поражение передних и средних отделов с возможностью излечения первичного очага применением сочетанного лучевого лечения; остаточная или нечувствительная к облучению опухоль с возможностью излечения выполнением хирургического вмешательства — широкое электроиссечение опухоли (для рака языка — половинная электрорезекция языка) или криогенного воздействия на остаточную опухоль. Больные с I и II стадиями рака подвижной части языка после излечения первичного очага остаются под динамическим наблюдением. Речевые нарушения отсутствуют. *Незначительные нарушения функций организма в этих случаях составляют 30 %.*

Умеренные нарушения функций. Стадия T3N0M0 — комбинированное лечение, включающее предоперационную лучевую терапию (35–40 Гр), после которой через 3–4 нед выполняется широкое иссечение первичного очага опухоли и зон регионарного метастазирования. Операция на первичном очаге предполагает удаление блока тканей, в который входит несколько анатомических областей, и требует использования различных методов с перемещением кожных и кожно-мышечных лоскутов для замещения образовавшихся дефектов. Наблюдаются нарушения языковых и речевых функций, ограничивающие способность к общению и трудовой деятельности. *Умеренные нарушения функций организма в этих случаях соответствуют 40–50 %.*

Стадия T3N1–2M0 — сомнительный прогноз после проведения комбинированного радикального лечения у больных при язвенно-инфильтративной форме роста опухоли и поражении регионарных лимфатических узлов: наблюдаются нарушения языковых и речевых функций, которые ограничивают способность к общению и трудовой деятельности. *Умеренные нарушения функций организма в этих случаях составляют 60 %.*

Выраженные нарушения функций. Стадия T3N2–3M0 — местно-распространенный рак слизистых оболочек полости рта, требующий индивидуального подхода к определению тактики лечения (современные лучевые методы воздействия, химиотерапия, комбинированные оперативные вмешательства с первичной кожно-мышечной пластикой), у радикально пролеченных больных или при необходимости длительного лечения (оростомы, назогастральный зонд, временная трахеостома и т.д.). Наблюдаются нарушения защитных, языковых, речевых функций, функций дыхания, глотания, голосообразования. *Выраженные нарушения функций организма в этих случаях составляют 70 %.*

Стадия T4N2–3M0 — состояние после лучевой терапии с последующей комбинированной операцией на первичном очаге и операцией Крайля на стороне поражения с нарушениями защитных, языковых, речевых функций, функций дыхания, глотания, голосообразования и/или рецидивом заболевания и необхо-

димостью длительного лечения. *Выраженные нарушения функций организма в этих случаях соответствуют 80 %.*

Значительно выраженные нарушения функций. Стадия T(любая)N(любая)M1 — прогрессирование основного заболевания, метастазы в отдаленные органы (легкие, кости, головной мозг и т.д.) или шейные лимфатические узлы с прорастанием в сосудисто-нервный пучок. *Значительно выраженные нарушения функций организма в этих случаях составляют 90 %.*

Наличие обширных дефектов полости рта, подбородочной области, значительно выраженная дыхательная недостаточность (последствия лечения или распада опухоли в области шеи), нарушение акта глотания, при необходимости использование назогастрального зонда и нуждаемость в постоянной посторонней помощи. *Значительно выраженные нарушения функций организма в этих случаях составляют 100 %.*

Заключение

Несмотря на успехи современной онкологии, проблема диагностики и лечения злокачественных новообразований по-прежнему остается актуальной. В лечении больных с опухолями головы и шеи широкое применение получили временные трахеостомии, которые выполняются с целью профилактики острой дыхательной недостаточности при различных опухолях головы и шеи в ходе основной операции либо после нее. Среди временных трахеостомий различают превентивные и экстренные. В связи с расширением показаний к операциям при раке слизистой оболочки полости рта, возрастанием числа комбинированных и расширенных операций необходимость в наложении временных трахеостом увеличивается.

Несмотря на длительное применение этой операции в клинической практике и кажущуюся несложность ее выполнения, как во время хирургического вмешательства, так и в постоперационном периоде трахеостомии сопровождаются значительным числом осложнений, особенно частыми среди них являются местные осложнения. Основными прогностическими факторами в настоящее время при определении лечебной тактики выступают распространенность первичной опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов.

Современная точная диагностика опухолей слизистой оболочки полости рта требует от практикующего врача не только знания особенностей предраковых заболеваний, но и умения провести дифференциальную диагностику между злокачественными и доброкачественными поражениями. Поэтому необходимо не просто сформировать онкологическую настороженность у врачей, но также воспитать научно обоснованную систему онкологического мышления.

Вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации онкологического больного настолько многообразны, что ответы на них не могут быть полностью исчерпаны.

вающими. Нередко неблагоприятный онкологический прогноз, сложность и малая изученность медицинской, социальной и профессиональной реабилитации не позволяют сделать эту проблему быстроразрешимой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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

1. Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А. и др. Рак слизистой оболочки полости рта. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2015. С. 27–37. [Alieva S.B., Alymov Yu.V., Kropotov M.A. et al. Cancer of the oral mucosa. Oncology. Clinical guidelines. Ed. by M.I. Davydov. Moscow: Publishing group of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2015. P. 27–37. (In Russ.)].
2. Гельфанд И.М., Романов И.С., Удинцов Д.Б. Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2016;(6):43–5. [Gelfand I.M., Romanov I.S., Udintsov D.B. Treatment strategy for localized cancer of the oral mucosa. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;(6):43–5. (In Russ.)].
3. Состояние онкологической помощи населению в России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. [Status of oncology aid to the population in 2014. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertzena – filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii, 2015. (In Russ.)].
4. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. С. 11, 15, 16. [State of oncological care in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI imeni P.A. Hertzena – filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii, 2017. P. 11, 15, 16. (In Russ.)].
5. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. ТНМ. Классификация злокачественных опухолей. Пер. с англ. и науч. ред. А.И. Шёголева, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. М.: Логосфера, 2011. Перевод изд. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. [Sobin L.H., Gospodarovich M.K., Wittekind K. TNM: classification of malignant tumors. Moscow: Logosfera, 2011. Translation of the publication TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. ISBN 978-5-98657-025-9. (In Russ.)].
6. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 1983. С. 145–6. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 1983. P. 145–6. (In Russ.)].
7. Алахвердиева Г.Ф., Синюкова Г.Т., Мудунов А.М. и др. Трансоральная ультразвуковая томография при раке языка и ее влияние на выбор тактики лечения. Приложение. Спецвыпуск: Материалы II Конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием «Открывая новые горизонты в лечении опухолей головы и шеи». Москва. Опухоли головы и шеи 2016;(6(1)):11. [Alakhverdieva G.F., Sinyukova G.T., Mudunov A.M. et al. Transoral ultrasound tomography in patients with tongue cancer and its impact on choosing a treatment strategy. Annex. Special issue: Proceedings of the 2nd International Congress of the Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors “Opening new horizons in the treatment of head and neck tumors”. Moscow. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;(6(1)):11. (In Russ.)].
8. Шахсуварян С.Б. Трахеостомия у больных с опухолями головы и шеи. СПб: Эскулап, 2004. [Shakhsuvaryan S.B. Tracheostomy in patients with head and neck tumors. Saint Petersburg: Eskulap, 2004. (In Russ.)].
9. Сендульский И.Я. Злокачественные опухоли гортани. В кн.: Злокачественные опухоли. Т. 3. Ч. 1. Под ред. Н.Н. Петрова, С.А. Холдина. Л.: Медгиз, 1962. [Sendulskiy I.Ya. Malignant tumors of the larynx. In: Malignant tumors. V. 3. P. 1. Ed. by N.N. Petrov, S.A. Kholdin. Leningrad: Medgiz, 1962. (In Russ.)].
10. Кузин М.И., Помелов В.С., Кузьмин Н.В. Об ошибках и опасностях при трахеостомии. Хирургия 1971;2:112–8. [Kuzin M.I., Pomelov V.S., Kuzmin N.V. Errors and risks in tracheostomy. Khirurgiya = Surgery 1971;2:112–8. (In Russ.)].
11. Любаев В.Л. Хирургический метод в лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1985. [Lyubaev V.L. Surgical technique for the treatment of locally advanced cancer of the oral mucosa and oropharynx. Summary. ... of thesis of doctor of medical sciences. Moscow, 1985. (In Russ.)].
12. Романов И.С., Яковлева Л.П. Вопросы лечения рака полости рта. Фарматека 2013;8:59–63. [Romanov I.S., Yakovleva L.P. Treatment of oral cancer. Farmateka 2013;8:59–63. (In Russ.)].
13. Травникова Ю.И., Озеренская И.М. Применение стафилококкового анатоксина после расширенных операций по поводу опухолей челюстно-лицевой области. Стоматология 1981;5:41–2. [Travnikova Yu.I., Ozerenskaya I.M. The use of staphylococcal toxoid after extensive surgeries in patients with tumors of the maxillofacial region. Stomatologiya = Dentistry 1981;5:41–2. (In Russ.)].

Статья поступила: 07.06.2017. **Принята в печать:** 17.07.2017.

Article received: 07.06.2017. **Accepted for publication:** 17.07.2017.

Особенности локального иммунитета у больных орофарингеальным раком

О.И. Кит¹, М.Н. Тилляшайхов², П.В. Светицкий¹, Е.Ю. Златник¹, Г.И. Закора¹, А.А. Ганиев², Г.П. Нистратов¹

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;

Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан, 100174 Ташкент, ул. Фаробия, 383

Контакты: Павел Викторович Светицкий svetitskiy.p@gmail.com

Введение. В Российской Федерации орофарингеальный рак по частоте заболеваемости среди опухолей головы и шеи занимает 2-е место. Больные, обратившиеся к онкологу с данной патологией, как правило, уже имеют распространенный опухолевый процесс в объеме III–IV стадии. Смертность таких больных в 1-й год после лечения колеблется от 30 до 40 %. Это обуславливает необходимость совершенствования способов диагностики и лечения данного заболевания с использованием хорошо зарекомендовавших себя клинических методов. Современные лабораторные методы, позволяющие до начала лечения и в процессе его проведения прогнозировать состояние больного, вошли в клиническую практику для успешной коррекции лечения. Немаловажная роль отводится оценке практического опыта смежных лечебных учреждений.

Цель исследования — выработать алгоритм современной диагностики и лечения больных с орофарингеальным раком, используя опыт лечебных учреждений, занимающихся данной патологией: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» (РНИОИ) Минздрава России и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) Минздрава Республики Узбекистан.

Материалы и методы. Объектом исследования были 40 больных орофарингеальным раком, получивших лечение в отделениях опухоли головы и шеи РНИОИ Минздрава России и РСНПМЦОиР Минздрава Узбекистана в период с 2007 по 2014 г.: 25 пациентов с III стадией (T1–3N0–1) заболевания, 7 с IV (T4N0–1) и 8 с распространенным рецидивом. До поступления в стационар на операцию все больные получили неоадьювантную лучевую терапию (40 Гр). Проводимые операции включали радикальное удаление первичного очага, а при наличии шейных метастазов — одномоментную шейную лимфодиссекцию в объеме IВ, IА–В, III и VА уровней. В процессе операций у больных брали образцы тканей опухоли и перитуморальной зоны. Их гомогенизировали и проводили определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов Iβ, 6, 8 и 10; рецепторного антагониста интерлейкина 1; интерферонов α и γ; фактора некроза опухоли α и секреторного иммуноглобулина А.

Результаты. Установлено, что в опухолевой ткани по сравнению с перитуморальной зоной статистически значимо более высокое содержание провоспалительных цитокинов в группе первичных больных без регионарных метастазов. У пациентов с регионарными метастазами наблюдались сходные различия. При рецидивах подобная разница отмечена только по уровню интерлейкина 6. Следует отметить, что при рецидивах в тканевых образцах перитуморальной зоны и опухоли утрачиваются различия по интерлейкинам Iβ, 6 и 8, выраженные в 2 других группах. Это говорит о приближении визуально немалигнизированной ткани к опухолевой по иммунологическим характеристикам и может косвенно свидетельствовать об утрате ею свойств, ограничивающих пролиферативный потенциал. В перитуморальной зоне обнаружены различия 2 показателей: уровни фактора некроза опухоли α и интерлейкина Iβ при рецидивах были выше, чем при первичных опухолях без регионарных метастазов. У больных без метастазов и с ними не было различий по тканевому удельному содержанию секреторного иммуноглобулина А между опухолью и перитуморальной областью, тогда как у больных с рецидивами наблюдались более высокие уровни в опухолевой ткани по сравнению с перитуморальной зоной. В тканевых образцах опухоли больных этой же группы количество секреторного иммуноглобулина А оказалось статистически достоверно выше, чем в группе с метастазами, в которой его уровень был минимальным среди всех исследуемых групп, что свидетельствует об угнетении его локального синтеза. В перитуморальных зонах данный показатель был во всех группах статистически одинаковым.

Выводы. 1. Клинические данные в сочетании с иммунологическими показателями следует использовать для дополнения объективной оценки статуса больных орофарингеальным раком. 2. Формирующийся высокий уровень провоспалительных цитокинов в ткани опухоли способствует прогрессии и диссеминации, что может быть следствием как их продукции опухолевыми клетками, так и локального воспалительного процесса; уровни цитокинов в ткани опухоли превышают их содержание в перитуморальной зоне. 3. Уровень секреторного иммуноглобулина А минимален в ткани метастазирующей опухоли и максимален в ткани рецидивной опухоли. При этом статистически значимых различий не отмечено.

Ключевые слова: орофарингеальный рак, опухоль, метастазы, рецидивы, иммунологический фактор, цитокины, перитуморальная зона, антигены

Features of local immunity in patients with oropharyngeal cancer

O.I. Keith¹, M.N. Tilliashaihov², P.V. Svetitsky¹, E.Yu. Zlatnik¹, G.I. Zakora¹,
A.A. Ganiev², G.P. Nistratov¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; 383 Farobiy St., Tashkent 100126, Republic of Uzbekistan

Background. Oropharyngeal cancer is the second most frequent cancer among patients with head and neck tumors in the Russian Federation. Patients usually seek medical assistance in the late stages of the disease (stages III–IV). The mortality rate in such patients during the first year after treatment varies from 30 % to 40 %. This makes it necessary to improve the methods of its diagnosis and treatment. Modern laboratory techniques allow predicting patient's condition before and during the course of treatment; they were implemented into clinical practice for successful treatment correction. An important role is given to assessing the practical experience of related medical institutions.

Objective: to develop an algorithm for the diagnosis and treatment of patients with oropharyngeal cancer using the experience of medical institutions dealing with these patients. We explored the experience of the Rostov Research Institute of Oncology and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Materials and methods. The study included 40 patients with oropharyngeal cancer who received treatment in the departments of head and neck tumors of the Rostov and Uzbek Oncology Institutes between 2007 and 2014. Twenty-five patients had stage III (T1–3N0–1) oropharyngeal cancer, seven patients were diagnosed with stage IV (T4N0–1) cancer, and eight patients had a widespread relapse. Before admission to the hospital for surgery, all patients received neoadjuvant radiation therapy (40 Gy). The surgeries included radical removal of the primary tumor; patients with cervical metastases underwent simultaneous cervical lymph node dissection (levels IB, IIA–B, III, and VA). Samples of tumor tissues and peritumoral tissues were collected during the surgery. They were homogenized and used for the assessment of the levels of pro- and antiinflammatory cytokines: interleukins (IL) 1 β , 6, 8, 10; IL-1 receptor antagonist; interferons (IF) α , and γ ; tumor necrosis factor (TNF) α , and secretory immunoglobulin A.

Results. Among newly diagnosed patients without regional metastases, the level of proinflammatory cytokines was significantly higher in the tumor tissue compared the peritumoral tissue. Patients with regional metastases had similar differences. In patients with relapses, such difference was observed only for interleukin-6. It should be mentioned that patients with relapses (unlike the participants from the two remaining groups) usually have no difference in the levels of IL-1 β , IL-6, and IL-8 between tumor and peritumoral tissues. This may indicate the transformation of visually non-malignant tissue into the malignant one in terms of its immunological characteristics, which is likely to reflect the loss of ability to limit the proliferative potential. In the peritumoral tissue, the levels of tumor necrosis factor α and interleukin 1 β were higher in patients with relapses than in newly diagnosed patients without regional metastases. No difference in the level of secretory immunoglobulin A between the tumor and peritumoral tissue was observed among patients with or without metastases, whereas patients with relapses were found to have higher levels of secretory immunoglobulin A in the tumor tissue compared to the peritumoral tissue. In these patients, the level of secretory immunoglobulin A in the tumor tissue was significantly higher than that in patients with metastases who demonstrated its minimal concentrations, which probably indicates the inhibition of its local synthesis. In the peritumoral tissue, this parameter did not vary across the groups.

Conclusions. 1. Both clinical data and immunological parameters should be evaluated to supplement the objective assessment of the status of patients with oropharyngeal cancer. 2. The increasing level of pro-inflammatory cytokines in the tumor tissue promotes its progression and dissemination, which may be caused either by their production by tumor cells or by the local inflammatory process; the levels of cytokines in the tumor tissue exceed their levels in the peritumoral tissue. 3. The level of secretory immunoglobulin A is minimal in the tissue of the metastatic tumor and maximal in the tissue of the recurrent tumor. However, the differences failed to reach statistical significance.

Key words: oropharyngeal cancer, tumor, metastases, relapses, immunological factor, cytokines, peritumoral zone, antigens

Введение

Рак органов полости рта и ротоглотки в клинической практике рассматривается как единая онкопатология, трактуемая как орофарингеальный рак (ОФР). Данная патология по частоте заболеваемости среди опухолей головы и шеи в Российской Федерации занимает 2-е место [1]. Заболеваемость ОФР в Российской Федерации неодинакова: в промышленных районах, к которым относится Ростовская область, она высока, что ввело область в первую десятку регионов с высокой заболеваемостью данной патологией.

Больные, обратившиеся к онкологу по поводу ОФР, как правило, уже имеют распространенный (в объеме

III–IV степени) опухолевый процесс [2]. Смертность таких больных в 1-й год после лечения колеблется от 30 до 40 % [3]. Это обуславливает необходимость выяснения первопричин возникновения данной патологии, совершенствования методов ее диагностики и лечения с использованием хорошо зарекомендовавших себя клинических методов [4]. В то же время современные лабораторные методы, позволяющие до начала лечения и в процессе его проведения прогнозировать состояние больного, применяются в практике в целях успешной коррекции лечения. Немаловажная роль отводится оценке практического опыта смежных онкологических центров, занимающихся данными проблемами. Так,

в Республике Узбекистан наиболее высокая заболеваемость ОФР также выявляется на территориях с промышленно-развитым производством: в г. Ташкенте и Бухарско-Навоийском регионе [5].

Все это послужило основанием к совместному изучению опыта лечения ОФР в 2 онкологических учреждениях: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» (РНИОИ) Минздрава России и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) Минздрава Республики Узбекистан.

Цель исследования — провести сравнительную оценку некоторых факторов локального иммунитета в тканевых образцах опухоли и перитуморальной зоны у больных ОФР с различной распространенностью процесса.

Задачи: 1) оценить возможности использования иммунологических методов у больных ОФР; 2) определить уровни цитокинов в ткани опухоли и перитуморальной зоне у больных с распространенным ОФР без метастазов, с метастазами и при рецидивах; 3) оценить различия в содержании секреторного иммуноглобулина А в тканях опухоли и перитуморальной зоне данной категории больных.

Материалы и методы

Объектом исследования были 40 больных ОФР (32 мужчины, 8 женщин) в возрасте от 40 до 74 лет, получивших лечение в отделениях опухоли головы и шеи РНИОИ Минздрава России и в Ташкентском област-

ном филиале РСНПМЦОиР Минздрава Узбекистана в период с 2007 по 2014 г. [6, 7]. С III стадией (T1–3N0–1) было 25 пациентов, с IV ст. (T4N0–1) — 7, с распространенным рецидивом — 8. До поступления в стационар на операцию все больные получили неoadъювантную лучевую терапию (40 Гр). Проводимые операции (38 из них в РНИОИ Минздрава России, а 12 — в Ташкентском областном филиале РСНПМЦОиР Минздрава Узбекистана) включали радикальное удаление первичного очага, а при наличии шейных метастазов — одномоментную шейную лимфодиссекцию в объеме IВ, IIА–В, III и VА уровней. Мы не будем останавливаться на детализации проводимых операций и результатах лечения, так как они будут представлены в следующих публикациях, а остановимся на теме представленной статьи — некоторых иммунологических факторах у больных ОФР.

В процессе операций у больных брали образцы тканей опухоли и перитуморальной зоны. Их гомогенизировали и проводили определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL) 1β, IL-6, IL-8, IL-10; рецепторного антагониста интерлейкина IL-1 (IL-1RA), интерферона (IFN) α и γ; фактора некроза опухоли α (TNF-α) и секреторного иммуноглобулина А (SIgA) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с тест-системами производства «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск).

Из характеристики удельных (в пересчет на 1 г белка) уровней цитокинов в тканях опухоли и перитуморальной зоны (табл. 1) видно, что в опухолевой ткани по сравнению с перитуморальной зоной отмече-

Таблица 1. Удельное содержание цитокинов в тканях опухоли и перитуморальной зоны больных орофарингеальным раком, пг/г белка

Table 1. Relative levels of cytokines in the tumor tissue and peritumoral tissue in patients with oropharyngeal cancer, pg/g of protein

Цитокин Cytokine	Опухоль Tumor tissue	Перитуморальная зона Peritumoral tissue	Опухоль Tumor tissue	Перитуморальная зона Peritumoral tissue	Опухоль Tumor tissue	Перитуморальная зона Peritumoral tissue
	без регионарных метастазов without regional metastases		с регионарными метастазами with regional metastases		с рецидивами with relapses	
TNF-α	2,32 ± 2,16	1,47 ± 0,24***	2,83 ± 0,91	3,10 ± 0,96	2,82 ± 0,78	2,320 ± 0,357*.*
IL-8	16,3 ± 3,5*	5,50 ± 2,33	26,7 ± 7,2*	7,30 ± 2,78	17,0 ± 7,4	12,7 ± 7,2
IL-6	7,1 ± 3,2*	0,71 ± 0,158	5,90 ± 22,03*	1,23 ± 0,49	13,0 ± 7,33	1,40 ± 0,56
IL-10	2,50 ± 0,33	2,42 ± 0,33	2,92 ± 1,10	3,64 ± 1,69	1,23 ± 0,40	1,84 ± 0,50
IL-1β	14,4 ± 3,8*	4,70 ± 0,71***	19,0 ± 4,2*	6,7 ± 2,1	17,5 ± 8,2	26,5 ± 10,7**
IFN-α	0,576 ± 0,100	0,548 ± 0,090	0,442 ± 0,110	0,47 ± 0,08	—	—
IFN-γ	1,3 ± 0,2	1,576 ± 0,190	1,26 ± 0,17	2,35 ± 0,76	—	—

Примечание. В табл. 1 и 2: *статистически достоверные отличия от показателей перитуморальной зоны; **статистически достоверные отличия от группы больных без метастазов; ***статистически достоверные отличия от группы больных с рецидивами ($p < 0,05$).

Note. Here and in the Table 2: *statistically significant difference compared to peritumoral tissue; **statistically significant difference compared to patients without metastases; ***statistically significant difference compared to patients with relapses ($p < 0.05$).

но статистически значимо более высокое содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-8 в группе первичных больных без регионарных метастазов, у больных с регионарными метастазами наблюдались сходные различия. При рецидивах подобная разница отмечена только по уровню IL-6, однако она была статистически недостоверна вследствие незначительного числа наблюдений и высокой индивидуальной вариабельности показателей. Тканевые уровни интерферонов IL-2 и IL-10 в опухоли и перитуморальной зоне были невысоки и не имели статистически достоверных различий. Следует отметить, что при рецидивах в тканевых образцах перитуморальной зоны и опухоли утрачиваются различия по IL-1 β , IL-6 и IL-8, выраженные в 2 других группах. Это говорит о приближении визуально немалигнизированной ткани к опухоли по иммунологическим характеристикам и может косвенно свидетельствовать об утрате ею свойств, ограничивающих пролиферативный потенциал.

В перитуморальной зоне обнаружены различия двух показателей: уровни TNF- α и IL-1 β при рецидивах были выше, чем при первичных опухолях без регионарных метастазов.

По содержанию SIgA в исследуемых тканях (табл. 2) видно, что у больных без метастазов и с ними не было различий по тканевому удельному содержанию SIgA между опухолью и перитуморальной областью, тогда как у больных с рецидивами наблюдались более высокие уровни в ткани опухоли по сравнению с перитуморальной зоной. В тканевых образцах опухоли больных этой же группы количество SIgA оказалось статисти-

чески достоверно выше, чем в группе с метастазами, в которой его уровень был минимальным среди всех исследуемых групп, что свидетельствует об угнетении его локального синтеза. В перитуморальных зонах данный показатель был во всех группах статистически одинаковым.

Обсуждение

Изучение факторов локального иммунитета у больных с распространенным ОФР выявило неоднозначные показатели в зависимости от наличия или отсутствия регионарных метастазов или рецидива. В ткани опухоли установлена гиперпродукция цитокинов, преимущественно провоспалительных: IL-1 β , IL-6 и IL-8. При этом не выявлена зависимость их уровня от формирования регионарных метастазов. Наблюдаемый высокий уровень TNF- α и IL- β в перитуморальных зонах рецидивных опухолей, по сравнению с перитуморальными зонами у больных без метастазов и с ними, свидетельствует о приближении их по цитокиновым характеристикам к опухолевой ткани рецидивной опухоли. Оба цитокина, по данным литературы, могут проявлять как анти-, так и проонкогенные свойства за счет ангиогенной активности и, по всей вероятности, при высоком содержании могут стимулировать развитие рецидива [8, 9].

Снижение содержания SIgA в ткани опухоли при ее метастатическом распространении, по сравнению с перитуморальной зоной, рецидивными и неметастазирующими опухолями, говорит об угнетении В-клеточного звена локального иммунитета и о возможных функциональных нарушениях в предшествующих ему звеньях иммунной системы (макрофагальном и Т-клеточном).

Выводы

1. Клинические данные в сочетании с иммунологическими показателями следует использовать для дополнения объективной оценки статуса больных орорфарингеальным раком.

2. Формирующийся высокий уровень провоспалительных цитокинов в ткани опухоли способствует прогрессии и диссеминации, что может являться следствием как их продукции опухолевыми клетками, так и локального воспалительного процесса; уровни цитокинов в ткани опухоли превышают их содержание в перитуморальной зоне.

3. Уровень SIgA минимален в ткани метастазирующей опухоли и максимален в ткани рецидивной опухоли. При этом статистически значимых различий не отмечено.

Таблица 2. Удельное содержание секреторного иммуноглобулина в тканях опухоли и перитуморальной группах больных, мг/мл/г белка

Table 2. Relative levels of the secretory immunoglobulin in the tumor tissue and peritumoral tissue in patients studied, mg/mL/g of protein

Образцы тканей Tissue samples	Группы больных Groups of patients		
	без регионарных метастазов without regional metastases	с регионарными метастазами with regional metastases	с рецидивами with relapses
Опухоль Tumor tissue	0,274 $\pm$ 0,09	0,05 $\pm$ 0,01**,**	0,47 $\pm$ 0,08*,**
Перитуморальная зона Peritumoral tissue	0,293 $\pm$ 0,15	0,142 $\pm$ 0,08	0,08 $\pm$ 0,02

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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

1. Пачес А.И. Рак слизистой оболочки полости рта. В кн.: Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. С. 142–155. [Paches A.I. Cancer of the oral mucosa. In: Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 2000. P. 142–155. (In Russ.)].
2. Кит О.И., Дурицкий М.А., Шелякина Т.В., Енгибарян М.А. Особенности выявления онкологических заболеваний органов головы и шеи в условиях онкологического учреждения общелечебной сети. Современные проблемы науки и образования 2015;4. URL: <https://science.education.ru/ru/article/view?id=20931>. [Kit O.I., Duritskiy M.A., Shelyakina T.V., Engibaryan M.A. Diagnosis of head and neck tumors in a cancer center of the general health service. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2015;4. URL: <https://science.education.ru/ru/article/view?id=20931>. (In Russ.)].
3. Гинзбург Г.А., Гинзбург А.Г., Бузов Д.А., Герасимова Л.Д. Рак слизистой оболочки полости рта — две стороны одной проблемы. Сибирский онкологический журнал 2010;3(39):61–2. [Ginzburg G.A., Ginzburg A.G., Buzov D.A., Gerasimova L.D. Cancer of the oral mucosa: two sides of the same coin. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2010;3(39):61–2. (In Russ.)].
4. Светицкий П.В. К вопросу о раке полости рта. В кн.: Опухоли головы и шеи 2012;4:59–62. DOI:10.17650/2222-1468-2012-0-4-59-62. [Svetitskiy P.V. On oral cancer. Head and neck tumors (HNT) 2012;(4):59–62. (In Russ.) DOI:10.17650/2222-1468-2012-0-4-59-62].
5. Юсупов Б.Ю. Злокачественные опухоли головы и шеи среди разных этнических групп в республике Узбекистан. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, 2007. [Yusupov B.Yu. Malignant tumors of the head and neck among different ethnic groups in the Republic of Uzbekistan. Summary of thesis ... of doctor of medical science. Tashkent, 2007. (In Russ.)].
6. Ганиев А.А. Аутоплазмохимиотерапия в комплексном лечении местно-распространенного рака языка и дна полости рта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, Ростов-на-Дону, 2011. [Ganiev A.A. Autoplasma chemotherapy in the complex treatment of locally advanced cancer of the tongue and oral floor. Summary of thesis ... candidate of medical science. Rostov-on-Don, 2011. (In Russ.)].
7. Нистратов Г.П. Некоторые клинико-биологические особенности рака языка и дна полости рта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2015. [Nistratov G.P. Some clinical and biological features of the tongue and oral cancer. Summary of thesis ... candidate of medical science. Rostov-on-Don, 2015. (In Russ.)].
8. Кит О.И., Златник Е.Ю., Никипелова Е.А. и др. Сравнительная характеристика содержания цитокинов в тканях аденоматозных полипов и рака толстой кишки. Цитокины и воспаление 2012;11(3):100–4. [Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Nikipelova E.A. et al. Comparative analysis of the cytokines levels in the tissues of adenomatous polyps and colon cancer. Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation 2012;11(3):100–4. (In Russ.)].
9. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова Думка, 2005. [Berezhnaya N.M., Chekhun V.F. Immunologic features of malignant growth. Kiev: Naukova Dumka, 2005. (In Russ.)].

Статья поступила: 06.06.2017. Принята в печать: 30.07.2017.

Article received: 06.06.2017. Accepted for publication: 30.07.2017.

Возможности терапии плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от молекулярных особенностей опухоли (обзор литературы)

А.И. Стукань¹, Р.А. Мурашко², В.Н. Бодня¹, О.Ю. Чухрай², Е.В. Дулина²

¹Кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350029 Краснодар, ул. Российская, 140;

²ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) неизменно занимает 6-е место в мире в структуре смертности от злокачественных заболеваний, несмотря на достигнутый прогресс в химио- и лучевой терапии и хирургии. Разделение ПРГШ на 2 большие группы с различными показателями выживаемости — это значимое достижение последних десятилетий в исследовании канцерогенеза и лечении рака головы и шеи. Предположительно, в 45–90 % случаев орофарингеальная плоскоклеточная карцинома ассоциирована с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Исходя из данных недавно проведенного полногеномного секвенирования образцов опухоли ПРГШ установлены новые принципы в лечении этого тяжелого заболевания, которые помогут расширить возможности и улучшить результаты традиционных методов терапии. В исследовании установлено, что инактивирующие мутации гена p53 являются триггерным генетическим дефектом, запускающим процесс канцерогенеза. Основная часть опухолей имеет мутации, ведущие к потере функции гена-супрессора p53. Данные секвенирования разграничивают ВПЧ-позитивные и ВПЧ-негативные группы опухолей с абсолютно различным профилем мутаций. При внедрении новых подходов к лечению необходимо учитывать наличие внутриопухолевой гетерогенности. В статье представлен обзор публикаций с 1989 по 2014 г.

В обзоре кратко изложены молекулярные пути канцерогенеза при ПРГШ с учетом генетических и биохимических особенностей и акцентом на значимые научные разработки, а также указаны достижения полногеномного секвенирования при ПРГШ и недавние исследования в области новых терапевтических подходов. Процесс канцерогенеза при ПРГШ зачастую инициируется супрессорами опухолевого роста. При этом разработка таргетных препаратов весьма затруднительна. Таргетная терапия путей супрессии опухолевого роста — это значительно более сложная задача, нежели ингибирование онкогенных сигналов, поскольку требуется реактивация генов-супрессоров опухолевого роста или их функций в отличие от обычного химического и биологического блокирования. Плохие показатели выживаемости при ПРГШ ввиду небольшого размера рецидивной опухоли, скрытого роста и прогрессии, локализации в различных анатомических областях выявляют необходимость в разработке новых подходов к лечению этого грозного заболевания.

Цель исследования — проанализировать молекулярные особенности опухолей головы и шеи и выявить возможности для персонализированного подхода к лечению данной категории пациентов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, полногеномное секвенирование, вирус папилломы человека 16-го типа, мутации супрессоров опухолевого роста, таргетная терапия, пути дифференцировки ПРГШ

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-66-73

Treatment of head and neck squamous cell carcinoma according on the specific molecular features of the tumor (a literature review)

A.I. Stukan', R.A. Murashko², V.N. Bodnya¹, O. Yu. Chukhray², E.V. Dulina²

¹Department of Oncology with a course of Thoracic Surgery, Faculty of Postgraduate Education, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 140 Rossiyskaya St., Krasnodar, 350029, Russia;

²Regional Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar, 350040, Russia

Despite the achieved progress in radiotherapy, chemotherapy, and surgery, head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) still remains the sixth most common cause of death from cancer worldwide. The division of HNSCC into 2 large groups with different survival rates is a significant achievement made during the last decades in cancer research and treatment of head and neck cancer. In 45 % – 90 % of cases, oropharyngeal squamous cell carcinoma is presumably associated with human papillomavirus (HPV). A recent whole-exome sequencing study on HNSCC helped to develop new principles of treatment that will allow to increase the effectiveness of conventional therapy. The study demonstrated that inactivating mutations in the p53 gene trigger carcinogenesis. The majority of tumors have such mutations that inactivate the p53 tumor suppressor gene. According to the results of sequencing, HPV-positive and HPV-negative tumors have completely

different mutation profiles. Intratumoral heterogeneity should be taken into account when implementing new treatment approaches. We present an overview of studies published between 1989 and 2014.

Current review briefly describes molecular mechanisms of carcinogenesis in HNSCC in the light of genetic and biochemical features of the tumor, paying particular attention to the most significant scientific achievements in this field. Moreover, we outline the advancements of whole-exome sequencing in HNSCC and give an overview of recent studies devoted to new therapeutic approaches. The process of carcinogenesis in HNSCC is often initiated by tumor suppressors. In this case, the development of target-based drugs is problematic. Target therapy focused on the ways of tumor growth suppression is a much more serious challenge than inhibition of oncogenic signals, because it requires reactivation of tumor suppressors and restoration of their functions, which is more difficult than conventional chemical and biological blockage. Poor survival of patients with HNSCC, which is usually associated with a small size of recurrent tumors, their latent growth, and localization in various anatomical areas, shows that there is an urgent need for developing new therapeutic approaches for the disease.

The study was aimed to analyze specific molecular features of head and neck tumors and to explore the opportunities of providing personalized care for these patients.

Key words: head and neck squamous cell carcinoma, whole-exome sequencing, human papillomavirus type 16, mutations in tumor suppressors, target therapy, ways of HNSCC differentiation

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) неизменно занимает 6-е место в мире в структуре смертности от злокачественных заболеваний, несмотря на достижения современной онкологии. Ежегодно этот диагноз устанавливается 600 тыс. пациентов [1, 2]. ПРГШ возникает из слизистого эпителия ротовой полости, ротоглотки, гортани, гортаноглотки [3]. Выбор тактики лечения зачастую основан на локализации опухоли, стадии по классификации TNM и возможных побочных эффектах лечения. Ранние стадии ПРГШ подлежат хирургическому лечению в случае операбельности либо облучению по радикальной программе. При распространенных формах применяется комплексный подход с привлечением хирурга, радиолога и/или химиотерапевта [4].

ПРГШ может быть разделен на 2 группы — рак, ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ): ВПЧ-положительный, и ВПЧ-отрицательный рак [5]. ВПЧ-отрицательные опухоли возникают при воздействии химических канцерогенов. Патогенез ВПЧ-положительного ПРГШ связан с воздействием вирусных белков ВПЧ E6 и E7. На сегодняшний день наблюдается неуклонный рост заболеваемости ВПЧ-положительным ПРГШ. Вероятно, в будущем вакцины против ВПЧ повлияют на распространенность ВПЧ-положительного ПРГШ.

Предположительно, в 45–90 % случаев орофарингеальная плоскоклеточная карцинома является ВПЧ-положительной, при этом в 90 % случаев присутствует ВПЧ 16-го типа [6, 7]. Разделение ПРГШ на 2 большие группы с различными показателями выживаемости стало значимым достижением последних десятилетий в исследовании канцерогенеза и лечении рака головы и шеи.

Вероятно, снижение влияния побочных эффектов лечения на показатели смертности и тенденция к улучшению показателей выживаемости при ПРГШ связаны с увеличением заболеваемости ВПЧ-положительным

ПРГШ, но не с достижениями в области клинической медицины. Неудачи в лечении ПРГШ объясняются развитием резистентности опухолевых клеток к неоадьювантной или адьювантной химиолучевой терапии и нерадикальностью оперативного лечения.

Все больше исследований проводится с целью выявления молекулярных путей канцерогенеза при плоскоклеточном раке головы и шеи (ПРГШ). Серьезный интерес вызывают результаты полногеномного секвенирования этих опухолей. Обсуждаются новые модели терапии ПРГШ с учетом генетических и биохимических особенностей и акцентом на значимые научные разработки.

Инициация канцерогенеза при плоскоклеточном раке головы и шеи

Наиболее значимым супрессором опухолевого роста является ген *p53*, выраженные повреждения которого наблюдаются во многих опухолях человека [8]. В 2/3 случаев встречаются мутации в 5–8-х экзонах гена [9, 10]. Мутации *p53* приводят к нарушению регуляции клеточного цикла и мониторинга генетической стабильности. Это ведет к неконтролируемой пролиферации, нарушению апоптоза и репарации ДНК. Вирусный онкоген *E6* приводит к разрушению гена *p53*. Клинически функциональные нарушения *p53* вызывают резистентность к облучению и платиновой химиотерапевтической комбинации [11].

Регуляция клеточного цикла при ВПЧ-положительном ПРГШ нарушается вследствие множественных изменений в проверочных точках клеточного цикла. Полногеномное секвенирование подтвердило этот факт на клеточных культурах и моделях *in vitro*. Для ПРГШ характерны мутации гена *p53* с потерей функции. В исследовании установлено, что из 74 образцов опухоли в 63 % случаев выявлены мутации и делеции в гене *p53* [12]. При генетическом анализе 279 образцов опухоли ПРГШ (The Cancer Genome Atlas) мутации *p53* выявлены в 84 % случаев ВПЧ-отрицательных опухолей. Только

3 % (1 из 36) ВПЧ-позитивных опухолей имели мутации *p53*. Также инактивирующие мутации регулятора клеточного цикла *CDKN2A* обнаружены в 58 % случаев ВПЧ-негативных опухолей [13]. В итоге полноэкзомное секвенирование продемонстрировало частую потерю функции *p53* и инактивацию *CDKN2A* при ПРГШ, ассоциированном с курением и употреблением алкоголя. Можно предположить, что необходим поиск путей реактивации или замены регуляторов клеточного цикла. Новые возможности в этом случае открывают аденовирусная генная терапия, вызывающая химическую активацию мутированных генов, и использование антагонистов эндогенных ингибиторов *p53*. Доклинические и клинические испытания демонстрируют различные результаты [14]. Эти стратегии лимитированы в таргетировании генов-супрессоров опухолевого роста из-за проблем с фармакокинетикой терапевтического агента, специфичностью в отношении мишени и негативного общественного мнения относительно метода генной терапии.

Повреждение путей дифференцировки вследствие утраты функции сигнального каскада *TGFβR/SMAD* может привести к трансформации эпителия слизистой дыхательного тракта в плоскоклеточную карциному. Это происходит в результате нарушения функции супрессоров опухолевого роста. Обнаружены мутации, приводящие к потере функции генов *TGFβR2*, *SMAD2* и *SMAD4* [15]. Имеются данные по изучению патогенеза плоскоклеточного рака кожи, где предполагается двойная роль *TGFβ* в канцерогенезе. Изначально *TGFβ* выступает как опухолевый супрессор, препятствуя трансформации эпителия в плоскоклеточную карциному. Затем он запускает эпителиально-мезенхимальный переход и приводит к метастазированию опухоли [16]. Данные исследований на животных подтверждают эту сигнальную дихотомию.

При проведении полноэкзомного секвенирования сопоставление мутаций в подгруппах по анатомическим областям выявило уникальные мутации в *TGFβR2* при опухолях ротовой полости [13]. Ингибиторы *TGFβ* на сегодняшний момент проходят фазу клинических испытаний в лечении немелкоклеточного рака легких, колоректального рака и рака простаты [17]. Ингибирование этого пути дифференцировки при ПРГШ может служить перспективным терапевтическим направлением.

Данные секвенирования также указывают на мутации, приводящие к потере функции в дополнительном пути дифференцировки ПРГШ, определяя новые значимые мишени для таргетной терапии. Мутации, вызывающие потерю функции *NOTCH1*, к примеру, обнаружены в 11–19 % опухолей. В 11–14 % случаев опухоли имели мутации *NOTCH2* или *NOTCH3*. Что примечательно, эти же опухоли имели мутации в генах, ассоциированных с дифференцировкой, —

IRF6 и *TP63*. Дополнительные мутации идентифицированы в менее изученных генах *SYNE1* и *SYNE2*, которые контролируют ядерную полярность, и в *RIMS2* и *PCLO*, которые регулируют чувствительность к кальцию на заключительных этапах дифференцировки плоскоклеточного эпителия. Таким образом, нарушение программ, запускающих клеточную дифференцировку, представляется значимым звеном в канцерогенезе ПРГШ. К тому же ингибирование активации *NOTCH* ассоциировано с повышенным риском плоскоклеточного рака кожи [18]. Эти данные говорят о том, что пути дифференцировки могут быть главным субстратом канцерогенеза.

Идентифицированы другие пути супрессии опухолевого роста — мутации гена *FAT1*, чья роль хорошо описана в аберрантном сигнальном пути *Wnt*. Ген мутирован в 12–23 % случаев [12,13]. Предыдущие исследования показали, что *FAT1* кодирует кадгерин-связанный белок, который подавляет ядерную локализацию β -катенина и таким образом ингибирует пролиферацию [19]. В дополнение к этому *FAT1*, возможно, регулирует клеточную миграцию и инвазивность [20]. Таким образом, при мутации *FAT1* могут происходить множественные события, приводящие к развитию ПРГШ. Дополнительно обнаружены мутации и делеции в генах, связанных с апоптозом (*CASP8*, *DDX3X*), гистоновыми метилтрансферазами (*PRDM9*, *EZH2*, *NSD1*) и *Ajuba* (белок centrosомы, регулирующий клеточное деление.) Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для биологической характеристики механизмов и путей влияния этих мутаций на канцерогенез [12, 13]. Идентификация этих мутаций выявляет главенствующую роль путей супрессии опухолевого роста в патогенезе ПРГШ.

Таргетная терапия путей супрессии опухолевого роста — это значительно более сложная задача, нежели ингибирование онкогенных сигналов, поскольку требуется реактивация генов-супрессоров опухолевого роста или их функций в отличие от обычного химического и биологического блокирования. В этом контексте концепция синтетической летальности может оказаться полезной в расширении терапевтических возможностей. Потеря функции гена супрессии опухолевого роста может дать возможность для блокирования 2-го гена или пути, чего не наблюдается в норме. Синтетическая летальность обозначает тот факт, что ингибирование 2 генов летально, а 1 гена — нет. Интерес представляет установление паттерна синтетической летальности неактивных генов как супрессоров опухолевого роста в целях идентификации новых терапевтических мишеней [21]. Недавно разработано направление для идентификации широкого спектра возможных участников процесса синтетической летальности с возможностью выявления паттернов синтетической летальности онкогенов и супрессоров

опухолевого роста. Этот подход будет использован для выполнения обобщенного анализа комбинаций синтетической летальности, что позволит установить гены-мишени для лекарственной терапии [22].

Хотя клеточные механизмы защиты от повреждения обеспечивают защиту генетической стабильности, многие злокачественные опухоли имеют дефекты механизмов репарации ДНК. К примеру, мутации генов репарации *MSH2* или *MLH1* приводят к синтетической летальности в комбинации с ингибиторами ДНК-полимераз ввиду накопления двойного повреждения нитей ДНК [23]. Действительно, метотрексат индуцирует повреждение ДНК в *MSH2*-мутантных клетках в сравнении с диким типом, что является основанием для проведения клинического испытания метотрексата у больных колоректальным раком с дефицитом *MSH2* [24].

Клетки с потерей функции *p53*, которые мутированы в 72 % случаев ПРГШ, могут также служить мишенью для лекарственной терапии [13]. Это важно учитывать в контексте реализации синтетической летальности. Раковые клетки с потерей функции *p53* утрачивают нормальный механизм *p53*-зависимой остановки клеточного цикла в фазе G1-S и становятся зависимыми от блокирования в точке G2-M, где происходит репарация ДНК и возможно выживание клетки. Поэтому таргетирование проверочных белков фазы G2-M может привести к нарушению фазы митоза и к синтетической летальности клеток с потерей функции *p53*. К примеру, ингибирование стрессовой р38-митоген-активированной протеинкиназы *MAPKAP kinase 2 (MK2)*, *ATM*, *SGK2* или *PAK3* может увеличить чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии (*MK2*, *ATM*) и привести к аутофагии (*SGK2*) или апоптозу (*PAK3*) [25]. Недавний анализ данных идентифицировал несколько генов киназ, кандидатов на роли партнеров в реализации механизма синтетической летальности при мутации, — *polo-подобную киназу 1*, *циклинзависимую киназу 1* и *aurora-киназу A* [26].

Возможности таргетной терапии при мутациях онкогенов

Мутации онкогенов нехарактерны для опухолей ПРГШ, что ограничивает потенциал таргетных препаратов. В исследованиях *in vitro* установлена роль сигнального пути эпидермального фактора роста при ПРГШ, но секвенирование выявило, что лишь 6 % ВПЧ-негативного и 15 % ВПЧ-позитивного ПРГШ имеют мутации или амплификации гена *EGFR* [13]. *EGFR* — это трансмембранный тирозинкиназный рецептор семейства HER/erbB-протеинов, которые действуют на *Ras*- и *PI3K*-сигнальный путь. При секвенировании установлено, что гиперэкспрессия *EGFR* при ПРГШ наблюдается из-за амплификации гена и увеличения числа копий гена, но не ввиду активирующих мутаций [27]. Поскольку для ПРГШ характерна мини-

мальная зависимость от сигнала *EGFR*-пути, неудивительно, что ингибиторы *EGFR* не слишком успешно применяются у этой категории пациентов. Гиперэкспрессия *EGFR* является предиктором плохого клинического прогноза и резистентности к лучевой терапии. В исследованиях установлено увеличение показателей общей выживаемости при применении цетуксимаба, моноклонального антитела против *EGFR*, в комбинации с лучевой терапией или химиотерапией. Тем не менее ответ на цетуксимаб не коррелирует со степенью гиперэкспрессии, и как агент для монотерапии он показывает неутешительные результаты (частота ответа 6–13 %) [26].

Онкологическая группа по лучевой терапии (Radiation Therapy Oncology Group) недавно завершила исследование III фазы, в которой определялась эффективность цетуксимаба у пациентов с ПРГШ III или IV стадии, которые получали химиолучевое лечение (увеличенная доза облучения и цисплатин) [28]. В этой группе не наблюдалось различий в исходах у пациентов (смертность, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, частота локорегионарного рецидива, отдаленное метастазирование) в сравнении с группой, где к терапии был добавлен цетуксимаб. Это может быть связано с возможной активацией других механизмов выживания при ингибировании *EGFR* [12, 13]. Несмотря на значимый интерес к ингибиторам тирозинкиназы *EGFR* в лечении ПРГШ, эти агенты имеют ограниченное влияние на клиническое течение заболевания у большинства больных ПРГШ.

Исключение в таргетной терапии составляют активирующие мутации *Ras* или *PI3K*, которые часто наблюдаются у больных ВПЧ-позитивным раком. В этом случае таргетная терапия может свести к минимуму применение химиолучевого лечения. *PI3K*-сигнальный путь зачастую поврежден при ПРГШ по нескольким механизмам: мутации *PTEN*, приводящие к потере функции, что инактивирует *PI3K* (40 % ПРГШ), и активирующие мутации *PI3KCA* (6–11 % ПРГШ). Сигнал *Ras* может взаимодействовать с активированной киназой *PI3K* или проявляться независимо в развитии ПРГШ, который зачастую ассоциирован с мутациями *HRAS*, особенно у курящих больных ПРГШ [25]. Как и *PI3K*, мутации *HRAS* ассоциированы с ВПЧ-позитивными опухолями [29]. Амплификации или мутации гена *PI3K* выявлены у 56 % ВПЧ-позитивного ПРГШ и в 34 % случаев ВПЧ-негативных опухолей [13]. Активирующие мутации *HRAS* также описаны в 5–8 % опухолей ПРГШ. Ведутся исследования низкомолекулярных ингибиторов *PI3K*.

Молекулярные различия ВПЧ-позитивного и ВПЧ-негативного плоскоклеточного рака головы и шеи

В последнее десятилетие стало очевидно, что ВПЧ-позитивный и ВПЧ-негативный ПРГШ — это

различные опухоли по этиологии, демографии, патогенезу и клиническим исходам. Известно, что ВПЧ-негативный рак вызван традиционными факторами риска — курением и употреблением алкоголя. При этом канцерогенез основан на множественных эпигенетических и генетических повреждениях. Эти изменения случаются в клетках-предшественниках, а дополнительные повреждения способствуют переходу в инвазивный рак. Этот феномен, известный как очаговый канцерогенез, указывает на то, что влияние алкоголя и табака на эпителий дыхательных путей приводит к развитию генетически измененных очагов, где дополнительные мутации могут вызвать его трансформацию. Установлено, что у 11,2 % больных ПРГШ, кроме первичного очага, имеется и вторая опухоль [25]. Напротив, появление ВПЧ-положительной опухоли вызывается ВПЧ-инфекцией, в основном 16-го типа, путем интеграции вирусной ДНК в геном клетки хозяина и активацией специфических молекулярных регуляторов, таких как p16 (INK4A) и вирусные протеины E6 и E7. Трансфекция p16-INK4A аденовируса продемонстрировала редукцию пролиферативной активности клеточных линий ПРГШ на 96 %, и в исследованиях *in vivo* на мышах показано значительное замедление роста ксенографтов опухоли [30].

Недавние исследования указывают на прогностическую роль экспрессии p16. Положительную p16-экспрессию при иммуногистохимическом исследовании рекомендовано устанавливать, если наблюдается ≥ 70 % клеток с цитоплазматическим и ядерным окрашиванием при ВПЧ-положительных опухолях [31]. Гиперэкспрессия p16 — это независимый фактор при стратификации риска ПРГШ [32]. Эпигенетическая регуляция p16 посредством гиперметилиции способна также играть важную роль в прогнозировании и показателях выживаемости. В основе различий клинических исходов по ВПЧ-статусу лежит множество биологических механизмов. Отсутствие очагов злокачественного перерождения уменьшает частоту локальных проявлений опухолей 2-й локализации. В то же время функционированием p53 может объясняться лучший ответ на химио- и лучевую терапию. Также есть данные, что опухолевым и иммунным взаимодействием объясняется лучший ответ ВПЧ-положительных опухолей. ВПЧ-положительность ассоциирована с лимфоцитарным ответом, а на животных моделях показано, что иммунокомпетентность — это необходимое условие для полного лизиса опухоли [26, 33].

Недавние генетические исследования ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных опухолей установили их различия на генетическом уровне. В сравнении с ВПЧ-негативными опухолями ВПЧ-положительный ПРГШ имеет меньшую частоту мутаций и изменение числа копий гена. Это указывает на меньшую генетическую

нестабильность у этой группы пациентов. При полногеномном секвенировании показано, что в ВПЧ-положительных опухолях редко встречаются мутации p53 и CDKN2A в отличие от ВПЧ-негативных опухолей, где обычно выявляются эти повреждения [12, 13]. Интересно, что в ВПЧ-положительных образованиях обнаруживаются делеции и мутации фактора 3, ассоциированного с TNF-рецептором (TRAF3), который вовлечен в противовирусный ответ в отношении вируса Эпштейна–Барр, ВПЧ и вируса иммунодефицита человека [13].

Внутриопухолевая гетерогенность

Многие опухоли достаточно гомогенны по клеточному составу, но ПРГШ характеризуется существенной внутриопухолевой гетерогенностью. Ранее в исследованиях по внутриопухолевой гетерогенности для ее выявления на молекулярном уровне использовали определение микросателлитного маркера различных очагов опухоли [34]. Эти находки были подтверждены методом двойной флуоресцентной гибридизации *in situ*, которым установили изменения ploidy ДНК и гетерогенность в 68 из 89 образцов опухолей [35]. Интересно, что гетерогенность более характерна для первичных опухолей в сравнении с метастатическими очагами.

Чтобы установить влияние внутриопухолевой генетической гетерогенности на клинический исход, в исследованиях предложены новые способы измерения генетической гетерогенности со сравнением первичных данных пациента. Баллы по методу оценки МАТН (mutant-allele tumor heterogeneity) рассчитаны для 74 опухолей ПРГШ с доступными данными секвенирования следующего поколения. Высокие баллы получены для 3 когорт пациентов с плохим прогнозом — в опухолях с инактивирующими мутациями, ВПЧ-негативных опухолях и ВПЧ-негативных опухолях злостных курильщиков. Высокие баллы по шкале МАТН коррелировали с уменьшением показателей общей выживаемости [36].

Биомаркеры плоскоклеточного рака головы и шеи

Плохие показатели выживаемости при ПРГШ ввиду небольшого размера рецидивной опухоли, скрытого роста и прогрессии, локализации в различных анатомических областях создают необходимость определения биомаркеров с целью улучшения результатов клинического наблюдения и ведения пациентов. Также это важно в свете ранней детекции прогрессии, предшествующей локорегионарному или отдаленному метастазированию. На данный момент не существует подходящего серологического или тканевого биомаркера для диагностики ПРГШ. Для этих целей в качестве потенциального кандидата предложена гиперметилованная циркулирующая опухолевая ДНК [25].

Роль микроРНК при плоскоклеточном раке головы и шеи

МикроРНК — это короткие некодирующие РНК, которые модулируют экспрессию генов. Их роль в развитии ПРГШ не до конца понятна. Появляются доказательства того, что дисрегуляция микроРНК вследствие генетических мутаций, эпигенетических изменений, модификаций в биогенезе, экспрессии поврежденного транскрипционного фактора или изменений в таргетных сайтах может приводить к прогрессии опухоли. В нескольких исследованиях установлены микроРНК при ПРГШ, которые представлены онкогенными транскриптами и супрессорами опухолевого роста [37]. К примеру, *miR-130b* гиперактивна при ПРГШ, что играет роль в эпителиально-мезенхимальном переходе [38, 39]. С другой стороны, нарушение регуляции *miR-99* ведет к выживаемости клеток орофарингеальной плоскоклеточной карциномы через похожий сигнал сигнального пути *mTOR*, выполняющего функции супрессора опухолевого роста [40]. Также при ПРГШ имеются нарушения в структуре микроРНК семейства *Let-7* [25].

Эпигенетические изменения и модификация гистонов при резистентности опухоли

Внимание исследователей также привлекают эпигенетические изменения, включая модификацию гистонов, как пусковой механизм канцерогенеза. Эпигенетические изменения позиционируются как основной механизм резистентности опухоли к химиотерапии, причем клетки-предшественники раковых клеток служат в качестве депо самообновляющихся клеток, лежащих в основе резистентности опухоли к лечению. Эпигенетические модификации могут позволить этим клеткам адаптироваться к режимам терапии без появления новых мутаций [41]. К примеру, установлено, что *NFκB* локализован в ядре при ПРГШ, где он модифицирует организацию хроматина путем влияния на ацетилирование гистона 3, конденсируя хроматин, и уменьшает чувствительность опухолевых клеток к хроматину [42]. Таким образом, лечение с использованием ингибиторов гистоновой деацетилазы повторяет эффект ингибирования *NFκB*, сенситизируя опухолевые клетки к химиопрепара-

там [41]. Интересно, что те же ингибиторы гистоновой деацетилазы требуются для поддержания предшественников опухолевых клеток в их состоянии [43]. Это указывает на то, что прогрессирование и рост ПРГШ значительным образом зависят от динамических изменений в организации хроматина через ацетилирование гистонов [44].

Заключение

Несмотря на успехи в понимании биологии опухолей головы и шеи, смертность от плоскоклеточного рака головы и шеи остается на высоком уровне. Расширение представлений о путях пролиферации, выживаемости и дифференцировки, выявление вируса папилломы человека (ВПЧ), в особенности в орофарингеальной области, и геномное секвенирование привели к углублению знаний онкологов о механизмах канцерогенеза плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). Это послужило толчком к развитию персонализированной терапии в течение последних десятилетий. Теперь известно о 2 типах ПРГШ — ВПЧ-позитивном и ВПЧ-негативном. Новые данные полноэкзомного секвенирования позволили установить особенности биологии ПРГШ, указав на значимую роль супрессоров опухолевого роста в канцерогенезе. При этом онкогены значительно реже являются основным звеном патогенеза развития опухоли. Также выявлены новые мишени для таргетной терапии ПРГШ. Внутриопухолевая гетерогенность играет важную роль в генетических различиях, что вызывает резистентность к лечению. Секвенирование установило значимую роль нарушений регуляции дифференцировки в канцерогенезе опухолей головы и шеи. Естественно, эти изменения зависят от гистологической структуры опухоли. Таким образом, данные о патогенезе ПРГШ могут быть использованы для понимания развития плоскоклеточного рака других органов — шейки матки, легких, кожи и пищевода. Подбор таргетной терапии в зависимости от молекулярных особенностей и механизмов канцерогенеза ПРГШ позволит повысить эффективность терапии, увеличить показатели выживаемости, снизить количество побочных эффектов терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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

1. Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organisation. Available at: http://globocan.iarc.fr/pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Rothenberg S.M., Ellisen L.W. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *Jnl of Clin Invest* 2012;122(6):1951–7. DOI: 10.1172/JCI59889. PMID: 22833868.
3. Machiels J.P., Lambrecht M., Hanin F.X. et al. Advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. *F1000Prime Rep* 2014;6:44. DOI: 10.12703/P6-44. PMID: 24991421.
4. National Cancer Institute Head and Neck Cancer, 2014. Available at: https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/patient/oropharyngeal-treatment-pdq#section/_48.
5. Bonilla-Vélez J., Mroz E.A., Hammon R.J. et al. Impact of human papillomavirus on oropharyngeal cancer biology and response to therapy: implications for treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2013;46(4):521–43. DOI: 10.1016/j.otc.2013.04.009. PMID: 23910468.
6. Joseph A.W., D'Souza G. Epidemiology of human papillomavirus-related head and neck cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45(4):739–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6. PMID: 20451455.
7. Marur S., D'Souza G., Westra W.H., Forastiere A.A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010;11(8):781–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6. PMID: 20451455.
8. Nigro J.M., Baker S.J., Preisinger A.C. et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989;342(6250):705–8. DOI: 10.1038/342705a0. PMID: 2531845.
9. Gasco M., Crook T. The p53 network in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2003;39(3):222–31. PMID: 12618194.
10. Somers K.D., Merrick M.A., Lopez M.E. et al. Frequent p53 mutations in head and neck cancer. *Cancer Res* 1992;52(21):5997–6000. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/52/21/5997>. PMID: 1394225.
11. Ohnishi K., Ota I., Takahashi A., Yane K. et al. Transfection of mutant p53 gene depresses X-ray-or CDDP-induced apoptosis in a human squamous cell carcinoma of the head and neck. *Apoptosis* 2002;7(4):367–72. PMID: 12101396.
12. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011;333(6046):1157–60. PMID: 1394225.
13. Cancer Genome Atlas. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015; 517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129. PMID: 25631445.
14. Tassone P., Old M., Teknos T.N. et al. p53-based therapeutics for head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013;49(8):733–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.03.447. PMID: 23623836.
15. Qiu W., Schonleben F., Li X. et al. Disruption of transforming growth factor beta-Smad signaling pathway in head and neck squamous cell carcinoma as evidenced by mutations of SMAD2 and SMAD4. *Cancer Lett* 2007;245(1–2):163–70. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.01.003. PMID: 16478646.
16. Han G., Lu S.L., Li A.G. et al. Distinct mechanisms of TGF-beta1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis during skin carcinogenesis. *J Clin Invest* 2005;115(7):1714–23. DOI: 10.1172/JCI24399. PMID: 15937546.
17. Nagaraj N.S., Datta P.K. Targeting the transforming growth factor-beta signaling pathway in human cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19(1):77–91. DOI: 10.1517/13543780903382609. PMID: 20001556.
18. Doody R.S., Raman R., Farlow M. et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;369(4):341–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1210951. PMID: 23883379.
19. Morris L.G., Kaufman A.M., Gong Y. et al. Recurrent somatic mutation of FAT1 in multiple human cancers leads to aberrant Wnt activation. *Nat Genet* 2013;45(3):253–61. DOI: 10.1038/ng.2538. PMID: 23354438.
20. Nishikawa Y., Miyazaki T., Nakashiro K. et al. Human FAT1 cadherin controls cell migration and invasion of oral squamous cell carcinoma through the localization of beta-catenin. *Oncol Rep* 2011;26(3):587–92. DOI: 10.3892/or.2011.1324. PMID: 21617878.
21. Jerby-Aron L., Pfetzer N., Waldman Y.Y. et al. Predicting cancer-specific vulnerability via data-driven detection of synthetic lethality. *Cell* 2014;158(5):1199–209. DOI: 10.1016/j.cell.2014.07.027. PMID: 25171417.
22. McLornan D.P., List A., Muftic G.J. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer. *N Engl J Med* 2014;371(18):1725–35. DOI: 10.1056/NEJMra1407390. PMID: 25354106.
23. Martin S.A., McCabe N., Mullarkey M. et al. DNA polymerases as potential therapeutic targets for cancers deficient in the DNA mismatch repair proteins MSH or MLH1. *Cancer Cell* 2010;17:235–48. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.046. PMID: 20227038.
24. Martin S.A., McCarthy A., Barber L.J. et al. Methotrexate induces oxidative DNA damage and is selectively lethal to tumour cells with defects in the DNA mismatch repair gene MSH2. *EMBO Mol Med* 2009;1:323–37. DOI: 10.1002/emmm.200900040.
25. Puram S.V., Rocco J.W. Molecular Aspects of Head and Neck Cancer Therapy/ Hematol Oncol Clin North Am 2015; 29(6): 971–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.07.003>. PMID: 20049736.
26. Wang X., Simon R. Identification of potential synthetic lethal genes to p53 using a computational biology approach. *BMC Med Genomics* 2013;6:30. DOI: 10.1186/1755-8794-6-30.
27. Kalyankrishna S., Grandis J.R. Epidermal growth factor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2666–72. DOI: 10.1186/1755-8794-6-30. PMID: 24025726.
28. Ang K.K., Zhang Q., Rosenthal D.I., Nguyen-Tan P.F. et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2940–50. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5633. PMID: 25154822.
29. Anderson J.A., Irish J.C., McLachlin C.M. et al. H-ras oncogene mutation and human papillomavirus infection in oral carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120(7):755–60. PMID: 7912510.
30. Rocco J.W., Li D., Liggett W.H. et al. p16INK4A adenovirus-mediated gene therapy for human head and neck squamous cell cancer. *Clin Cancer Res.* 1998;4(7):1697–704. PMID: 9676844.
31. Grønhøj Larsen C., Gyldenløve M., Jensen D.H. et al. Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. *Br J Cancer* 2014;110(6):1587–94. DOI: 10.1038/bjc.2014.42. PMID: 24518594.
32. Lewis J.S., Jr. p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*

- 2012;6(1):75–82. DOI: 10.1007/s12105-012-0369-0. PMID: 22782226.
33. Spanos W.C., Nowicki P., Lee D.W. et al. Immune response during therapy with cisplatin or radiation for human papillomavirus-related head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(11):1137–46. DOI: 10.1001/archoto.2009.159. PMID: 19917928.
34. el-Naggar A.K., Hurr K., Luna M.A. et al. Intratumoral genetic heterogeneity in primary head and neck squamous carcinoma using microsatellite markers. *Diagn Mol Pathol*. 1997;6(6):305–8. PMID: 9559289.
35. Götte K., Schäfer C., Riedel F. et al. Intratumoral genomic heterogeneity in primary head and neck cancer and corresponding metastases detected by dual-FISH. *Oncol Rep* 2004;11(1): 17–23. PMID: 14654897.
36. Mroz E.A., Tward A.D., Pickering C.R. et al. High intratumor genetic heterogeneity is related to worse outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2013;119(16):3034–42. DOI: 10.1002/cncr.28150. PMID: 23696076.
37. Sethi N., Wright A., Wood H. et al. MicroRNAs and head and neck cancer: reviewing the first decade of research. *Eur J Cancer* 2014;50(15):2619–35. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.07.012. PMID: 25103455.
38. Cao P., Zhou L., Zhang J. et al. Comprehensive expression profiling of microRNAs in laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2013;35:720–8. DOI: 10.1002/hed.23011. PMID: 22605671.
39. Avissar M., Christensen B.C., Kelsey K.T. et al. MicroRNA expression ratio is predictive of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:2850–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3131. PMID: 19351747.
40. Yan B., Fu Q., Lai L. et al. Downregulation of microRNA 99a in oral squamous cell carcinomas contributes to the growth and survival of oral cancer cells. *Mol Med Rep* 2012;6:675–81. DOI: 10.3892/mmr.2012.971. PMID: 22751686.
41. Le J.M., Squarize C.H., Castilho R.M. Histone modifications: Targeting head and neck cancer stem cells. *World J Stem Cells* 2014;6(5):511–25. DOI: 10.4252/wjsc.v6.i5.511. PMID: 25426249.
42. Almeida L.O., Abrahao A.C., Rosselli-Murai L.K. et al. NFκB mediates cisplatin resistance through histone modifications in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *FEBS Open Bio* 2014;4:96–104. DOI: 10.1016/j.fob.2013.12.003. PMID: 24490130.
43. Giudice F.S., Pinto D.S., Jr., Nör J.E. et al. Inhibition of histone deacetylase impacts cancer stem cells and induces epithelial-mesenchyme transition of head and neck cancer. *PLoS One* 2013;8(3). DOI: 10.1371/journal.pone.0058672. PMID: 23527004.
44. Haigentz M., Kim M., Sarta C. et al. Phase II trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *Oral Oncol* 2012;48(12):1281–8. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.05.024. PMID: 22748449.

Ниволумаб в лечении рефрактерного рецидивного и метастатического плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Результаты клинического исследования III фазы CheckMate 141

А. М. Мудунов

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

Контакты: Али Мурадович Мудунов tudunov@hnonco.ru

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ) является одной из самых распространенных причин смертности среди онкологических заболеваний. Более чем в 50 % случаев у больных с местнораспространенным опухолевым процессом развиваются рецидивы. Медиана выживаемости больных с рецидивами ПРГШ, которые возникли в течение полугода после окончания лечения, не превышает 6 мес. Одним из наиболее важных биологических процессов, способствующих прогрессированию заболевания у таких больных, является феномен ускользания опухоли от иммунного ответа, связанного с экспрессией рецепторов программируемой смерти 1 (PD-1), ингибирующих противоопухолевый ответ организма. Появление в последние годы противоопухолевой терапии регуляторами иммунного ответа внесло революционные изменения в лечение рака. В статье представлены результаты рандомизированного исследования по изучению эффективности одного из регуляторов иммунного ответа (препарата ниволумаб) в лечении рецидивного и метастатического ПРГШ (CheckMate 141). Ниволумаб показал значительное улучшение выживаемости больных прогрессирующим ПРГШ, рефрактерным к стандартной терапии, за счет увеличения частоты и медианы продолжительности объективных противоопухолевых ответов, увеличения медианы общей выживаемости вне зависимости от уровня экспрессии лигандов к рецептору PD-1 и наличия ассоциации рака с вирусом папилломы человека. Кроме этого, в группе пациентов, получавших ниволумаб, в большинстве случаев не было отмечено ухудшения качества жизни, что значительно упрощает проведение длительной терапии у таких больных. Исследование CheckMate 141 продемонстрировало перспективность дальнейшего изучения эффективности препарата ниволумаб у пациентов с первичным ПРГШ, особенно в комбинации со стандартными методами лечения (химиотерапия 1-й линии, лучевая терапия) и другими регуляторами иммунного ответа.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, рецепторы программируемой смерти 1, иммунотерапия, таргетный препарат, ниволумаб, цетуксимаб, CheckMate 141

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-74-86

Nivolumab in the treatment of refractory recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. The results of a phase III clinical trial (CheckMate 141)

A. M. Mudunov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is one of the most common causes of cancer death. More than 50% of patients with locally advanced tumors relapse. Median survival of patients with recurrent HNSCC developed within 6 month after treatment completion does not exceed 6 months. One of the most important biological processes involved in the disease progression is tumor escape from immune response associated with the expression of programmed death receptor-1 (PD-1), which inhibits the anti-tumor immune response. The emergence of cancer immunotherapy made revolutionary changes in cancer treatment. The article presents the results of a randomized clinical trial of nivolumab for the treatment of recurrent and metastatic HNSCC (CheckMate) 141.

Nivolumab improved overall survival of patients with progressive HNSCC refractory to standard therapy. It increased the frequency and median duration of objective anti-tumor responses as well as median overall survival regardless of the PD-L1 expression levels and association of cancer with human papillomavirus. Moreover, the majority of patients receiving nivolumab reported no reduction in their quality of life, which enables long-term therapy in such patients. The results of the CheckMate-141 study appear very promising and require further investigation of nivolumab in patients with primary HNSCC, especially in combination with standard treatment methods (first-line chemotherapy, radiotherapy) or other immunotherapeutic agents.

Key words: head and neck tumors, squamous cell carcinoma, programmed death receptor-1, immunotherapy, targeted drug, nivolumab, cetuximab, CheckMate 141

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ) является одной из самых распространенных причин смертности среди онкологических заболеваний. Ежегодно во всем мире регистрируется свыше 600 тыс. новых случаев рака этой локализации, в основном представленных местнораспространенным опухолевым процессом. Более чем в половине случаев у таких больных развиваются рецидивы, большинство из которых реализуется в течение 3 лет после проведенного лечения [1–3]. Медиана выживаемости больных с рецидивами, реализованными в течение полугода после химиотерапии с применением платиносодержащих препаратов в режимах 1-й или 2-й линии, не превышает 6 мес [4]. До последнего времени подобному лечению не было альтернативы в связи с отсутствием более активных препаратов, способных улучшить выживаемость пациентов этой группы. Определенные надежды были связаны с появлением 10 лет назад нового таргетного препарата цетуксимаба, но они не оправдались в полной мере.

Одним из наиболее важных биологических процессов, способствующих прогрессированию роста опухолевых клеток, является феномен ускользания опухоли от иммунного ответа организма, связанного с экспрессией рецепторов программируемой смерти 1 (Programmed cell death 1, PD-1) [5–8].

Важность здорового иммунного ответа в предотвращении развития рака впервые продемонстрирована в экспериментах на животных, когда было зарегистрировано увеличение частоты развития злокачественных опухолей у мышей с врожденным или приобретенным иммунодефицитом [9, 10]. Аналогично этому пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, имеют в 2–6 раз более высокий риск развития рака ротоглотки в сравнении со здоровой популяцией [11].

Противоопухолевая иммунная защита — постоянный процесс, сопровождающийся распознаванием и уничтожением злокачественных клеток. В настоящее время сформулировано понятие «иммунное регулирование», под которым подразумевают динамический процесс, включающий последовательные фазы элиминации (уничтожения опухолевых клеток), равновесия и ускользания опухоли от иммунного ответа [12]. В случае преодоления фазы элиминации наступает следующая фаза — равновесие, когда рост опухолевых клеток все еще сдерживается иммунной системой, но они не подвергаются полному уничтожению [10, 13]. Подобное состояние может длиться годами, в течение которых происходит негативная селекция злокачественных клеток и в конечном счете ускользание от иммунного ответа.

ПРГШ потенцирует иммуносупрессию, эксплуатируя различные механизмы. У больных ПРГШ наблюдается существенное изменение лимфоцитарного

гомеостаза (в основном за счет снижения уровней CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺- и Т-клеток) в сравнении со здоровой популяцией. Подобный дисбаланс сохраняется на протяжении 2 лет после успешного излечения опухоли [14]. В противоположность этому высокий уровень инфильтрации опухоли CD4- и CD8-позитивными лимфоцитами при ПРГШ ассоциирован с увеличением общей выживаемости (ОВ) [15]. Ключевым фактором ускользания от иммунного ответа при ПРГШ является снижение изначальной иммуногенности опухоли путем угнетения (но не полной потери) выработки антигена лейкоцитов человека (Human Leukocyte Antigen, HLA) и связанного с этим прерывания механизма выработки антигенов в целом [16].

Как известно, активность Т-клеток регулируется через систему опосредованных стимулирующих или же ингибирующих сигналов, которые запускаются через взаимодействие на уровне лигандов (L) рецепторов. Т-клетки содержат бесчисленное количество рецепторов — как активирующих (OX-40, GITR, CD28), так и ингибирующих (PD-1 и ассоциированный с Т-лимфоцитами цитотоксический протеин 4-го типа CTLA-4, так называемые ингибиторы иммунного ответа). Собственно говоря, использование активации ингибирующих рецепторов и позволяет опухоли успешно избегать контроля со стороны иммунной системы [17].

Установлено, что 45–80 % опухолей при ПРГШ экспрессируют лиганды к рецептору PD-1 (PD-L1) и уровень этой экспрессии превышает аналогичный показатель в здоровых тканях [18]. Кроме этого, в ходе проведения противоопухолевого лечения (химио- и лучевая терапия) также происходит увеличение экспрессии PD-L1, которое продолжается в течение года после окончания лечения [19]. Появление в последние годы противоопухолевой терапии регуляторами иммунного ответа внесло революционные изменения в лечение рака.

Ниволумаб — это полностью человеческое моноклональное антитело к рецептору PD-1, относящееся к иммуноглобулинам класса G (IgG). Впервые препарат был применен у пациентов с неоперабельными и метастатическими злокачественными процессами различных локализаций (меланомы, рак простаты и почки, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак) [20], при этом были получены обнадеживающие результаты. Интересно, что максимальное количество регрессий опухоли (36 %) отмечено в группе больных с меланомой и раком почки и, что более важно, только у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках (более 5 %). Такой успех ошеломлял в виду того, что лечение проводилось в качестве монотерапии ниволумабом у пациентов с рецидивами после ранее полученного стандартного варианта лечения. Самое интересное — эффект, полученный в группе с регрессией опухоли, в последующем сохранялся более года у 65 % больных [20].

При детальном анализе оказалось, что у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в группе тяжелых курильщиков ответ на лечение ниволумабом был выше, чем в группе некурящих. Этот феномен исследователи объяснили высокой мутационной нагрузкой опухолей, вызванных курением, и связанным

с этим увеличением количества неоантигенов на поверхности опухолевых клеток, что влечет за собой повышение иммуногенности опухоли. С учетом того, что ПРГШ имеет самую высокую частоту мутаций среди всех солидных опухолей и практическую схожесть спектра этих мутаций с опухолями курильщиков,

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование CheckMate 141 (адаптировано из [23])

Table 1. Characteristics of patients included in the CheckMate 141 study (adapted from [23])

Характеристика Parameter	1-я группа (ниволумаб), <i>n</i> = 240 1 st group (nivolumab), <i>n</i> = 240	2-я группа (стандартная терапия), <i>n</i> = 121 2 nd groups (standard therapy), <i>n</i> = 121	Общее число пациентов, <i>N</i> = 361 Total number of patients, <i>N</i> = 361
Возраст <i>Age</i>			
Медиана (диапазон) Median (range)	59 (29–83)	61 (28–78)	60 (28–83)
Не менее 75 лет, <i>n</i> (%) Over 75 years, <i>n</i> (%)	12 (5,0)	6 (5,0)	18 (5,0)
Мужчины, <i>n</i> (%) Males, <i>n</i> (%)	197 (82,1)	103 (85,1)	300 (83,1)
Отношение к табакокурению, <i>n</i> (%) <i>Smoking, n (%)</i>			
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*, <i>n</i> (%) <i>Performance status according to the ECOG* scale, n (%)</i>			
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 баллов ≥2 points	1 (0,4)	3 (2,5)	4 (1,1)
Локализация первичной опухоли, <i>n</i> (%) <i>Localization of the primary tumor, n (%)</i>			
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, <i>n</i> (%) <i>Number of prior chemotherapy cycles, n (%)</i>			
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, <i>n</i> (%) Previous treatment with cetuximab, <i>n</i> (%)	150 (62,5)	72 (59,5)	222 (61,5)

*Четырехбалльная шкала ECOG Восточной кооперативной группы исследования рака (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, США) для оценки общего состояния больных при тяжелых хронических заболеваниях, в том числе онкологических.

*The four-point ECOG Scale (developed by the Eastern Cooperative Oncology Group, USA) for the evaluation of overall performance of patients with severe chronic diseases, including cancer.

было высказано мнение о возможности проведения подобной терапии и у больных этим видом рака [21].

В 2016 г. были впервые представлены результаты III фазы рандомизированного исследования по изучению эффективности препарата ниволумаб у пациентов с рефрактерным рецидивным или метастатическим ПРГШ (CheckMate 141) [22]. Пациенты исследуемой группы получали ниволумаб (3 мг/кг каждые 2 нед), в то время как пациенты контрольной группы — любой другой препарат по выбору исследователя (цетуксимаб, метотрексат или доксорубин). В исследование был включен 361 пациент, все с рецидивными неоперабельными опухолями или отдаленными метастазами плоскоклеточного рака (полость рта, ротоглотка, гортань) после ранее проведенного стандартного лечения с включением препаратов платины. Основным критерием участия пациентов в исследовании было прогрессирование процесса в течение 6 мес после окончания последнего курса химиотерапии.

Рандомизация больных осуществлялась в соотношении 2 : 1. Таким образом, в исследуемую группу (1-я) с лечением ниволумабом вошли 240 пациентов, в контрольную (2-я) со стандартной терапией — 121 пациент (табл. 1). В дальнейшем в силу различных причин из 1-й группы были исключены 4 пациента.

Основной контрольной точкой считалась ОБ. Кроме этого оценивались дополнительные показатели, такие как:

- время до появления ответа на лечение,
- влияние уровня экспрессии PD-L1 и вируса папилломы человека (ВПЧ) на ОБ, выживаемость без прогрессирования (ВБП),
- частота клинического ответа,
- безопасность терапии,
- качество жизни.

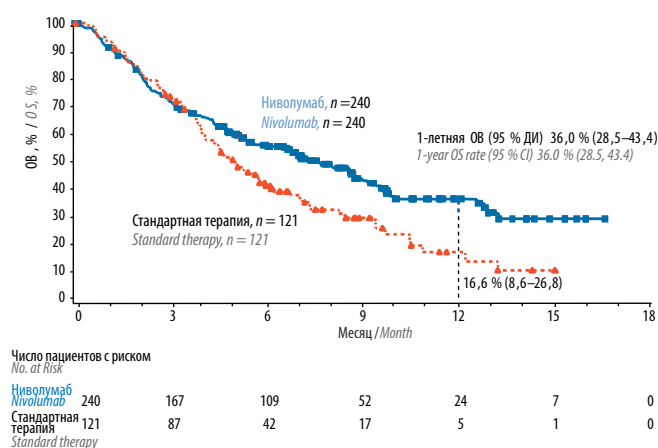
Лечение продолжалось до достижения недопустимого уровня побочных эффектов или до прогрессирования опухолевого процесса.

По результатам исследования ОБ в группе ниволумаба оказалась достоверно выше, чем в группе стандартного лечения. Медиана ОБ составила 7,5 мес для пациентов исследуемой группы и 5,1 мес для пациентов контрольной группы (рис. 1).

Уровень ОБ через год после начала лечения был в 2 раза выше в группе ниволумаба (36 %), чем в группе стандартного лечения (16,6 %). Интересно, что в обеих группах не отмечено различия в ВБП, медиана которой составила 2,0 и 2,3 мес соответственно, однако имелось расхождение кривых выживаемости на сроках, превышающих 6 мес после начала лечения (см. рис. 1).

а

Группа Group	Медиана ОБ, мес (95 % ДИ) Median OS, month (95 % CI)	ОР (97,73 % ДИ) HR (97.73 % CI)	Достовер- ность, p P-value
Ниволумаб, n = 240 Nivolumab, n = 240	7,5 (5,5–9,1)	0,70 (0,51–0,96)	0,0101
Стандартная терапия, n = 121 Standard therapy, n = 121	5,1 (4,0–6,0)		



б

Группа Group	Медиана ВБП, мес (95 % ДИ) Median PFS, month (95 % CI)	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Достовер- ность, p P-value
Ниволумаб, n = 240 Nivolumab, n = 240	2,0 (1,9–2,1)	0,89 (0,70–1,1)	0,3236
Стандартная терапия, n = 121 Standard therapy, n = 121	2,3 (1,9–3,1)		

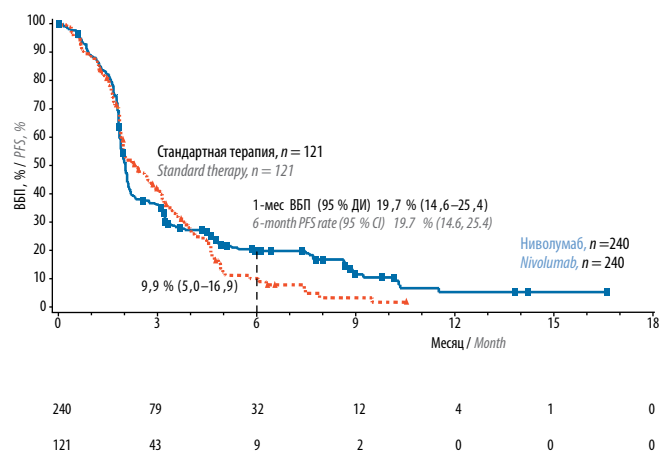


Рис. 1. Выживаемость пациентов, получавших терапию ниволумабом: а — общая (ОБ), б — без прогрессирования (ВБП) (адаптировано из [22]).

ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков

Fig. 1. Survival of patients receiving nivolumab: а — overall (OS), б — progression-free survival (PFS) (adapted from [22]). CI — confidence interval, HR — hazard ratio

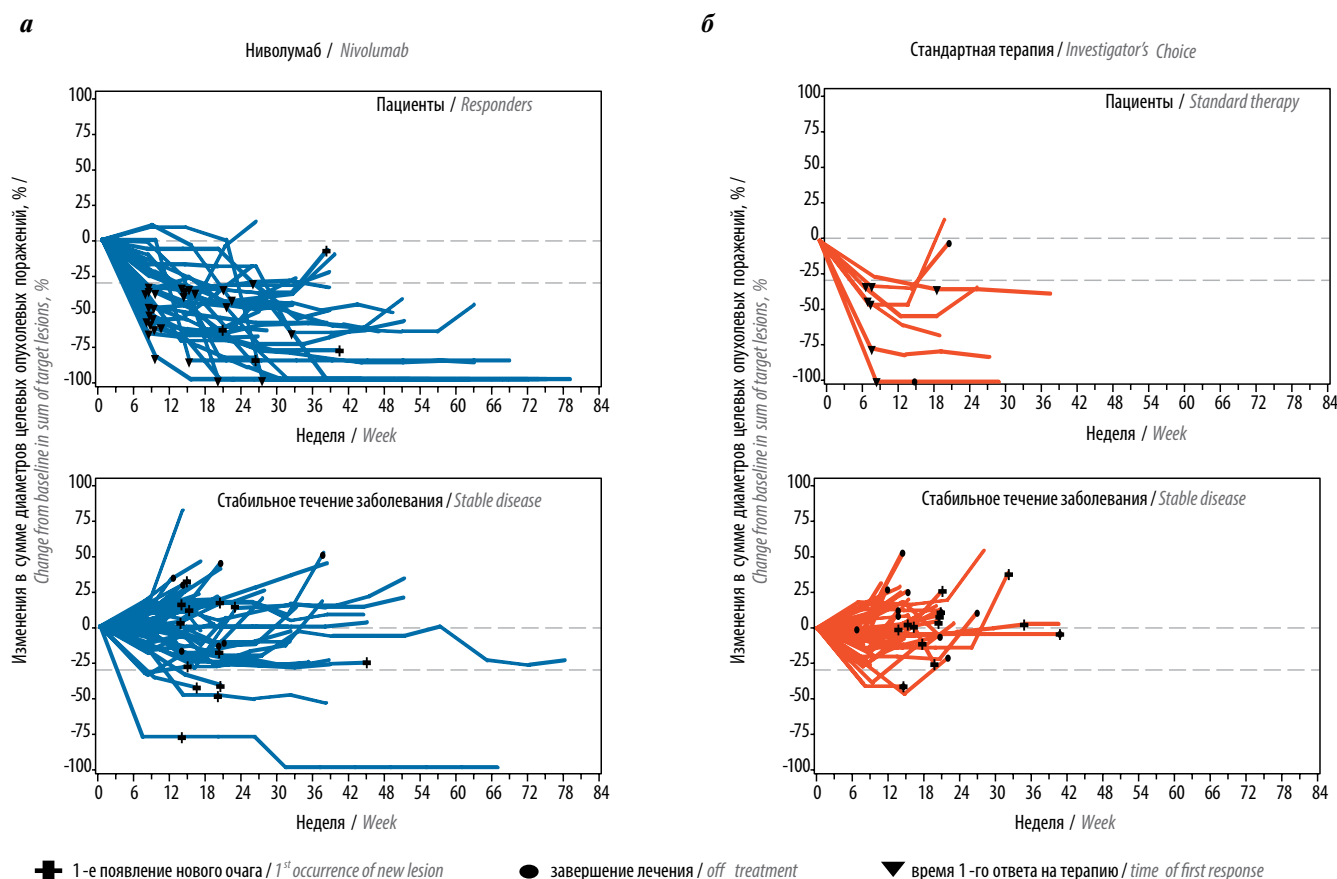


Рис. 2. Динамика опухолевого процесса на фоне терапии ниволумабом в исследуемой (а) и контрольной (б) группах (адаптировано из [22, appendix])
Fig. 2. Tumor dynamics in response to nivolumab therapy in the case (a) and control (b) groups (adapted from [22, appendix])

Частота общей регрессии опухоли в группе ниволумаба составила 13,3 %, включая 6 случаев полного ответа и 26 случаев частичного. В группе стандартной терапии частота регрессий равнялась 5,8 %, в т. ч. 1 случай полной регрессии и 6 случаев частичной. Медиана времени появления ответа на лечение в исследуемой группе незначительно превышала данный показатель в контрольной группе (2,1 мес против 2 мес). Противоопухолевый ответ в группе ниволумаба вне зависимости от выраженности ответа был более продолжительным, чем в группе стандартного лечения (рис. 2).

PD-L1-статус в опухолевой ткани оценен у 72 % больных (260 пациентов), при этом в 57,3 % случаев отмечено наличие экспрессии PD-L1 в уровнях, превышающих 1 %. При дальнейшем анализе получено определенное различие в показателях ОВ в группах с экспрессией PD-L1 более и менее 1 %. Так, медиана ОВ в группе больных с экспрессией PD-L1 более 1 % была вдвое выше в группе ниволумаба в сравнении с группой стандартного лечения — 8,7 мес против 4,6 мес соответственно (рис. 3). В то же время подобное различие отсутствовало в группе больных с экспрессией <1 %.

Похожая картина наблюдалась при оценке влияния ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака на отдаленные результаты лечения в зависимости от проводимой терапии. Медиана ОВ в группе ВПЧ-положительного рака также вдвое отличалась у пациентов групп ниволумаба и стандартной терапии (9,1 и 4,4 мес соответственно), коэффициент риска смерти (hazard ratio for death) — 0,56; 95 % ДИ 0,32–0,99. Эта тенденция значительно понижалась, но все же сохранялась в группе ВПЧ-негативного рака (рис. 4).

Частота побочных эффектов (табл. 2) была одинаковой в обеих группах, но в группе ниволумаба было зарегистрировано меньше побочных явлений III–IV степени, чем в группе стандартной терапии (13,1 % против 35,1 %). В группе ниволумаба наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, сыпь, снижение аппетита и зуд (6,8 %), а желудочно-кишечные расстройства встречались чаще у пациентов в контрольной группе (14,4 %). Но от различных кожных проявлений (прежде всего от сыпи и зуда) больше страдали пациенты 1-й группы (ниволумаб) в сравнении со 2-й (контроль): 15,7 % против 12,6 %. Во время лечения сообщалось о двух летальных исходах (от пневмонии и гиперкальциемии) в группе

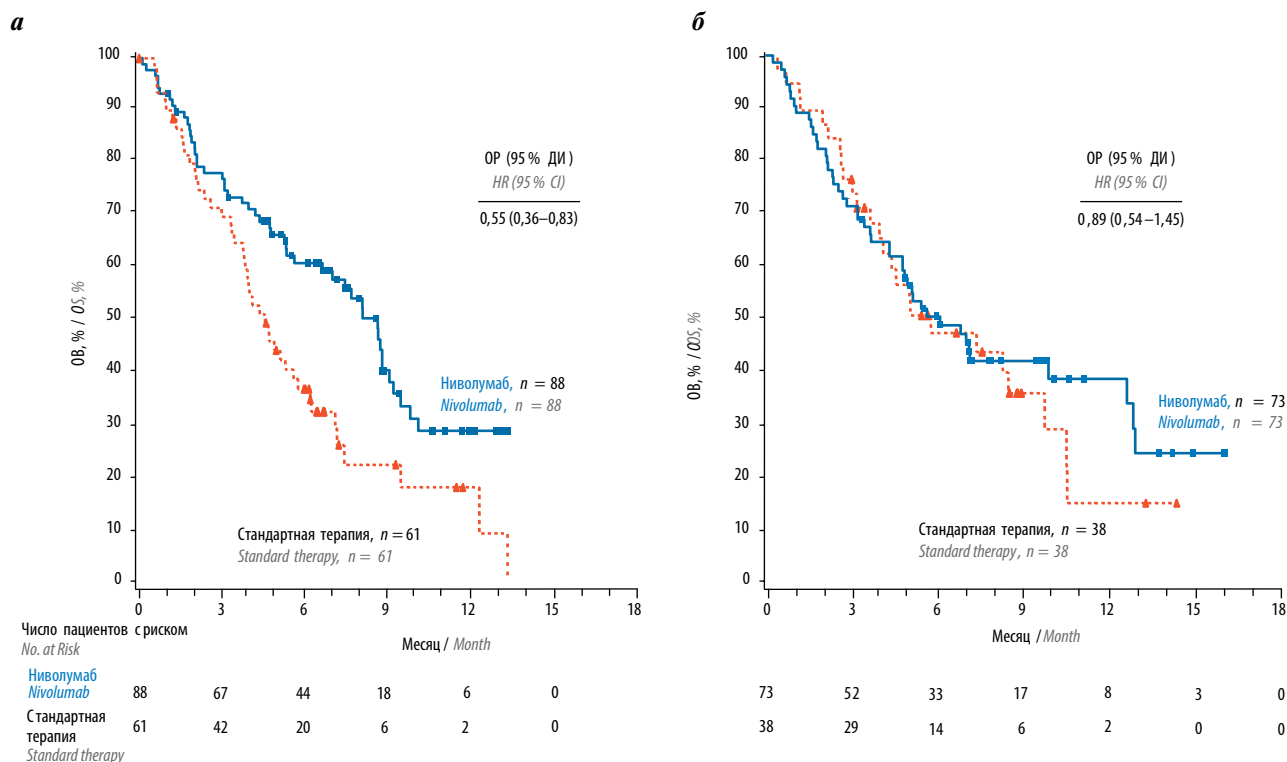


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) в группах пациентов, получавших терапию ниволумабом, с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ (а) и $< 1\%$ (б) в опухолевых клетках (адаптировано из [22]). ДИ — доверительный интервал, ОП — отношение рисков, PD-L1 — лиганд к рецептору программируемой смерти 1
Fig. 3. Overall survival (OS) of patients receiving nivolumab: with PD-L1 expression in tumor cells $\geq 1\%$ (a) and $< 1\%$ (b) (adapted from [22]). CI — confidence interval, HR — hazard ratio, PD-L1 — ligand to programmed death receptor 1

ниволумаба и об одной смерти от легочной инфекции в группе стандартной терапии.

Интересными являются данные о качестве жизни пациентов, получавших лечение в этом исследовании. При проведении первичной оценки качества жизни (на основании опросников) перед началом лечения в обеих группах не зарегистрировано отличий. В ходе лечения оценка велась на протяжении 15 нед. В группе стандартной терапии отмечено достоверное клинически значимое ухудшение таких показателей, как физическое состояние, настроение, уровень общения с окружающими, в то время как в группе ниволумаба эти показатели практически не ухудшались, а в некоторых случаях даже незначительно улучшались.

Чуть позднее R. Naddad с соавт. представили интересные данные оценки результатов лечения в группе пациентов с рентгенологическими признаками прогрессии на фоне терапии ниволумабом [23]. Феномен атипического рентгенологического противоопухолевого эффекта хорошо известен у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунного ответа. В результате инфильтрации опухолевого очага иммунными клетками происходит увеличение его размеров. Важно, что у таких пациентов происходит отложенная реализация опухолевого ответа при продолжении терапии ниволумабом, что подтвердилось в более ранних ис-

следованиях с меланомой, немелкоклеточным раком легкого и раком почки.

Из 236 пациентов, получавших лечение ниволумабом, прогрессия отмечена у 139 (59 %) пациентов, из них у 57 (41 %) в дальнейшем терапия была продолжена, несмотря на рентгенологические признаки прогрессирования заболевания (по критериям оценки ответа солидных опухолей на терапию RECIST 1.1). Прогрессированием считалось увеличение суммы диаметров всех опухолевых очагов ($\geq 20\%$ или ≥ 5 мм) или появление 1 нового очага и более. Основными критериями принятия решения по продолжению терапии ниволумабом были: общее клиническое улучшение, отсутствие выраженной прогрессии опухоли и выраженных побочных эффектов в ходе терапии ниволумабом, стабильное общее состояние пациента, отсутствие угрозы появления выраженных побочных эффектов и перерыва в лечении, вызванного ими.

Медиана продолжения терапии ниволумабом после отмеченного прогрессирования составила 1,3 мес (0–9 мес), медиана ОВ — 12,7 мес. Дальнейшее уменьшение размеров опухолевых очагов отмечено в 23 % случаев, в большинстве (54 %) это были ВПЧ-позитивные опухоли (рис. 5). Интересно, что в 31 % случаев рентгенологическая прогрессия проявлялась увеличением опухолевых очагов более чем на 20 %. В группе пациен-

Таблица 2. Нежелательные явления терапии у пациентов, включенных в исследование CheckMate 141 (адаптировано из [23]), n (%)

Table 2. Treatment-related adverse events in patients included in the CheckMate 141 study (adapted from [23]), 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 grade	III и IV степени Grade 3 and 4	Любая степень Any grade	III и IV степени Grade 3 and 4
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)

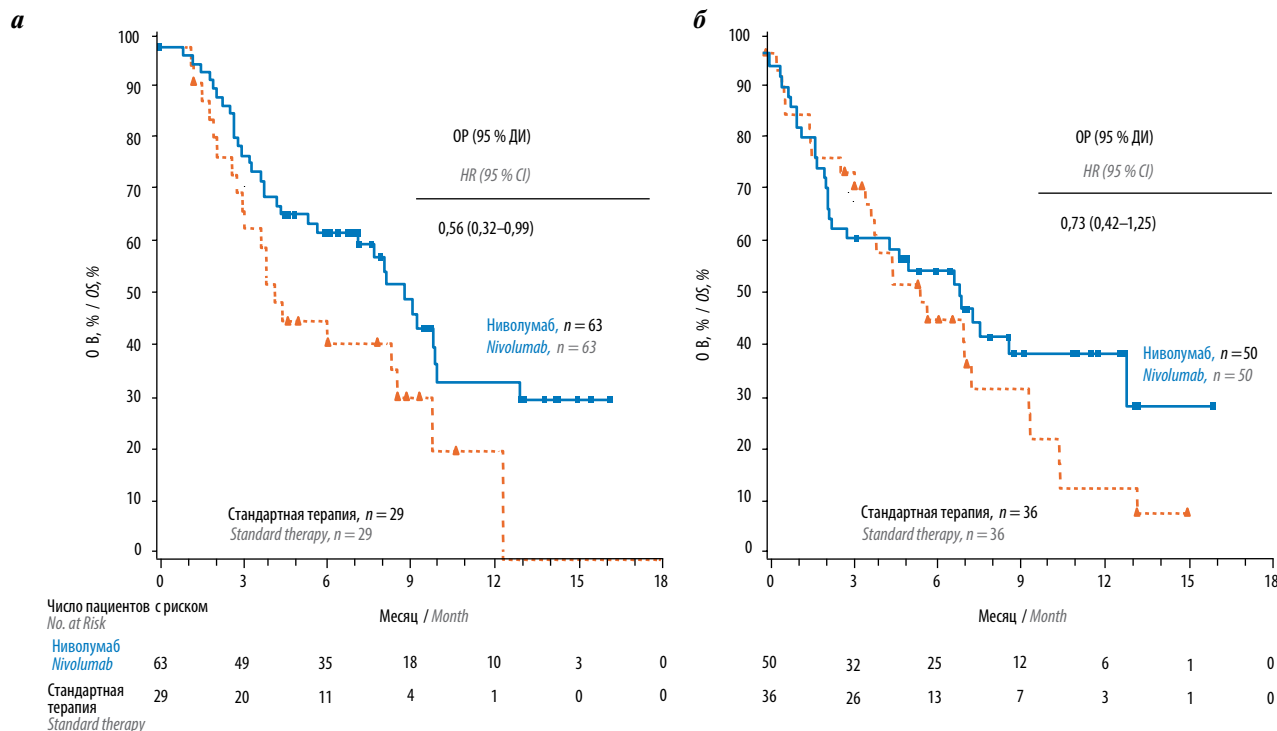


Рис. 4. Общая выживаемость (ОВ) в группах пациентов, получавших терапию ниволумабом, с ВПЧ-положительным (а) и ВПЧ-негативным (б) плоскоклеточным раком органов головы и шеи (адаптировано из [22, appendix]). ВПЧ – вирус папилломы человека, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков, PD-L1 – лиганд к рецептору программируемой смерти 1

Fig. 4. Overall survival (OS) of patients with HPV-positive (a) and HPV-negative (b) head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab (adapted from [22, appendix]). HPV – the human papilloma virus, CI – confidence interval, HR – hazard ratio, PD-L1 – ligand to programmed death receptor 1

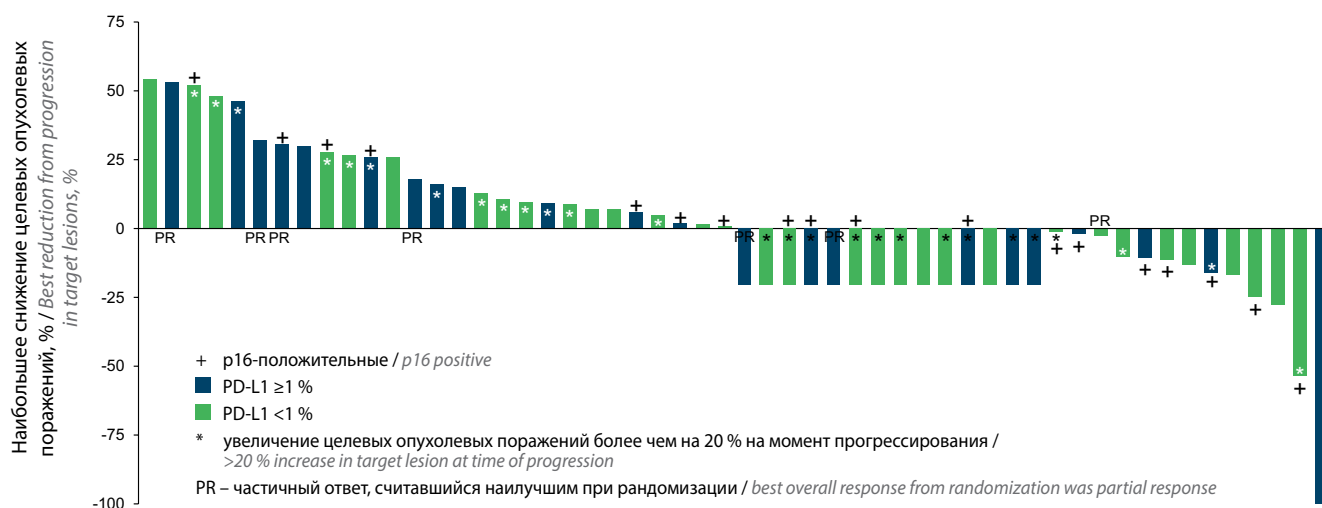


Рис. 5. Выраженность регрессии опухоли в группе с рентгенологической прогрессией после продолжения терапии ниволумабом (цитируется по [23]). PD-L1 – лиганд к рецептору программируемой смерти 1

Fig. 5. Tumor regression grade in patients with radiographic progression after continuing nivolumab therapy (adapted from [23]). PD-L1 – ligand to programmed death receptor 1

тов с продолженной терапией ниволумабом не зарегистрировано увеличения частоты побочных эффектов.

В 2017 г. в рамках ежегодной конференции Американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology, ASCO) были представлены результаты подгруппового анализа в исследовании CheckMate 141. Так, были опубликованы данные по обследованным пациентам при наступлении прогрессирования сразу после проведения цисплатинсодержащей химиотерапии в качестве первичного лечения или в адъювантном режиме, т. е. без последующих дополнительных попыток химиотерапии по поводу состоявшегося рецидива (1-я линия терапии рецидива). Таким образом, авторы попытались проанализировать эффективность ниволумаба у пациентов с меньшей биологической резистентностью, вызванной мутационной нагрузкой в ходе предварительной химиоселекции. Важно, что пациентов наблюдали длительное время (более года). Всего получили лечение в качестве 1-й линии терапии рецидива 78 (21,6 %) пациентов. Оказалось, что однолетняя ОВ была значительно выше в группе ниволумаба в сравнении с группой стандартной химиотерапии – 39,2 % против 15,4 % (рис. 6). Частота объективных ответов составила 19,2 % (9,6; 32,5) в группе ниволумаба и 11,5 % (2,4; 30,2) в группе стандартной терапии [24]. При дальнейшем увеличении периода наблюдения за всеми рандомизированными больными ОВ свыше 18 мес в группе ниволумаба составила 21,5 % в сравнении с 8,3 % в группе стандартной терапии (рис. 7). Медиана ОВ в группах практически не зависела от уровня экспрессии PD-L1 ≥ 1 и < 1 % и ВПЧ-статуса позитивного и негативного ПРГШ, так же как и медиана выживаемости без прогрессирования в исследуемой и конт-

Группа Group	Медиана ОВ, мес (95 % ДИ) Median OS, month (95 % CI)	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)
Ниволумаб, n = 52 Nivolumab, n = 52	7,7 (3,1–13,8)	0,56 (0,33–0,95)
Стандартная терапия, n = 26 Standard therapy, n = 26	3,3 (2,1–6,4)	

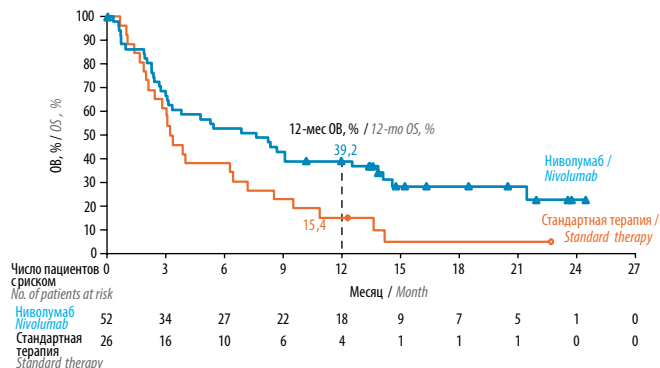


Рис. 6. Общая однолетняя выживаемость в группах пациентов, получавших ниволумаб и стандартную химиотерапию в качестве 1-й линии лечения рецидива (адаптировано из [24]). ОВ – общая выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

Fig. 6. One-year overall survival of patients receiving nivolumab or standard chemotherapy (adapted from [24]). OS – overall survival, CI – confidence interval, HR – hazard ratio

рольной группах, которая составила 2,0 (1,9; 2,1) и 2,3 мес (2,0; 3,1) соответственно. Кроме этого, при анализе результатов лечения за период более года отмечено увеличение в 2 раза медианы продолжительности противоопухолевого ответа в группе пациентов с терапией ниволумабом в сравнении с группой стандартного лечения – 9,7 мес (2,8–20,3⁺) и 4,0 мес (1,5⁺ – 8,5⁺) соответственно. За период наблюдения не было отмечено увеличения частоты и выраженности побочных эффек-

Группа Group	Медиана ОВ, мес (95 % ДИ) Median OS, month (95 % CI)	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Достовер- ность, p P-value
Ниволумаб, n = 240 Nivolumab, n = 240	7,7 (5,7–8,8)	0,71 (0,55–0,90)	0,0048
Стандартная терапия, n = 121 Standard therapy, n = 121	5,1 (4,0–6,2)		

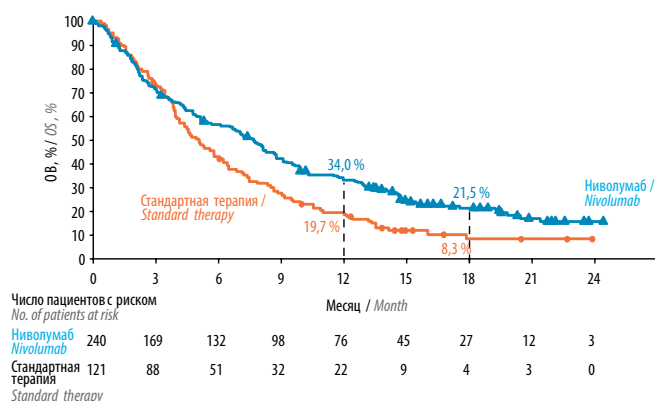


Рис. 7. Общая выживаемость (ОВ) свыше 1 года для всех рандомизированных больных, получавших ниволумаб и стандартную химиотерапию (адаптировано из [24]). ОВ — общая выживаемость, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков

Fig. 7. Overall survival (OS) over 1 year in patients receiving nivolumab or standard chemotherapy for all randomized patients (adapted from [24]). OS — overall survival, CI — confidence interval, HR — hazard ratio

тов, так же как и дополнительных летальных исходов, связанных с проводимым лечением.

В настоящее время известно, что цетуксимаб может индуцировать иммунный противоопухолевый ответ, а ассоциированная с ним блокада рецепторов эпидермального фактора роста приводит к снижению в опухолевых клетках экспрессии PD-L1, связанной с предшествующей гиперсекрецией интерферона γ при ПРГШ [25, 26]. Таким образом, терапия цетуксимабом может влиять на результаты лечения пациентов с рецидивами ПРГШ.

Были представлены данные по анализу результатов лечения в зависимости от наличия или отсутствия проведенной ранее терапии цетуксимабом. Всего 61 % пациентов в каждой группе получал цетуксимаб до включения в исследование, и в целом не было отмечено влияния фактора предшествующей терапии цетуксимабом на отдаленные результаты лечения. Улучшение ОВ и ВБП происходило, как и ранее, в группе терапии ниволумабом в сравнении с группой стандартной химиотерапии вне зависимости от этого фактора. ОВ за 12 мес в группе ниволумаба составила 31,3 % у ранее получавших цетуксимаб и 38,5 % у ранее не получавших цетуксимаб пациентов [27].

Интересно, что влияние предшествующего лечения цетуксимабом проявлялось в сторону улучшения отдаленных показателей только в группе стандартной химиотерапии. Так, ОВ за 12 мес в этой группе составила 25,4 % у пациентов, получавших ранее цетуксимаб, и 11,0 % у не получавших подобной терапии. Однако самое большое различие в медиане ОВ и частоте объективного ответа между группами ниволумаба и стандартной химиотерапии отмечено у пациентов, не получавших ранее цетуксимаб, особенно в популяции ВПЧ-позитивного рака: различие медиан ОВ в этих группах достигало 5-кратного уровня — 15,6 и 3,1 мес соответственно. Следует отметить, что этот разрыв был обусловлен в большей степени увеличением противоопухолевого эффекта ниволумаба у больных, которым ранее не проводили лечение цетуксимабом (табл. 3, см. рис. 8). То есть при приеме цетуксимаба, по-видимому, происходила селекция опухолевых клеток в сторону снижения иммунозависимости в основном в группе ВПЧ-позитивного рака с низкой (<1 %) экспрессией PD-L1, что приводило к снижению эффективности ниволумаба после терапии цетуксимабом.

Также была сделана попытка определить прогностические биологические маркеры эффекта лечения ниволумабом. В основном оценивали рецепторный статус лимфоцитов периферической крови (PD-1, экспрессирующие CD8⁺-эффекторные клетки в комбинации с рецепторами CTLA-4 и TIM-3, а также CD4⁺-регуляторные клетки). Получены данные о некой корреляции этих показателей с выраженностью противоопухолевой активности ниволумаба, однако все результаты были недостоверными. Исследователи сделали вывод о том, что лучше проводить оценку подобных показателей в лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль [28].

Заключение

Использование ингибиторов иммунного ответа в терапии ПРГШ является перспективным направлением, способным улучшить результаты лечения пациентов с этим тяжелым заболеванием. Ниволумаб достоверно продлевает выживаемость пациентов с прогрессирующим рецидивным и метастатическим ПРГШ, рефрактерным к стандартной терапии, вне зависимости от экспрессии PD-L1 и ВПЧ-статуса. В то же время при применении ниволумаба у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках более 1 % и при наличии ВПЧ-ассоциированного рака наблюдается большая выраженность противоопухолевого эффекта.

Серьезной проблемой, ограничивающей возможности стандартной химиотерапии, являются узкий терапевтический интервал и неминуемое снижение качества жизни, приводящие нередко к отказу пациента от продолжения лечения, даже эффективного. Ингибиторы иммунного ответа выгодно отличаются от стандартной химиотерапии своим лучшим токсическим профилем, что чрезвычайно важно с учетом необходимости

Таблица 3. Общая выживаемость в группах, получавших ниволумаб и стандартную химиотерапию, в зависимости от ВПЧ, PD-L-статуса и наличия предшествующей терапии цетуксимабом (адаптировано из [27])

Table 3. Overall survival of patients receiving nivolumab or standard chemotherapy depending on their HPV and PD-L status and previous therapy with cetuximab (adapted from [27])

Параметр Parameter	Ниволумаб Nivolumab		Химиотерапия Chemotherapy		Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95% CI)	В пользу Better approach	
	<i>n</i>	Медиана ОВ, мес Median OS, months	<i>n</i>	Медиана ОВ, мес Median OS, months		ниволумаба Nivolumab better	химиотерапии chemotherapy better
Пациенты, получавшие ранее цетуксимаб Patients that have previously received cetuximab							
Статус форм вируса папилломы человека Human papilloma virus status							
положительный positive	36	8,2	18	6,0	1,16 (0,61–2,19)		
отрицательный negative	33	7,5	20	4,8	0,63 (0,34–1,18)		
неизвестен no data	78	6,1	36	5,1	0,89 (0,57–1,37)		
PD–L1 экспрессия PD–L1 expression							
≥1 %	52	8,0	40	4,7	0,66 (0,41–1,05)		
<1 %	50	4,9	20	5,1	1,14 (0,64–1,63)		
Не оценена Not evaluated	45	8,7	14	5,9	0,84 (0,44–1,63)		
Только 1 предшеству- ющая линия терапии One previous therapy cycle only	44	8,0	23	6,2	0,88 (0,51–1,54)		
Пациенты, ранее не получавшие цетуксимаб Patients that have never received cetuximab							
Статус форм вируса папилломы человека Human papilloma virus status							
положительный positive	27	15,6	11	3,1	0,30 (0,13–0,69)		
отрицательный negative	22	8,3	17	7,4	0,66 (0,34–1,38)		
неизвестен no data	44	5,4	19	4,1	0,57 (0,32–1,01)		
PD–L1 экспрессия PD–L1 expression							
≥1 %	36	8,3	21	4,0	0,33 (0,18–0,61)		
<1 %	23	12,9	18	7,0	0,41 (0,20–0,86)		
не оценена not evaluated	34	4,4	8	5,4	1,00 (0,41–2,44)		
Только 1 предшест- вующая линия терапии One previous therapy cycle only	62	7,8	35	4,9	0,60 (0,38–0,96)		

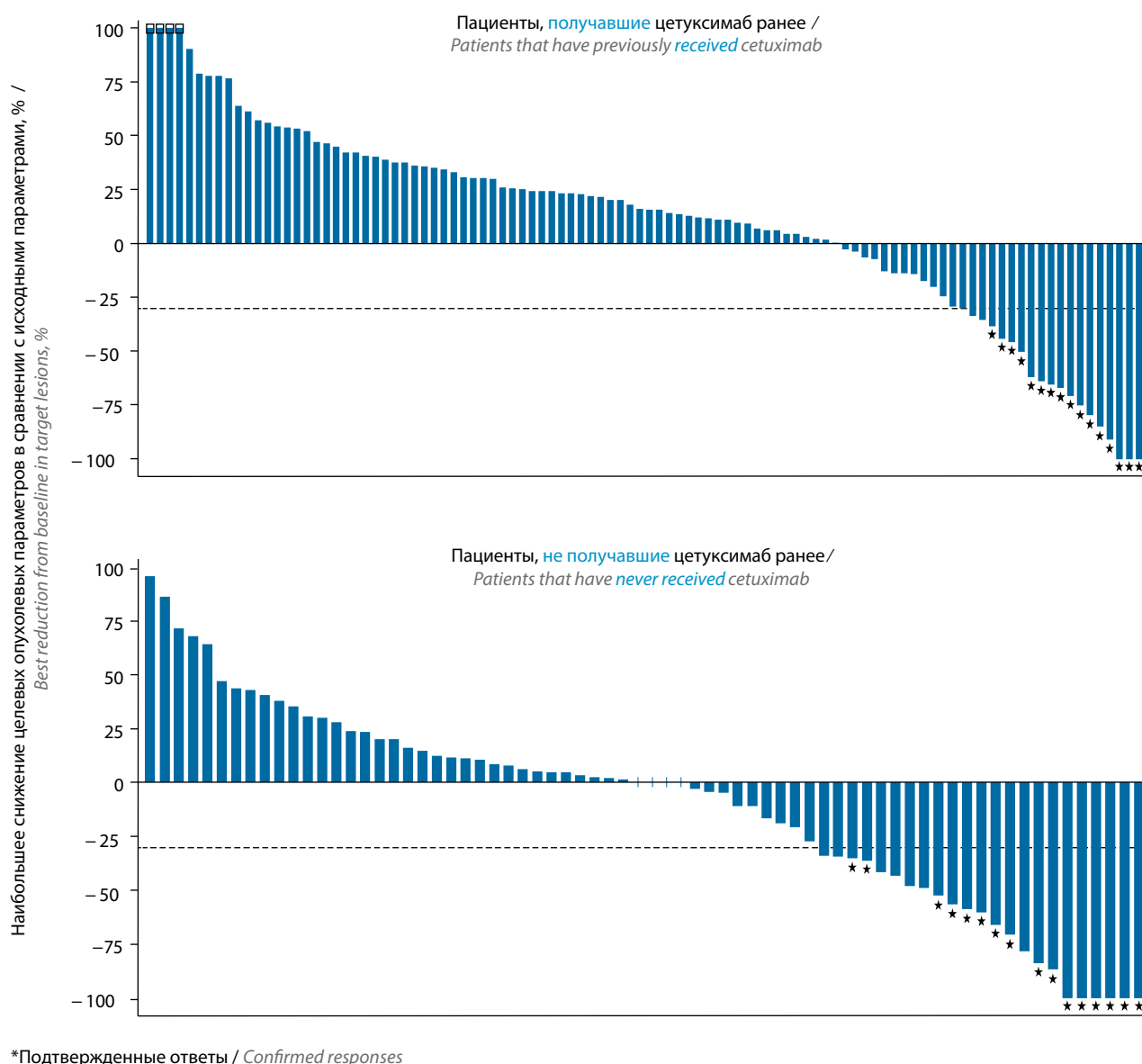


Рис. 8. Выраженность противоопухолевого ответа в группе получавших ниволумаб пациентов в зависимости от наличия или отсутствия проведенной ранее терапии цетуксимабом (адаптировано из [27])

Fig. 8. Intensity of anti-tumor response in patients receiving nivolumab depending on the previous therapy with cetuximab (adapted from [27])

длительной терапии у таких пациентов. При этом качество жизни больных, получающих подобную терапию, в большинстве случаев не ухудшается.

Не менее значимым является определение показаний к продолжению терапии ингибиторами иммунного ответа у пациентов с позитивной клинической динамикой и увеличением размеров таргетных очагов (по данным лучевых методов диагностики). Предварительные результаты указывают на перспективность применения ниволумаба и в этой группе больных.

Препарат продемонстрировал увеличение эффективности лечения при раннем его включении в лечебный план. Медиана ОВ выросла более чем в 2 раза

при включении ниволумаба уже в 1-ю линию терапии рецидива после проведения стандартного лечения первичных больных.

Многие исследователи высказывают мнение о возможном синергизме активности цетуксимаба и ингибиторов иммунного ответа. Данные, полученные в исследовании CheckMate 141, продемонстрировали необходимость дальнейшего изучения эффективности этой комбинации. Скорее всего, эта схема покажет свою эффективность в группе пациентов с ПРГШ, не ассоциированным с ВПЧ-инфекцией, т.е. при наличии опухолей, обладающих высоким уровнем мутационной нагрузки и связанной с ней иммуногенностью.

Очевидно, что необходим поиск нового направления в прогнозе реакции организма на лечение ингибиторами иммунного ответа на основе биологических маркеров в опухолевой ткани и ее микроокружении. Крайне интересным является определение эффективности терапии ингибиторами иммунного ответа в качестве 1-й линии терапии ПРГШ, особенно комбинацией препаратов, ингибирующих разные точки иммунного ответа (PD-1 и CTLA-4).

В ближайшее время планируется проведение двух клинических исследований с включением ниволумаба:

1) CheckMate 651 (NCT02741570): рандомизированное открытое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в сравнении с режимом EXTREME в качестве терапии 1-й линии для рецидивного/метастатического ПРГШ;

2) CheckMate 714 (NCT02823574): двойное слепое сравнительное исследование II фазы по изучению эффективности комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в сравнении с лечением только ниволумабом в качестве терапии 1-й линии рецидивного/метастатического ПРГШ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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

1. Pignon J.P., le Maître A., Maillard E., Bourhis J.; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014. PMID: 19446902.
2. Bernier J., Dommange C., Ozsahin M. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945–52. DOI: 10.1056/NEJMoa032641. PMID: 15128894.
3. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–44. DOI: 10.1056/NEJMoa032646. PMID: 15128893.
4. Saloura V., Cohen E.E., Licitra L. et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:1227–39. DOI: 10.1007/s00280-014-2459-z. PMID: 24714973.
5. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450–61. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001. PMID: 25858804.
6. Li J., Jie H.B., Lei Y. et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2015;75:508–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1215. PMID: 25480946.
7. Badoual C., Hans S., Merillon N. et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;73:128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606. PMID: 23135914.
8. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the cell-intrinsic and -extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN γ that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016;76:1031–43. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2001. PMID: 26676749.
9. Mapara M.Y., Sykes M. Tolerance and cancer: mechanisms of tumor evasion and strategies for breaking tolerance. *J Clin Oncol* 2004;22:1136–51. DOI: 10.1200/jco.2004.10.041.
10. Muenst S., Läubli H., Soysal S.D. et al. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *J Intern Med* 2016; 279(6):541–62. DOI: 10.1111/joim.12470. PMID: 26748421.
11. Gillison M.L. Oropharyngeal cancer: a potential consequence of concomitant HPV and HIV infection. *Curr Opin Oncol* 2009;21:439–44. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32832f3e1b.
12. Fuehrer T. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *memo* (2016) 9:66–69. DOI: 10.1007/s12254-016-0270-8.
13. Ferris R.L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3293–304. DOI: 10.1200/jco.2015.61.1509.
14. Kuss I., Hathaway B., Ferris R.L., Gooding W., Whiteside T.L. Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2004;10:3755–62. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0054.
15. Nguyen N., Bellile E., Thomas D. et al. Tumor infiltrating lymphocytes and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38(7):1074–84. DOI: 10.1002/hed.24406. PMID: 26879675.
16. Lalami Y., Awada A. Innovative perspectives of immunotherapy in head and neck cancer. From relevant scientific rationale to effective clinical practice. *Cancer Treat Rev* 2016;43:113–23. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.01.001.
17. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011;480:480–9. DOI: 10.1038/nature10673. PMID: 26827699.
18. Zandberg D.P., Strome S.E. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2014;50:627–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.04.003. PMID: 24819861.
19. Parikh F., Duluc D., Imai N. et al. Chemoradiotherapy-induced upregulation of PD-1 antagonizes immunity to HPV-related oropharyngeal cancer. *Cancer Res* 2014; 74(24):7205–16. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-1913.
20. Swanson M.S., Sinha UK. Rationale for combined blockade of PD-1 and CTLA-4 in advanced head and neck squamous cell cancer – Review of current data. *Oral Oncology* 2015; 51:12–15. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.010. PMID: 25459157.

21. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415–21. DOI: 10.1038/nature12477. PMID: 23945592.
22. Ferris R.L., Blumenschein G.Jr, 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.
23. Haddad R. et al. Treatment beyond progression with nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in the Phase 3 Checkmate 141 Study. Poster presented at the American Association for Cancer Research Annual Meeting; April 1–5, 2017; Washington, DC, USA.
24. Gillison M.L. et al. Presented at ASCO 2017, abstract 6019.
25. Srivastava R.M., Lee S.C., Andrade Filho P.A. et al. Cetuximab-activated natural killer and dendabstracritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2013;19:1858–72.
26. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the Cell-Intrinsic and -Extrinsic Pathways Downstream of EGFR and IFN γ That Induce PD-L1 Expression in Head and Neck Cancer. *Cancer Res* 2016;76(5):1031–43.
27. Ferris R.L. et al. Presented at ASCO 2017, abstract 6020.
28. Concha-Benavente F. et al. Presented at ASCO 2017, abstract 6050.

Статья поступила: 29.09.2017. **Принята в печать:** 23.10.2017.

Article received: 29.09.2017. **Accepted for publication:** 23.10.2017.

Современные возможности и перспективы химиолучевой терапии генерализованного медуллярного рака щитовидной железы (обзор литературы)

И.С. Пимонова, А.А. Ильин, П.А. Исаев, Ф.Е. Севрюков

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

Контакты: Ирина Сергеевна Пимонова ipimonova@gmail.com

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) характеризуется наиболее агрессивным течением среди дифференцированных тиреоидных карцином и сопровождается ранним и обширным метастазированием. До 60 % случаев МРЩЖ уже на момент первичной диагностики представляют собой диссеминированные формы заболевания (III–IV стадия). Общая пяти- и десятилетняя выживаемость больных МРЩЖ составляет соответственно 85–89 и 73–75 %. В то же время 5-летняя выживаемость больных с III–IV стадией МРЩЖ резко снижается и не превышает 5–10 %. Поэтому проблема лечения диссеминированных форм МРЩЖ занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии. В статье проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросам эффективности лучевой и лекарственной терапии в отношении генерализованного МРЩЖ. Особое внимание уделено современным перспективным направлениям лечения данной категории больных, таким как радионуклидная терапия костных метастазов и таргетная терапия с применением ингибиторов тирозинкиназы.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, отдаленные метастазы, лучевая и лекарственная терапия

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-87-95

Current capabilities and prospects of chemoradiotherapy for medullary thyroid cancer (a literature review)

I.S. Pimonova, A.A. Ilyin, P.A. Isaev, F.E. Sevryukov

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

Medullary thyroid cancer (MTC) is characterized by the most aggressive course among differentiated thyroid carcinomas and is accompanied by early and extensive metastasis. Up to 60 % of patients with MTC already have disseminated forms of the disease (stage III–IV) by the moment of diagnosis. Overall five-year and ten-year survival of patients with MTC is 85–89 and 73–75 %, respectively, whereas five-year survival rate in patients with stage III–IV MTC is significantly lower and does not exceed 5–10 %. Therefore, treatment of disseminated forms of MTC is an extremely important problem in clinical oncology. The article gives an overview of Russian and foreign publications on the effectiveness of radiation and drug therapy for generalized MTC. Particular attention is paid to modern promising treatment strategies used for this category of patients, such as radionuclide therapy of bone metastases and targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors.

Key words: medullary thyroid cancer, distant metastases, radiation and drug therapy

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), опухоль из парафолликулярных С-клеток, характеризуется наиболее агрессивным течением среди дифференцированных тиреоидных карцином и составляет до 12 % от всех злокачественных новообразований этой локализации [1]. По сообщениям многих авторов, эта цифра во всем мире неуклонно растет [2]. Распространенность данной патологии в РФ не отличается от общемировых значений и составляет 0,3–0,5 на 100 тыс. населения [3, 4].

Парафолликулярные клетки являются составной частью системы APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation — поглощение предшественника аминов и его декарбоксилирование) и продуцируют кальцитонин. Раково-эмбриональный антиген и кальцитонин получили широкое применение в клинической практике как опухолевые маркеры МРЩЖ. Определение их концентрации в сыворотке крови считается важным тестом для диагностики МРЩЖ, раннего выявления рецидива и прогрессирования опухолевого

процесса, оценки эффективности проводимого лечения.

Несмотря на улучшение методов лучевой и лабораторной диагностики тиреоидных карцином [5], заболеваемость генерализованными формами и смертность от МРЩЖ остаются высокими. МРЩЖ рано и обширно метастазирует. Только в 17 % случаев заболевание диагностируется на I стадии, когда хирургическое лечение позволяет излечить пациента. До 70 % больных уже на момент первичной диагностики МРЩЖ имеют регионарные метастазы. Вероятность полного выздоровления в этом случае, несмотря на обширные хирургические вмешательства, достаточно низка, а риски дальнейшего прогрессирования заболевания и генерализации процесса — высоки [6]. Данные литературы свидетельствуют, что прогноз заболевания также резко ухудшается при отсутствии у опухоли собственной капсулы [7]. До 60 % случаев МРЩЖ уже на момент первичной диагностики представляют диссеминированные формы заболевания (III–IV стадия).

Общая пяти- и десятилетняя выживаемость больных МРЩЖ составляет 85–89 и 73–75 % соответственно. В то же время 5-летняя выживаемость больных с III–IV стадиями МРЩЖ резко снижается и не превышает 5–10 % [8]. Поэтому проблема лечения диссеминированных форм МРЩЖ занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии.

Как известно, основным методом лечения МРЩЖ является хирургический. Полного излечения удается добиться лишь в небольшом количестве случаев (не более 20 %). Проблемную группу представляют пациенты, у которых сохраняется высокий уровень кальцитонина после операции, при отсутствии явных клинических признаков рецидива заболевания, — «маркерный» рецидив. Значительной также представляется проблема ведения больных с наличием отдаленных метастазов [8]. Опухоли нейроэндокринного происхождения слабо реагируют на лекарственные и лучевые воздействия [9]. Данные отечественной и зарубежной литературы об эффективности дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) у данной категории больных неоднозначны и противоречивы и требуют дополнительного исследования [10].

Согласно публикациям, ДЛТ у больных МРЩЖ длительное время использовалась не только с паллиативной целью у неоперабельных больных, но и у пациентов с персистирующей гиперкальцитонинемией [11]. Однако лишь небольшое количество авторов сообщает об эффективности проводимого лечения. Так, в 1998 г. В. Frank и соавт. [11] опубликовали результаты лечения 59 пациентов с МРЩЖ, где демонстрируется эффективность применения лучевой терапии (ЛТ) в лечении больных МРЩЖ. ДЛТ в суммарной очаговой дозе до 54 Гр использовалась в качестве адъювантной терапии. Местный рецидив возник у 18 (30 %) пациентов,

в то время как в 24 (44,4 %) случаях в течение 5 лет не отмечалось признаков заболевания. У 12 (25,6 %) больных, которым не проводилась адъювантная ДЛТ, рецидив возник во всех случаях, что может косвенно свидетельствовать об эффективности ионизирующего излучения в отношении МРЩЖ.

Однако, по мнению большинства исследователей, достоверного улучшения прогноза заболевания при применении ДЛТ выявлено не было. В 2000 г. М. Носега [12] сообщает, что у 202 пациентов, пролеченных с использованием ДЛТ, отсутствовала положительная динамика. Ряд авторов сходятся во мнении, что ЛТ не только не улучшает течение МРЩЖ, но может оказывать неблагоприятное влияние на прогноз заболевания [2]. Все это привело к тому, что в большинстве клиник отказались в настоящий момент от рутинного использования ДЛТ при ведении больных МРЩЖ [13].

В своей монографии П.О. Румянцев указывает на то, что в целом ДЛТ все же имеет, хотя и ограниченные, показания для лечения больных МРЩЖ при нерадикально удаленных опухолях, распространяющихся на трахею, пищевод, мягкие ткани. Если во время операции не удалось провести полную резекцию опухоли или ее выполнение сопряжено с высоким риском для жизни пациента, то в качестве адъювантного метода можно рассматривать ДЛТ. Поле облучения — отступ по 2 см во все стороны от границ, маркированных танталовыми скобками. Облучение ведется в режиме традиционного фракционирования дозы (по 2 Гр 5 раз в неделю) до суммарной очаговой дозы (СОД) 56–60 Гр. Поля облучения можно бустировать на СОД 40 Гр. Кроме того, в монографии есть указание на эффективное применение ДЛТ при болевом синдроме от сдавления органов [14]. Подобные подходы описаны и в международных рекомендациях [1].

Метастазы в кости — одно из наиболее распространенных проявлений прогрессирования опухолевого процесса. По обзорным данным, частота костных метастазов при МРЩЖ составляет от 28 до 60 % [15]. Метастазы МРЩЖ длительное время могут иметь бессимптомное течение и быть случайной находкой при скинтиграфическом исследовании скелета. Клиническая картина метастазов в кости при МРЩЖ характеризуется болевым синдромом, реже патологическими переломами [16]. Болевой синдром выступает самым частым и одним из клинически значимых признаков метастатического поражения костей. Он проявляется в период болезни у 60–80 % пациентов с метастазами в кости. Метастатические боли, как правило, характеризуются интенсивностью, неуклонным прогрессированием, устойчивостью к обезболивающей терапии. Они существенно ухудшают общий статус больного [17]. При этом другие физиологические параметры могут оставаться в удовлетворительном состоянии, а проблема костных болей может стать ведущей

в течение достаточно длительного времени. Болевой синдром в таких случаях становится доминирующим фактором, снижающим качество жизни пациента [18]. Несмотря на то, что на сегодняшний день нет никаких методов радикального излечения больных с множественными метастазами МРЦЖ в кости, даже при минимально благоприятном прогнозе необходимо стремиться к сохранению, а если возможно, и к повышению качества жизни таких больных [1].

Существуют различные методы лечения пациентов с метастатическим поражением костей и болевым синдромом: ДЛТ, химио- и гормонотерапия, бисфосфонаты, хирургическое лечение, физические методы (системная магнитотерапия и др.), симптоматическое лечение (обезболивающие препараты и др.), радионуклидная терапия [19].

С 80-х годов в индустриально развитых странах при лечении множественных костных метастазов стала активно применяться радионуклидная терапия. Метод основан на способности некоторых β -излучающих препаратов накапливаться в метастатических очагах. «Внутреннее облучение» β -частицами позволяет достичь редукции опухолевой инфильтрации и обеспечить обезболивание [15]. Принцип действия радиофармпрепаратов для терапии костных метастазов сходен с таковым при использовании диагностических остеотропных препаратов (технеция [99m] оксифтор, технеция [99m] пирофосфат и др.), широко применяемых для визуализации поражений скелета. Они фиксируются в костной ткани благодаря способности фосфонатных полимеров образовывать прочные связи с кальцием и концентрироваться в основном в минеральной части кости.

Как метод лечения терапия остеотропными препаратами была впервые предложена еще в 1-й пол. XX в., когда для снижения костных болей были применены радиоактивные изотопы ^{32}P и ^{89}Sr [17]. Эти попытки имели немало осложнений (прежде всего гематотоксических), поэтому в последующем он не имел широкого распространения. «Возрождение» остеотропной радионуклидной терапии произошло в 80-х годах, после усовершенствования подходов как к производству препаратов, так и к самой процедуре терапии. В последние 20 лет применение этого вида лечения стало распространенным во многих радиологических и онкологических клиниках мира, спектр радиофармпрепаратов значительно расширился. Некоторые авторы рассматривают его как альтернативу субтотальному облучению тела, называя этот метод системной лучевой терапией [19]. Другие считают этот вид терапии селективно направленным лучевым воздействием на очаги костного метастазирования [20].

В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов сейчас активно используются радиофармпрепараты на основе ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{33}P , ^{186}Re ,

^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{131}I и др. [21]. Самарий ^{153}Sm EDTMP (ethylenediaminetetramethylenephosphonate — этилендиамин-тетра(метиленовая фосфоновая кислота), ЭДТМФ) был впервые применен в клинической практике в конце 1997 г. Он стал первым остеотропным радиотерапевтическим препаратом, разработанным в России (рег. № 000008/01—2000, патент РФ № 2162714 от 20.06.00). По механизму действия он близок к зарубежному аналогу — ^{153}Sm EDTMP [22]. Лечение больных проводится в клинике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (МРНЦ им. А.Ф. Цыба) — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск). Совместно с ведущими клиниками России (ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России) реализуются практические программы по высокотехнологичному лечению с применением радионуклидной терапии самарием ^{153}Sm .

По своей химической природе самарий ^{153}Sm EDTMP является фосфонатным соединением, которое транспортирует радионуклид ^{153}Sm в очаги с потребностью в усиленной минерализации (метастазы). Наиболее высокая концентрация препарата обнаруживается в периферических участках костных метастазов [15]. В этих зонах локально создаются высокие дозы β -излучения, воздействующие на опухолевую ткань, участки перифокальной инфильтрации и воспаления, а также на остеокласты, разрушающие костную ткань. Все эти механизмы обеспечивают торможение опухолевой прогрессии и уменьшают интенсивность болевого синдрома [18].

Вводят препараты на основе ^{153}Sm внутривенно капельно из расчета 0,5–1,5 МКи/кг. Наиболее часто используют дозировку 1,0 МКи/кг. Обычно обезболивающее действие начинается через несколько (5–10) дней, хотя возможно и более отсроченное начало клинического эффекта [17]. Продолжительность подавления болей, так же как и у других препаратов, вариабельна, но обычно указывают на 3–6 мес [16]. Эффективность в паллиативном лечении, отмеченная различными авторами, колеблется в среднем от 70 до 80 % [15].

Как и у других препаратов, миелосупрессия является практически единственным требующим внимания осложнением, хотя в большинстве публикаций случаи критического снижения гематологических показателей не приведены. В настоящее время в России препараты на основе ^{153}Sm применяются главным образом в МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск), где прошли лечение более 500 больных с костными метастазами опухолей различных локализаций.

Лекарственная терапия пациентов с генерализованным МРЦЖ представляет собой сложную задачу.

Это утверждение определяется несколькими факторами: во-первых, незначительным количеством наблюдений МРЩЖ (тем более генерализованных форм), во-вторых, относительно небольшим клиническим опытом применения в мире различных схем химиотерапии при этой патологии [23].

С 1990-х годов основу терапии данной категории больных составляли антрациклиновые антибиотики, алкалоиды, алкилирующие соединения, антиметаболиты, препараты платины и др. Их воздействие на опухоль было дифференцировано фазами клеточного цикла, в основном путем нарушения синтеза ДНК и РНК [24]. Возможность применения химиотерапии при генерализованном МРЩЖ в настоящее время продолжает изучаться и может рассматриваться в качестве адъювантного метода лечения [25]. Хотя имеются данные о том, что после проведения химиотерапии опухоль становится операбельной [26], большинство авторов заявляют, что МРЩЖ относится к категории новообразований, на которые цитотоксические противоопухолевые препараты не оказывают значимого терапевтического действия, поскольку не обладают высокой избирательностью [27].

В 2009 г. J.-P. Pignon и соавт. опубликовали случай успешного проведения комбинированного лечения у 61-летней пациентки с отдаленными метастазами МРЩЖ. После тиреоидэктомии уровень сывороточного тиреоглобулина (ТГТ) у нее составлял 1123 пг/мл. В результате проведения ДЛТ в сочетании с химиотерапией 5-фторурацилом (5-ФУ) в дозе 450 мг/м² и дакарбазином (250 мг/м²) на фоне инфузионной терапии было отмечено снижение уровня сывороточного ТГТ до 254 пг/мл [28].

В большинстве случаев используется либо монохимиотерапия (МХТ), либо полихимиотерапия (ПХТ). При МХТ в лечении может применяться доксорубин [28] (в дозе по 60 мг/м² 1 раз в 3–4 нед; или по 20–30 мг/м² в течение 3 дней каждые 3–4 нед или из расчета 30 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю). Перерыв между курсами длится 3–4 нед. После его применения в самостоятельном варианте положительную реакцию отмечали в 31–45 % случаев [28]. ПХТ в среднем эффективнее, чем МХТ доксорубином. L.-T. Wu и соавт. [29] в 1994 г. информировали об использовании сочетания циклофосфида (750 мг/м² внутривенно — 1 день), винкристина (4 мг/м²—1 день) и дакарбазина (600 мг/м² во 2-й день ПХТ). M. Franz в 1997 г. [30] публикует схемы, широко применяемые для лечения нейроэндокринных опухолей, в том числе и APUD-систему: доксорубин 50 мг/м², цисплатин 60 мг/м², виндесин 3 или 5 мг/м², 5-ФУ 450 мг/м² и дакарбазин 250 мг/м². При этом предлагается использовать иммунотерапию с интерфероном [29] в качестве провокации.

Наиболее широко в регионарной химиотерапии применяют внутриартериальное введение противо-

опухолевых препаратов, его активно использовали и в МНИОИ им. П.А. Герцена. Для его осуществления проводят катетеризацию верхних щитовидных артерий, для чего перевязывают верхние гортанные артерии. Зону распределения лекарственного вещества определяют путем введения в катетер до 2,5 мл 1 % раствора метиленового синего. Из 18 больных, наблюдаемых в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (в том числе 2 больных МРЩЖ, получивших лечение противоопухолевыми препаратами), у половины пациентов отмечен частичный эффект, т. е. уменьшение на 50 % и более размера опухоли.

Таким образом, противоопухолевая химиотерапия становится перспективной для дальнейшего изучения как метод, способствующий регрессии опухоли. Однако лекарственное лечение МРЩЖ не получило широкого распространения вследствие относительно невысокой его эффективности. В большинстве случаев медулярные карциномы малочувствительны к системным лекарственным воздействиям [30]. Исходя из этого многие авторы считают, что в химиотерапии С-клеточных опухолей нет смысла [5, 9, 31]. В наблюдениях указанных клиницистов частичную регрессию удалось получить у 8,3–33 % больных МРЩЖ. По мнению E. Kebebew и соавт., показания к ПХТ при МРЩЖ должны рассматриваться в последнюю очередь [31].

Для регионарной химиотерапии рекомендуются сочетания цисплатина с доксорубином или 5-ФУ, циклофосфана с метотрексатом, 5-ФУ с метотрексатом [5]. С другой стороны, агрессивность течения МРЩЖ позволяет ожидать некоторого ответа на цитостатические препараты в соответствии с положениями теоретической онкологии. Ряд исследователей считают медулярные опухоли щитовидной железы высоко- или умеренно чувствительными к лекарственному воздействию блеомицина, доксорубина, цисплатина [32, 33]. Подобное лечение, по данным P. De Besi и соавт. [32], привело к полной и частичной ремиссии у 9,1 и 31,8 % больных соответственно, к стабилизации процесса — у 18,2 %, эффект отсутствовал у 9,1 % пациентов. В случае неэффективности указанной методики рекомендуют резервную схему: винкристин, 5-ФУ, метотрексат. При ее использовании G. Benker и соавт. получили частичную ремиссию у всех пациентов [33].

В клинике МРНЦ им А.Ф. Цыба системная ПХТ была проведена 15 больным с распространенными формами МРЩЖ (III–IV стадия заболевания). Для лечения использовали комбинации идарубина гидрохлорида, дакарбазина, 5-ФУ, а также ифосфамида, цисплатина, винорелбина, гемцитабина. В анализируемой литературе мы не нашли клинического применения подобной комбинации препаратов. Вместе с тем указание на возможность лечения данными препаратами в комбинациях мы встретили в работе П.О. Румянцева [14]: частичная регрессия была отмечена у 8 больных, у 6 пациентов

зарегистрирована стабилизация и у 1 пациентки — прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения. Таким образом, положительный ответ мы наблюдали в 53 % случаев. Подобные результаты получены М. Schlumberger и соавт. в 2012 г. в группе больных, где положительный ответ был в 55 % наблюдений после использования комбинации дакарбазина, 5-ФУ и стрептозотоцина [2]. МРЩЖ оказался мало чувствительным к винорелбину и гемцитабину [34]. Токсическое воздействие препаратов, стимуляция возникновения нейтропении, анемии и тромбоцитопении отмечены при использовании ифосфамида и цисплатина, дерматотоксичность и флебиты при использовании идарубицина гидрохлорида и дакарбазина. Побочные явления в виде тошноты, рвоты, снижения аппетита наблюдались в основном при использовании 5-ФУ и цисплатина и не были основанием для прекращения лечения. При применении различных комбинаций препаратов и оценке содержания опухолевых маркеров по мониторингу у всех больных не выявлено значимой динамики. Продолжительность терапевтического эффекта оказалось небольшой.

Иммунотерапевтические методы с включением интерферона и/или интерлейкина-2 широко использовались в клинической практике в конце прошлого века и до недавнего времени являлись единственным стандартом лекарственного лечения больных генерализованным МРЩЖ. Ввиду единичных наблюдений в отечественной и зарубежной практике оценить отдаленные результаты лечения не представляется возможным. При использовании цитокинов в лечении иных нозологий частота объективных эффектов в общей популяции больных остается невысокой — всего 10–15 %, а медиана продолжительности жизни и 5-летняя выживаемость не превышают 12 мес и 5 % [35].

По данным ряда проспективных клинических исследований, цитотоксическая МХТ с использованием доксорубицина сопровождалась частичной регрессией в 0–20 % случаев и всего лишь на протяжении нескольких месяцев. Комбинация доксорубицина с цисплатином не увеличивала частоту объективных ответов, однако приводила к повышению токсичности терапии [33]. Схемы ПХТ с различными комбинациями 5-ФУ, дакарбазина, стрептозотоцина, циклофосфамида и винкристина сопровождалась объективным ответом не более чем в 20 % случаев [28]. Новые цитотоксические химиотерапевтические препараты, такие как таксаны, гемцитабин и иринотекан, не применялись для лечения больных генерализованным МРЩЖ. Интерферон α и аналоги соматостатина, применявшиеся как в качестве монотерапии, так и в комбинации, давали лишь умеренно выраженное и непродолжительное уменьшение диареи как паранеопластического синдрома [36]. Иммунотерапия с использованием стволовых клеток может быть эффективной, однако

требует дальнейшего исследования [29]. Применение моноклональных антител к раково-эмбриональному антигену и ДТРА (диэтилентриаминпентауксусная кислота), а также к ДТРА, меченной ^{131}I , малоэффективно в отношении крупных метастатических опухолей [37].

Молекулярно-генетические исследования последних десятилетий выявили важную особенность опухолевых клеток. Во многих карциномах обнаружена гиперэкспрессия целого ряда нормальных белков, способствующих развитию опухолевого фенотипа, т. е. появлению таких характерных для неоплазий свойств, как способность к неограниченной пролиферации, инвазии, метастазированию и ингибированию апоптоза. Таким образом, появилась возможность целенаправленно воздействовать на специфические молекулярные мишени в опухолевых клетках. Реальность и практическая значимость такого подхода уже доказаны появлением эффективных молекулярно-направленных противоопухолевых препаратов. Особенность таргетных препаратов и их отличие от так называемых классических цитостатиков заключается в том, что они создаются для направленного взаимодействия с заранее установленными и охарактеризованными молекулами, которые имеют важное (зачастую ключевое) значение для протекания процессов, определяющих возникновение и развитие злокачественной опухоли.

Центральную роль в системе внутриклеточной трансдукции сигнала играет тирозинкиназа, так как она является частью рецепторов многих ростовых факторов и служит отправной точкой сложной системы взаимодействия разных внутриклеточных сигнальных молекул. Система обеспечивает транскрипцию генов и контроль таких фундаментальных процессов, как клеточный цикл, пролиферация, дифференцировка, адгезия и подвижность клеток, клеточная гибель. Подавление активности этих молекул и тем самым воздействие на опухолевый процесс возможно с помощью специально синтезированных химических соединений — ингибиторов протеинкиназ.

С внедрением в клиническую практику препаратов с таргетным механизмом действия удалось значительно улучшить результаты терапии больных диссеминированным МРЩЖ. Так, совсем недавно Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило новый низкомолекулярный таргетный препарат (действующее вещество — кабозантиниб) для лечения метастатического МРЩЖ. Кабозантиниб — это ингибитор нескольких значимых в развитии опухоли киназ (в частности RET и MET), а также рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR-2) [43]. Оценка действия препарата была основана на результатах международного многоцентрового исследования, в котором кабозантиниб продемонстрировал улучшение выживаемости без

прогрессирования по сравнению с плацебо [44]. Больные метастатическим МРЩЖ были рандомизированы в соотношении 2 : 1 в группы с терапией кабозантинибом ($n = 219$) или плацебо ($n = 111$), которые получали перорально 1 раз в день. Стратификация осуществлялась по возрасту и предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы. Лечение проводилось до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Важно отметить, что при прогрессировании на «терапии» плацебо переход на исследуемый препарат не разрешался.

Из 330 пациентов мужчины составляли 67 %. Медиана возраста равнялась 55 годам, 23 % больных были старше 65 лет. По 4-балльной шкале ECOG 54 % пациентов имели 0 баллов. У 92 % больных в анамнезе была тиреоидэктомия, 25 % получали 2 линии и более лекарственной терапии, 21 % — ингибиторы тирозинкиназы [45]. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) была основной конечной точкой эффективности в исследовании. Медиана ВБП составила 11,2 мес для кабозантиниба и только 4,0 мес для плацебо. Различия были значимо достоверными: отношение рисков (ОР) 0,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,40, $p < 0,0001$. Частота объективных ответов составила 27 % для ингибитора (все ответы — частичные), медиана продолжительности ответа — 14,7 мес (95 % ДИ 11,1–19,3). В группе плацебо объективных ответов не зарегистрировано (0 %, $p < 0,0001$) [46]. В Российской Федерации данный препарат в настоящее время не зарегистрирован.

Единственным разрешенным с 2013 г. препаратом для лечения нерезектабельного МРЩЖ в нашей стране является вандетаниб — ингибитор рецепторов тирозинкиназы. В изолированных ферментных тест-системах он выраженно ингибирует тирозинкиназную активность киназы RET, рецепторов фактора роста VEGFR-2 и -3 (FLT-4) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) с тирозинкиназной активностью [46, 47]. С его активностью в отношении рецепторов RET, VEGFR-2 и EGFR тирозинкиназы вандетаниб является подходящим препаратом для лечения генерализованного МРЩЖ.

Недавно было завершено клиническое рандомизированное, двойное слепое исследование по сравнению терапии вандетанибом (300 мг в день) с плацебо у пациентов с местно-распространенным и генерализованным МРЩЖ. Было продемонстрировано значительное преимущество в ВБП у пациентов, получавших вандетаниб, по сравнению с группой плацебо (медиана ВБП — 11 мес против 5,8 мес, ОР 0,63; 95 % ДИ 0,43–0,92). Также было продемонстрировано численное преимущество в пользу вандетаниба в трехлетней общей выживаемости (59 % против 49 %). Нежелательные явления в данном исследовании были аналогичны тем, о которых сообщалось ранее в программах монотера-

пии вандетанибом. У 53 % пациентов, принимавших вандетаниб, были явления СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events — Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений) III степени и выше, из которых наиболее распространенными были удлинение интервала QTc (14 %) и диарея (10 %), и у 26 % пациентов зарегистрировано по крайней мере одно серьезное нежелательное явление. Число пациентов, прекративших прием вандетаниба в связи с развитием нежелательных явлений, составило 24 (33 %) в группе вандетаниба ($n = 72$) и 4 (6 %) — в группе плацебо ($n = 73$). Наиболее распространенными побочными эффектами, которые привели к прекращению приема вандетаниба, были удлинение интервала QTc на ЭКГ (7 % больных) и диарея (6 % больных). У 22 % пациентов, получавших вандетаниб, потребовалось снижение дозы на весь период последующего лечения из-за нежелательных явлений.

В работе S. Lebourneux и соавт. (2012) [1] отражены результаты клинического исследования № NCT00537095 (рандомизированного, двойного слепого исследования II фазы) у пациентов с местно-распространенным или генерализованным МРЩЖ в 16 европейских медицинских центрах. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая ($n = 72$) получала вандетаниб (300 мг в сутки), вторая ($n = 73$) — плацебо. За время исследования у 113 (78 %) больных отмечена прогрессия: у 52 (72 %) в группе вандетаниба и у 61 (84 %) в группе плацебо. Умерли 40 пациентов — 19 (26 %) в группе вандетаниба и 21 (29 %) в группе плацебо. Больные, получавшие вандетаниб, имели более длительный период выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой плацебо (ОР 0,63; 60 % ДИ 0,54–0,74; $p = 0,008$). Медиана выживаемости без прогрессирования составляла 11,1 мес (95 % ДИ 7,7–14,0) в группе вандетаниба и 5,9 мес (4,0–8,9) в группе плацебо. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III степени и выше были:

- удлинение интервала QTc на ЭКГ: у 10 (14 %) из 73 пациентов в группе вандетаниба против 0 больных из группы плацебо,
- диарея: 7 (10 %) больных против 0 больных),
- астения: 5 (7 %) больных против 3 (4 %) больных.

Двое пациентов из группы вандетаниба и один из группы плацебо умерли от серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением (кровотечение из кожных метастазов и пневмония в группе вандетаниба, пневмония в группе плацебо).

Подобные результаты получены M.R. Cooper и соавт. [34] в ходе рандомизированного, двойного слепого клинического исследования III фазы у пациентов с местно-распространенным и генерализованным МРЩЖ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я ($n = 231$) получала вандетаниб по 300 мг в сутки, 2-я ($n = 100$) — плацебо. Больные группы вандетаниба

имели более длительный период выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой плацебо (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,31–0,69; $p < 0,001$). Различий в общей выживаемости отмечено не было. Большинство нежелательных явлений относились к I–II степени и были купированы редукцией дозы либо перерывом в лечении. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были диарея, артериальная гипертензия, удлинение интервала QT на ЭКГ и общая слабость.

Согласно результатам международного рандомизированного исследования ZETA, прием вандетаниба сопровождался статистически значимым увеличением частоты объективного ответа: 45 % в сравнении с 13 % в группе плацебо (ОР 5,4) [48, 49].

В России не проводилось глобальных исследований по изучению лекарственной терапии таргетными препаратами генерализованного МРЩЖ (вне рамок клинических исследований). В доступной отечественной литературе имеются лишь 3 работы с описанием результатов единичных клинических наблюдений [50–52].

Таким образом, проведенный анализ данных, касающихся вопросов химиолучевой терапии генерализованного медуллярного рака щитовидной железы, в современной отечественной и зарубежной печати демонстрирует неоднозначность мнений, а порой и их противоречие. Сравнительная редкость медуллярной карциномы не позволяет большинству авторов

использовать полученные данные для оценки статистической значимости результатов. По-видимому, это является одной из причин отсутствия на сегодняшний день четко сформулированного подхода и алгоритма ведения больных генерализованным медуллярным раком щитовидной железы. Доступным и одним из самых распространенных адъювантных методов лечения в настоящее время признана дистанционная гамма-терапия. Вместе с тем сравнительно низкие показатели местного эффекта лечения и выраженные лучевые реакции диктуют необходимость поиска новых подходов к лечению. В этом контексте особый интерес представляет радионуклидная терапия костных метастазов самарием ^{153}Sm . Низкая эффективность системной полихимиотерапии показана в большом числе клинических работ. В то же время в ряде исследований продемонстрирована способность ингибиторов тирозинкиназы блокировать отдельные звенья биохимических механизмов роста и деления клеток медуллярной карциномы, что ставит необходимым условием проведение дополнительных разработок в этом направлении. Неудовлетворительные результаты лечения больных генерализованным медуллярным раком щитовидной железы потенцируют современные исследования по комплексной оценке возможностей и перспектив химиолучевой терапии этой онкологии щитовидной железы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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

1. Leboulleux S., Bastholt L., Krause T. et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:897–905. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70335-2. PMID: 22898678.
2. Schlumberger M., Bastholt L., Dralle H. et al. European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2012;1:5–14. DOI: 10.1159/000336977. PMID: 24782992.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России. М., 2017. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Situation with cancer care in Russia. Moscow, 2017. (In Russ.)]
4. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск 2017;26(2):26–40. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Combination of fundamental and applied research comprises the basis for high-level scientific results and their implementation into medical practice. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk* 2017;26(2):26–40. (In Russ.)]
5. Ball D.W. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(3):823–37. DOI: 10.1016/j.ecl.2007.04.001. PMID: 17673130.
6. Raue F., Frank-Raue K. Long-Term Follow-up in Medullary Thyroid Carcinoma Recent Results. *Cancer Res* 2015;204:207–25. DOI: 10.1007/978-3-319-22542-5_10. PMID: 26494391.
7. Fialkowski E., DeBenedetti M., Moley J. et al. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2008;32(5):754–65. DOI: 10.1007/s00268-007-9317-7. PMID: 18188643.
8. Kebebew E., Ituarte P.H., Siperstein A.E. et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88(5):1139–48. PMID: 10699905.
9. Orlandi F., Caraci P., Mussa A. et al. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:135–47. PMID: 11397669.
10. Pacini F., Castagna M.G., Cipri C., Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):475–85. DOI: 10.1016/j.clon.2010.05.002. PMID: 20627492.
11. Frank B., Rosenberg-Bourgin M., Caillou B. et al. Medullary thyroid carcinoma: search for histological predictors of survival (109 proband cases

- analysis). *Hum Pathol* 1998;29(10):1078–84. PMID: 9781645.
12. Nocera M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;83:715–8. DOI: 110.1054/bjoc.2000.1314. PMID: 10952773.
13. Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American thyroid association. *Thyroid* 2009;19:565–612. DOI: 110.1089/thy.2008.0403. PMID: 19469690.
14. Румянцев П.О. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 448 с. [Rumyantsev P.O. Thyroid cancer. Modern approaches to the diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 448 p. (In Russ.)].
15. Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases. *Alasbimn Journal, Special Issue: 8th World Congress of Nuclear Medicine* 2002;17.
16. Turner J.H., Martindale A.A., Sorby P. et al. Samarium-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis. *Eur J Nucl Med* 1999;15:784–95. PMID: 2483138.
17. Silberstein E.B., Buscombe J.R., Mc. Ewans A. et al. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases. *Society of nuclear medicine procedure guidelines manual*. 2003. P. 145–53. DOI: 110.1089/jpm.2009.9633. PMID: 19416037.
18. Enrique O., Zhongyun P., Parma E.P. et al. Efficacy and toxicity of Sm-153-EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. *World J Nucl Med* 2002;1(1):21–7.
19. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. и др. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей. В кн.: Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. Т. 1. Под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чиссова, О.П. Модникова. М., 2004. С. 493–541. ISBN 5594039500458. Доступно по: <http://kingmed.info/media/book/2/1349.pdf>. [Modnikov O.P., Novikov G.A., Rodionov V.V. et al. Modern approaches to the treatment of multiple metastatic bone lesions. In: A course of lectures on palliative care for cancer patients. Vol. 1. Ed. by G.A. Novikov, V.I. Chissov, O.P. Modnikov. Moscow, 2004. P. 493–541. ISBN 5594039500458. Available from: <http://kingmed.info/media/book/2/1349.pdf>. (In Russ.)]
20. Рыжков А.Д., Габуня Р.И., Ширяев С.В. и др. Лечение болевого синдрома при метастазах в кости рака молочной железы с помощью хлорида стронция-89. *Маммология* 2006;3:54–9. [Ryzhkov A.D., Gabuniya R.I., Shiryayev S.V. et al. Treatment of pain in patients with bone metastases of breast cancer using strontium-89 chloride. *Mammologia = Mammology* 2006;3:54–9. (In Russ.)].
21. Chakraborty S., Das T., Unni P.R. et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Eng J Med* 1994;330:592–6. DOI: 110.1056/NEJM199403033300902. PMID: 7508092.
22. Крылов В.В. Радионуклидная терапия самарием оксабифором, ¹⁵³Sm при метастатических поражениях костей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Обнинск, 2007. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/radionuklidnaya-terapiya-samariem-oksabiforom-153sm-pri-metastaticheskikh-porazheniyah-kostey> [Krylov V.V. Radionuclide therapy with samarium-oxabiphore (¹⁵³Sm) in patients with metastatic bone lesions. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Obninsk, 2007. Available from: <http://medical-diss.com/medicina/radionuklidnaya-terapiya-samariem-oksabiforom-153sm-pri-metastaticheskikh-porazheniyah-kostey> (In Russ.)].
23. Абдулхабилова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. и др. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2013;2: 4–16. [Abdulkhabirova F.M., Beltsevich D.G., Vanushko V. E. et al. Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Endocrine surgery* 2013;2:4–16. (In Russ.)].
24. Карман Д.Б., Варфоломеев С.Д. Полиморфизм внутриклеточных белков и эффективность противоопухолевых препаратов. В кн.: Постгеномные исследования и технологии. М.: МАКС Пресс, 2011. [Karman D.B., Varfolomeev S.D. Polymorphism of intracellular proteins and the efficacy of cancer drugs. In: Postgenomic research and technology. Moscow: MAKS Press, 2011. (In Russ.)].
25. Gomez K., Varghese J., Jimenez C. Medullary thyroid carcinoma: molecular signaling pathways and emerging therapies. *J Thyroid Res* 2011;2011:815–26. DOI: 110.4061/2011/815826. PMID: 21687607.
26. Sherman S.I. Targeted therapies for thyroid tumors. *Mod Pathol* 2011;24(Suppl. 2):44–52. DOI: 110.1038/modpathol.2010.165. PMID: 21455200.
27. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute in the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16. PMID: 10655437.
28. Pignon J.-P., Le Maitre A., Maillard A. et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14. DOI: 110.1016/j.radonc.2009.04.014. PMID: 19446902.
29. Wu L.T., Averbuch S.D., Ball D.W. et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Cancer* 1994;73(2):432–6. PMID: 8293411.
30. Franz M.G. Medullary thyroid cancer. *Cancer Control* 1997;4(1):25–9. PMID: 10763000.
31. Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H. et al. Response and toxicity of cisplatin and 120-t 5-fluorouracil infusion in pretreated and untreated patients with advanced epidermoid cancer of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1990;13(3):194–8. PMID: 2346125.
32. Benker G., Hackenberg K., Hoff H.G. et al. Combined doxorubicin and bleomycin treatment of metastasizing thyroid carcinoma: results in 21 patients. *Dtsch Med Wochenschr (German)* 1977;102(52):1908–13. PMID: 74313.
33. Cooper M.R., Yi S.Y., Alghamdi W. et al. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Pharmacother* 2014;48(3):387–94. DOI: 110.1177/1060028013512791. PMID: 24259657.
34. Schott M. Immune surveillance by dendritic cells: potential implication for immunotherapy of endocrine cancers. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:779–95. DOI: 110.1677/erc.1.01133. PMID: 16954430.
35. Robinson B.G., Pas-Ares L., Krebs A. et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2664–71. DOI: 110.1210/jc.2009-2461. PMID: 20371662.
36. Chatal J.F. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-

- carcinoembryonic-antigen radioimmuno-therapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 2006;24:1705–11. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4917. PMID: 16549819.
38. Smith J.A., Wilson L., Azarenko O. et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry* 2010;49:1331–7. DOI: 10.1021/bi901810u. PMID: 20030375.
39. Nagilla M., Brown R.I., Cohen E.E. Cabozantinib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Adv Ther* 2012;29:925–34. PMID: 10316418.
40. Smith D.C., Smith M.R., Sweeny C. et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol* 2013;31:412–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.0494. PMID: 23169517.
41. Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signalling, angiogenesis and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002;62:4645–55. PMID: 12183421.
42. Carlomagno F. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002;62(24):7284–90. PMID: 12499271.
43. Wells S.A., Gosnell J.E., Gagel R.F. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6604. PMID: 20065189.
44. Wells S.A. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040. PMID: 22025146.
45. Решетов И.В., Бойко А.В., Геворков А.Р. и соавт. Таргетная терапия плоскоклеточного рака головы и шеи. *Голова и шея* 2013;1:8–13. [Reshetov I.V., Boyko A.V., Gevorkov A.P. et al. Targeted therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Golova i sheya = Head and Neck* 2013;1:8–13. (In Russ.)].
46. Румянцев П.О., Исаев П.А. Клинические случаи эффективности нексавара (сорафениба) после терапии ¹³¹I у больных метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2014;2:46–50. [Rumyantsev P.O., Isaev P.A. Cases of effective treatment with Nexavar (sorafenib) after ¹³¹I therapy in patients with metastatic differentiated thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2014;2:46–50. (In Russ.)]
47. Румянцев П.О., Румянцева У.В. Таргетная терапия вандетанибом медуллярного рака щитовидной железы у детей и подростков. *Онкопедиатрия* 2015;2:115–20. [Rumyantsev P.O., Rumyantseva U.V. Targeted therapy with vandetanib for medullary thyroid cancer in children and adolescents. *Onkopediatriya = Pediatric Oncology* 2015;2:115–20. (In Russ.)]

Таргетная терапия высокодифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к радиоактивному йоду (обзор литературы)

С.В. Васильков, П.А. Исаев, И.С. Пимонова, А.А. Ильин, Ф.Е. Севрюков

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

Контакты: Сергей Валерьевич Васильков vsv003@mail.ru

Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) относят к неагрессивным опухолям из-за того, что он долгое время способен не увеличиваться и не метастазировать в окружающие ткани и органы. Современная медицина имеет возможность справиться с этим заболеванием, выявив его на ранних стадиях и начав своевременное лечение, которое включает операцию и последующую радиоiodотерапию по показаниям. В то же время резистентность отдаленных метастазов к терапии радиоактивным йодом у больных ВДРЩЖ значительно ухудшает прогноз выживаемости. Результаты применения химиопрепаратов не позволили рекомендовать их в качестве терапии выбора. Сегодня достижения противоопухолевого лекарственного лечения связаны, главным образом, с развитием таргетной терапии, а именно с применением отдельных ингибиторов тирозинкиназы, в частности Сорафениба. Он стал первым зарегистрированным в России препаратом, доказавшим свою терапевтическую эффективность у пациентов с данной патологией, возможности лечения которых в настоящее время крайне ограничены или отсутствуют.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, радиоiodрезистентность, таргетная терапия

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-96-102

Target therapy of high differentiated carcinoma resistant to radioiod therapy (review of literature)

S. V. Vasilkov, A. P. Isaev, I. S. Pimenova, A. A. Ilyin, F. E. Sevryukov

A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Highly differentiated thyroid cancer refers to the non-aggressive tumors due to the fact, that it can grow slowly and does not metastasize into surrounding tissues and organs. Modern medicine has the ability to cope with this disease, identify it in the early stages and begin timely treatment, which includes surgery and subsequent radioiodine therapy according to the indications. At the same time, the resistance of distant metastases to radioiodine therapy in patients with highly differentiated thyroid cancer significantly worsens the survival prognosis. Results of the use of chemotherapy do not allow recommend it as a therapy of choice. Today the achievements of antitumoral drug treatment are mainly related to the development of targeted therapy, namely, using individual tyrosine kinase inhibitors, in particular Sorafenib, which became the first registered in Russia drug, proved its therapeutic effectiveness in patients with this pathology, whose treatment options are currently extremely limited or absent.

Key words: highly differentiated thyroid cancer, radioiodresistance, targeted therapy

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является редкой формой злокачественного новообразования, которая встречается в 1 % случаев всех онкологических заболеваний, в то же время составляет 91,2 % от общего числа вновь диагностируемых случаев эндокринного рака [1]. РЩЖ подразделяют в зависимости от гистологического строения на 4 основных типа: 1) папиллярный (наиболее распространенный), 2) фолликулярный, 3) медулярный и 4) анапластический (недифференцированный). Папиллярный и фолликулярный РЩЖ относятся к высокодифференцированным формам рака и в совокупности составляют 95 % всех случаев

РЩЖ. Все высокодифференцированные формы РЩЖ возникают в фолликулярных клетках щитовидной железы (ЩЖ). К другим, более редким формам РЩЖ, развивающимся из фолликулярных клеток, относят Hurthle-клеточную карциному и низкодифференцированную форму РЩЖ [2–4].

В 2013 г. в России было выявлено 9742 случая РЩЖ, умерли от него в том же году 1095 человек. На конец 2013 г. число больных, состоящих на учете с данной патологией, возросло до 133 391, из них 67 % пациентов состояли на учете более 5 лет. Максимум заболеваемости РЩЖ приходится на возраст 50–59 лет. У женщин он встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин.

За 20-летний период (1993–2013) заболеваемость удвоилась и преимущественно за счет лиц молодого и среднего возраста [5]. Ежегодно диагностируются новые случаи РЩЖ: около 56,5 тыс. в США, 34 тыс. в Европе и приблизительно 9 тыс. в Японии с тенденцией к увеличению количества случаев данной патологии по всему миру [6].

Отдаленные метастазы обнаруживают при первичной диагностике менее чем в 5 % случаев высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ), однако рецидив заболевания возникает у 10–15 % пациентов. Стандартным лечением этого прогрессирующего заболевания является хирургическое вмешательство при регионарном рецидиве и радиоiodтерапия в отношении отдаленных метастазов. Это целевой терапевтический подход, при котором используют экспрессию натрий-йодного симпортера для избирательного облучения клеток ЩЖ. Большинство пациентов с РЩЖ фолликулярного происхождения имеют дифференцированные карциномы, которые в некоторой степени сохраняют биологические свойства нормальных клеток ЩЖ, в том числе натрий-йодного симпортера. Наличие этого транспортера необходимо для поглощения йода [7–10]. А поглощение опухолевой тканью радиоактивного йода считается необходимым условием для проведения этого лечения и оценки его эффективности [7].

У пациентов до 45 лет с малыми размерами очагов 10-летняя выживаемость может достигать 90 %. Резистентность метастазов ВДРЩЖ к лечению радиоактивным йодом значительно ухудшает прогноз выживаемости пациентов: так, отсутствие или недостаточное поглощение раковыми клетками радиоактивного йода снижает 10-летнюю выживаемость пациентов до 10 % [11–13]. Для таких больных требуются альтернативные методы лечения [14].

Отдельные химиопрепараты или их комбинации, применяемые в лечении ВДРЩЖ, рефрактерного к терапии радиоактивным йодом, малоэффективны и характеризуются высокой токсичностью [15, 16]. В пересмотренных в 2009 г. руководствах Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций заявляется, что «если пациент с ВДРЩЖ, резистентным к радиоактивному йоду, может быть включен в клиническое исследование, необходимо отказаться от традиционной химиотерапии и перейти напрямую к клиническим испытаниям таргетных препаратов» [17].

Обсуждение

За последние десятилетия был обнаружен ряд генетических мутаций, предрасполагающих к возникновению опухолей. При РЩЖ, впрочем, как и при других заболеваниях подобного рода, перерождение здоровых клеток в раковые сопряжено с изменениями генов, ответственных за деление клеток, их пролиферацию и/или апоптоз [18].

Одна из наиболее распространенных генетических аномалий при ВДРЩЖ, выявляемых в 16–25 % случаев, включает протоонкоген *RET*, ведущий посредством перестроек к слиянию домена тирозинкиназы с концом других генов, активных в фолликулярных клетках ЩЖ [18, 19]. Это приводит к генерализации гибридных онкогенов и белков отмеченных *RET/PTC*, экспрессия которых контролируется агентами, обеспечиваемыми слившимися генами, что ведет к лиганд-независимой активации *RET* в ВДРЩЖ. На сегодняшний день описано несколько десятков таких гибридных белков [19, 20]. Специфичность подобных перестроек *RET/PTC* при злокачественных новообразованиях ЩЖ уже была продемонстрирована в нескольких научных работах [21–24].

Исследования на доброкачественных клетках ЩЖ показали, что ген *BRAF* выступает важным регулятором тирео-специфической экспрессии и пролиферации белка [25]. Активация *BRAF* обнаружена приблизительно в 44 % папиллярных и 24 % анапластических карцином. В анапластической карциноме мутации *BRAF* обнаружены в случаях потери дифференцировки РЩЖ. Мутации *BRAF*V600E составляют более 90 % мутаций этого гена, обнаруженных при РЩЖ [26]. *BRAF*V600E может индуцировать трансформацию клеток ЩЖ *in vitro* и РЩЖ *in vivo*, подтверждая, что данная мутация является онкогеном злокачественных опухолей ЩЖ [27].

Кроме того, при ВДРЩЖ мутация *BRAF* V600E ассоциирована со сверхэкспрессией фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF). А. Espinosa и соавт. обнаружили повышенные уровни VEGF в опухолях ЩЖ по сравнению с нормальной тиреоидной тканью, а интенсивность экспрессии VEGF в ВДРЩЖ коррелировала с высоким риском метастазирования в более коротком времени выживаемости без прогрессирования [27].

Антиангиогенная терапия изначально изучалась на основе сильной васкуляризации ВДРЩЖ. Основываясь на доказательстве того, что ген *BRAF* задействован в развитии папиллярной карциномы, его считают мишенью для системной лекарственной терапии таргетными препаратами [28]. В отчетах по лечению ВДРЩЖ, рефрактерного к терапии радиоактивным йодом, были отражены некоторые многоцелевые ингибиторы. В исследовании терапии мотезанибом с участием 93 пациентов частота ответа составила 14 % [29]. *Мотезаниб* является ингибитором рецептора VEGF-1–3. Как *in vitro*, так и в клеточных тестах этот препарат блокировал аутофосфорилирование *RET* [30]. J.J. Gruber и A.D. Colevas в исследовании по изучению действия мотезаниба отметили выживаемость без прогрессирования, равную приблизительно 12 мес (диапазон: 7,7–19,6 мес) [31]. L. Rosen и соавт. у 3 из 5 пациентов с прогрессирующим ВДРЩЖ на фоне приема мотезаниба получили объективный ответ в виде частичной регрессии метастатических очагов. При этом наиболее распространенными

токсическими эффектами при приеме мотезаниба являлись: утомляемость, тошнота, диарея и гипертония [32]. В целом отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных нежелательных явлений, связанных с его приемом [33].

В другом исследовании с участием пациентов с прогрессирующим ВДРЩЖ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом, 261 пациент был рандомизирован в группу терапии ленвантинибом. Первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП). **Ленвантиниб** — 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). Он продемонстрировал ВБП заболевания, равную 18,3 мес в группе ленвантиниба против 3,6 мес в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования или смерти — 0,21; 99 % доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,31; $p < 0,001$). Связанное с ленвантинибом повышение ВБП заболевания наблюдалось во всех предопределенных подгруппах. Частота ответа составила 64,8 % в группе терапии ленвантинибом (4 полных ответа и 165 частичных) и 1,5 % в группе плацебо ($p < 0,001$). К связанным с проводимой терапией нежелательным эффектам любой степени тяжести, которые отмечались более чем у 40 % пациентов в группе терапии ленвантинибом, относились: артериальная гипертония (67,8 %), диарея (59,4 %), утомляемость или астения (59 %), понижение аппетита (50,2 %), снижение массы тела (46,4 %), тошнота (41 %). Прекращение приема исследуемого лекарственного средства из-за побочных эффектов отмечалось у 37 пациентов, получавших ленвантиниб (14,2 %), и 3 пациентов, получавших плацебо (2,3 %). В группе ленвантиниба 6 из 20 смертей произошли в течение периода лечения и считались связанными с приемом исследуемого препарата [34–38].

Акситиниб — ингибитор тирозинкиназных рецепторов, обладает большей аффинностью к VEGFR-1–3 и, соответственно, может блокировать потенциальные мишени при меньших концентрациях, что может сопровождаться как меньшей токсичностью и лучшей переносимостью, так и более высокой эффективностью. В клиническом исследовании по оценке эффективности этого препарата у больных нерезектабельным метастатическим ВДРЩЖ, в том числе у лиц с ранее проведенными различными химиотерапевтическими режимами, участвовало 60 пациентов [39]. Терапия акситинибом способствовала достижению частоты объективных ответов у 30 % пациентов и увеличению медианы времени до прогрессирования (18,1 мес) вне зависимости от характера предшествующего лечения. Общие побочные эффекты акситиниба включали асте-

нию, стоматит, протеинурию, диарею, гипертонию и тошноту [40].

Пазопаниб — селективный ингибитор VEGFR-1–3, а также PDGFR- α/β . Подобно акситинибу он имеет незначительную ингибирующую активность в отношении онкогенных киназ *RET*, *RET/PTC* и *BRAF*, и поэтому его действие в первую очередь направлено на подавление экспрессии VEGF ВДРЩЖ, рефрактерного к терапии радиоактивным йодом [41]. В исследование были включены 37 пациентов с быстро прогрессирующим ВДРЩЖ. В общей популяции больных, получавших пазопаниб, частота объективных эффектов достигла 32 % и не зависела от ранее проведенной терапии. ВБП в течение полугода была зарегистрирована в 71 % наблюдений. Наиболее часто среди токсических осложнений встречались артериальная гипертония, головная боль и мукозит. Повышение трансаминаз отмечено в 50 % случаев [42].

Сунитиниб также является ингибитором тирозинкиназных рецепторов VEGFR-1–3, а также PDGFR α/β , *c-KIT*, FGFR. Дополнительной мишенью для сунитиниба выступает RET-тирозинкиназный рецептор [43]. В исследовании по изучению эффективности сунитиниба у 31 больного прогрессирующим метастатическим ВДРЩЖ частота объективных эффектов достигла 13 % случаев, стойких стабилизаций — 68 %. В целом переносимость терапии была удовлетворительной. Среди нежелательных явлений отмечены астения, диарея, ладонно-подошвенная эритродизестезия, нейтропения и гипертония [44]. Промежуточный анализ в другом исследовании по изучению эффективности сунитиниба продемонстрировал частичную регрессию и/или стабилизацию заболевания на срок более 12 мес у 2 из 12 больных ДРЩЖ и у 3 из 8 пациентов с медуллярным РЩЖ [45].

Вандетаниб — ингибитор рецепторов тирозинкиназы в изолированных ферментных тест-системах, сильно ингибирует тирозинкиназную активность VEGFR-2 и дополнительно демонстрирует ингибирование рецептора тирозинкиназы, FLT-4 (VEGFR-3) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) с тирозинкиназной активностью [46]. В исследовании по сравнению терапии вандетанибом (300 мг в день) и плацебо у пациентов с местно-распространенным или метастатическим ВДРЩЖ, рефрактерным к радио-йодтерапии, было продемонстрировано значительное преимущество в ВБП у пациентов на вандетанибе по сравнению с группой плацебо (медиана 11 мес против 5,8 мес). Хотя незначимо статистически, но было продемонстрировано численное преимущество в пользу вандетаниба 3-летней общей выживаемости (59 % против 49 %). У 53 % пациентов, принимающих вандетаниб, возникли нежелательные явления, наиболее распространенными среди них были удлинение интервала QT (14 %) и диарея (10 %), и у 26 % пациентов

было зарегистрировано хотя бы одно нежелательное явление. Количество пациентов, прекративших прием вандетаниба в связи с развитием нежелательных явлений, составило 33 % от числа обследуемых, в то время как в группе плацебо — 6 %. Снижение дозы на весь период последующего лечения из-за нежелательных явлений потребовалось 22 % больных, получавших вандетаниб [47,48].

Сорафениб является мультикиназным ингибитором, подавляющим на молекулярном уровне сигналы, которые связаны с патогенезом РЩЖ, включая сигналы, имеющие отношение к ВДРЩЖ. К ним относятся сигнальные пути RAS/BRAF/MEK/ERK, активация лиганд-независимой рецепторной тирозинкиназы *RET/PTC*, сигналы, включающие VEGF, тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и их рецепторы [49,50]. В 2004 г. было доказано, что сорафениб ингибирует *BRAF* дикого типа и мутированный *BRAF* V600E, а также VEGFR-2–3, PDGF-B [51]. В том же исследовании сорафениб показал противоопухолевое действие в ксенотрансплантанных моделях рака молочной железы, толстой кишки, яичников, легких, меланомы и поджелудочной железы человека, продемонстрировав эффективность при опухолях с мутациями в KRAS и BRAF. Терапия сорафенибом также приводила к сокращению на 50–80 % площади и плотности микрососудов в ксенотрансплантантном мутированном *BRAF* толстой кишки. Эти данные говорят о том, что сорафениб выступает ингибитором как RAF-киназы, так и VEGF, нацеленных на путь клеточной пролиферации RAF/MAP/EFK киназы MEK, регулируемой внеклеточными сигналами киназы ERK, и тирозинкиназы рецепторов, поддерживающих ангиогенез опухоли [52].

Результаты исследования, проведенного в 2007 г. I. Plaza-Menacho и соавт., подтвердили положение о том, что сорафениб является мощным ингибитором киназы RET [53]. Они также доказали, что сорафениб эффективен против онкогенного RET с мутациями Val804, ранее демонстрировавшего резистентность к препарату, что дало возможность предположить, что опухоли могут быть неспособны быстро развить резистентность к данному препарату. Исследование, проведенное в 2006 г., показало, что сорафениб ингибирует опухолевый рост в ксенотрансплантантной модели анапластического РЩЖ, экспрессирующего *BRAF*V600E. Сорафениб также нацелен на сигнальную трансдукцию метаболизма MAPK и пролиферацию опухолевых клеток в *BRAF*-положительных линиях раковых клеток ЩЖ. Исследования показали, что сорафениб может ингибировать клеточные линии низкодифференцированного РЩЖ независимо от того, несут ли они мутации *BRAF*V600E [54, 55].

В 4 исследованиях по изучению сорафениба принимали участие 168 пациентов, страдающих РЩЖ, в том числе 133 пациента (79 %) с дифференцирован-

ным гистологическим подтипом. Медиана ВВП заболевания варьировала от 58 до 84 нед, частичный ответ наблюдали почти у 25 % пациентов, а частота контроля и стабилизация заболевания + частичный ответ составляли 59–100 %. Эти результаты были достигнуты, несмотря на постоянную или временную редукцию дозы препарата примерно у 62 % пациентов вследствие развития нежелательных явлений. Авторы пришли к заключению, что сорафениб в целом хорошо переносится и демонстрирует клиническую активность против метастатического ВДРЩЖ, но тщательное наблюдение и активное лечение токсичности очень важны. Большинство нежелательных явлений в этих исследованиях относились к I или II степени тяжести и поддавались коррекции. Шесть наиболее частых проявлений токсичности, связанных с применением препарата, включают ладонно-подошвенную кожную реакцию, сыпь, анорексию, диарею, гипертензию и усталость [56–59].

В начале июня 2013 г. на съезде Американской ассоциации клинической онкологии (ASCO 2013, Чикаго, США) были доложены результаты клинического исследования III фазы применения сорафениба при ВДРЩЖ, резистентном к радиоактивному йоду, (DECISION) — первого за последние 40 лет испытания нового препарата в данной терапевтической области.

Дизайн исследования представлял собой рандомизированное двойное слепое исследование. В группу пациентов, получавших 800 мг сорафениба, были включены 207 больных йод-резистентным ВДЩРЖ, в контрольную — 210 больных. Критериями включения пациентов в исследование были гистологически доказанный местно-распространенный или метастатический ВДРЩЖ, резистентный к терапии радиоактивным йодом, а именно:

- 1) наличие по крайней мере 1 очага, не накапливающего радиоактивный йод;
- 2) прогрессирование опухолевого процесса после введения радиоактивного йода в терапевтической дозе 3,7 ГБк (100 мКи);
- 3) кумулятивная доза радиоактивного йода 600 мКи и более;
- 4) прогрессирование заболевания в течение последних 14 мес (по критериям оценки ответа при солидных опухолях классификации RECIST — Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). При сравнении выживаемости без прогрессирования было обнаружено значительное ее увеличение (320 против 175 нед) в группе пациентов, получавших сорафениб (HR 0,59; 95 % ДИ 0,45–0,76; $p < 0,0001$) [60–62].

В марте 2014 г. на основании исследования DECISION в России был зарегистрирован пероральный мультикиназный ингибитор сорафениб (Нексавар). Важно заметить, что это первый одобренный препарат в мире и России для лечения пациентов с местно-

распространенным или метастатическим ВДРЩЖ, резистентным к терапии радиоактивным йодом [63].

Заключение

Исходя из данных литературного обзора, можно утверждать, что все вышеописанные препараты таргетной терапии показали способность достигать клинического преимущества и рентгенологического подтверждения объективного ответа опухоли. Наибольшие данные по эффективности лечения имеются по пре-

паратам сорафениб и ленвантиниб. Сорафениб представляет новые значительные возможности при лечении нерезектабельного местно-распространенного и метастатического ВДРЩЖ, резистентного к терапии радиоактивным йодом. В случае прогрессирования заболевания назначение тирозинкиназных ингибиторов должно обсуждаться в каждой ситуации персонально в соответствии с рекомендациями Российского общества специалистов по лечению опухолевой патологии головы и шеи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *The Oncologist* 2010;15:146–56. PMID: PMC3227939.
2. Kilfoy B.A., Zheng T., Holford T.R. et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control* 2009;20:525–31. DOI: 10.1007/s10552-008-9260-4. PMID: PMC2788231.
3. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. National Cancer Institute: Bethesda, MD, 2010.
4. Gilliland F.D., Hunt W.C., Morris D.M. et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. *Cancer* 1997;79:564–73. PMID: 9028369.
5. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России: обзор статистической информации за 1993–2013 гг. Под общей ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. С. 464–80. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinskiy V.V. Malignant neoplasms in Russia. Review of statistical information for 1993 to 2013. By eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy. Moscow: P.A. Herzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute, 2015. Pp. 69, 81. (In Russ.)].
6. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. National Cancer Institute: Bethesda, MD, 2010.
7. Radio-iodine halts one type of cancer. *Life Magazine* 1949; October 31: 54–6.
8. Trunnell J.B. The treatment of human thyroid disease with radioactive iodine. *Trans N Y Acad Sci* 1949;11(6):195–201. PMID: 18150148.
9. Maloof F., Vickery A.L., Rapp B. An evaluation of various factors influencing the treatment of metastatic thyroid carcinoma with I 131. *J Clin Endocrinol Metab* 1956;16:1–27. DOI: 10.1210/jcem-16-1-1. PMID: 13278379.
10. Ronga G., Filesi M., Montesano T. et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:12–9. PMID: 15194999.
11. Sherman S.I. Target therapy of thyroid cancer. *Biochem Pharmacol* 2010;80(5):592–601. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.05.003. PMID: 20471374.
12. Chougnet C., Brassard M., Lebouilleux S. et al. Molecular targeted therapies for patients with refractory thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):448–55. DOI: 10.1016/j.clon.2010.04.008. PMID: 20554167.
13. Licitra L., Locati L.D., Greco A. et al. Multikinase inhibitors in thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(6):1012–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.01.010. PMID: 20171085.
14. Kondo T., Ezzat S., Asa S.L. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2006;6:292–306. DOI: 10.1038/nrc1836. PMID: 16557281.
15. Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107:2134–42. DOI: 10.1002/cncr.22244. PMID: 17019736.
16. Sherman S.I. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:464–8. DOI: 10.1016/j.clon.2010.03.014. PMID: 20452757.
17. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association Guidelines management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;9(11):1167–214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110. PMID: 19860577.
18. Segev D.L., Umbricht C., Zeiger M.A. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Surg Oncol* 2003;12:69–90. PMID: 12946479.
19. Pierotti M.A., Santoro M., Jenkins R.B. et al. Characterization of an inversion on the long arm of chromosome 10 juxtaposing D10S170 and RET and creating the oncogenic sequence RET/PTC. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1616–20. PMID: 1542652.
20. Salassidis K., Bruch J., Zizelsberger H. et al. Translocation t(10;14)(q11.2;q22.1) fusing the *kinetin* to the *RET* gene creates a novel rearranged form (PTC8) of the *RET* proto-oncogene in radiation-induced childhood papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2000;60:2786–9. PMID: 10850414.
21. Fagin J.A. Molecular genetics of human thyroid neoplasm. *Annu Rev Med* 1994;45:45–52. DOI: 10.1146/annurev.med.45.1.45. PMID: 8198395.
22. Santoro M., Carlomagno F., Hay I.D. et al. Ret oncogene activation in human

- thyroid neoplasms in restricted to the papillary cancer subtype. *J Clin Invest* 1992;89:1517–22. DOI: 10.1172/JCI115743. PMID: 1569189.
23. Ishizaka Y., Kobayashi S., Ushijima T. et al. Direction of retTPC/PTC transcripts in thyroid adenomas and adenomatous goiter by an RT-PCR method. *Oncogene* 1991;6(9):1667–72. PMID: 1717926.
 24. Jhiang S.M., Caruso D.R., Gilmore E. et al. Detection of the PTC/retTPC oncogene in human thyroid cancer. *Oncogene* 1992;7:1331–7. PMID: 1620547.
 25. Mitsutake N., Knauf J.A., Mitsutake S. et al. Conditional BRAFV600E expression induced DNA synthesis, apoptosis, dedifferentiation, and chromosomal instability in thyroid PCCL3 cells. *Cancer Res* 2005;65:2465–73. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3314. PMID: 15781663.
 26. Salvatore G., DeFalco V., Salerno P. et al. BRAF is therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:1623–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2378. PMID: 16533790.
 27. Espinosa A., Porchia L., Ringel M. Targeting BRAF in thyroid cancer. *Br J Cancer* 2007;96:16–20. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603520. PMID: 17179987.
 28. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:245–62. DOI: 10.1677/erc.1.0978. PMID: 15947100.
 29. Polverino A., Coxon A., Starnes C. et al. AMG 706, an oral, multikinase inhibitor that selectively targets vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and kit receptors, potently inhibits angiogenesis and induces regression in tumor xenografts. *Cancer Res* 2006;66(17):8715–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4665. PMID: 16951187.
 30. Coxon A., Bready J., Fiorino M. et al. Anti-tumor activity of AMG 706, an oral multi-kinase inhibitor, in human medullary thyroid carcinoma xenografts. *Thyroid* 2006;16:920.
 31. Gruber J.J., Colevas A.D. Differentiated thyroid cancer: focus on emerging treatments for radioactive iodine-refractory patients. *Oncologist* 2015;20(2):113–26. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0313. PMID: PMC4319630.
 32. Rosen L.S., Kurzrock R., Mulay M. et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of AMG 706, an oral multikinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2369–76. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.8170. PMID: 17557949.
 33. Bass M.B., Davis M.T., Kivman L. et al. Placental growth factor as a marker of therapeutic response to treatment with motesanib in patients with progressive advanced thyroid cancer, advanced nonsquamous non-small cell lung cancer, and locally recurrent or advanced metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2010;28(Suppl):3037. DOI: 10.1210/jc.2010-0947. PMID: 20739388.
 34. Shoup M., Stojadinovic A., Nissan A. et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197(2):191–7. DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00332-6. PMID: 12892796.
 35. Sala E., Mologni L., Truffa S. et al. BRAF silencing by short hairpin RNA or chemical blockade by PLX4032 leads to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer Res* 2008;6:751–9. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2001. PMID: 18458053.
 36. Flaherty K., Puzanov I., Sosman J. et al. Phase I study of PLX₄₀₃₂: proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009;27(Suppl):9000.
 37. Schwartz G.K., Robertson S., Shen A.A. Phase I study of XL281, a selective oral RAF kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009;27(Suppl):3513. DOI: 10.1007/s10637-014-0191-5. PMID: 25476894.
 38. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015;72(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470. PMID: 25671254.
 39. Cohen E.E., Rosen L.S., Vokes E.E. et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4708–13. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9566. PMID: 18541897.
 40. Bocci G., Man S., Green S.K. et al. Increased plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) as a surrogate marker for optimal therapeutic dosing of VEGF receptor-2 monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2004;64:6616–25. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0401. PMID: 15374976.
 41. Kumar R., Knick V.B., Rudolph S.K. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2012–21. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0193. PMID: 17620431.
 42. Bible K.C., Smallridge R.C., Maples W.J. et al. Phase II trial of pazopanib in progressive, metastatic, iodine-insensitive differentiated thyroid cancers. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009;27(Suppl):3521.
 43. Kim D.W., Jo Y.S., Jung H.S. et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4070–6. DOI: 10.1210/jc.2005-2845. PMID: 16849418.
 44. Dawson S.J., Conus N.M., Toner G.C. et al. Sustained clinical responses to tyrosine kinase inhibitor sunitinib in thyroid carcinoma. *Anticancer Drugs* 2008;19:547–52.
 45. Ravaud A., de la Fouchardière C., Courbon F. Sunitinib in patients with refractory advanced thyroid cancer: the THYSU phase II trial. 2008 [cited 15 December 2008]; available at: http://www.asco.org/ASCO/Meeting/Abstracts&vmview.abst_detail_view&confID.55&abstractID=33144.
 46. Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signalling angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Research* 2002;62:4645–55. PMID: 12183421.
 47. Nikiforova M.N., Kimura E.T., Gandhi M. et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5399–404. DOI: 10.1210/jc.2003-030838. PMID: 14602780.
 48. Lebouilleux S., Bastholt L., Krause T. et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:897–905. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70335-2. PMID: 22898678.
 49. Garcia-Rostan G., Zhao H., Camp R.L. et al. Ras mutation are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3226–35. PubMed Abstract | Publisher Full Text. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.130. PMID: 12947056.
 50. Ricarte-Filho J.C., Ryder M., Chitale D.A. et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009;69(11):4885–93.

- DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0727.
PMID: 19487299.
51. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L.Y. et al. BAY 43–9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099–109.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1443.
PMID: 15466206.
52. Wells S.A., Nevins J.R. Evolving strategies for targeted cancer therapy past, present, and future. *J Natl cancer Inst* 2004;96:980–1.
PMID: 15240773.
53. Plaza-Menacho I., Mologni L., Sala E. et al. Sorafenib functions to potently suppress RET tyrosine kinase activity by direct enzymatic inhibition and promoting RET lysosomal degradation independent of proteasomal targeting. *J Biol Chem* 2007;282:29230–40.
DOI: 10.1074/jbc.M703461200.
PMID: 17664273.
54. Salvatore G., De Falco V., Salerno P. et al. BRAF is a therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:1623–9.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2378.
PMID: 16533790.
55. Carlomagno F., Guida T., Anaganti S. et al. Disease associated mutations at valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors. *Oncogene* 2004;23:6056–63.
DOI: 10.1038/sj.onc.1207810.
PMID: 15184865.
56. Brose M.S., Troxel A.B., Harlacker K. Completion of a phase II study of sorafenib for advanced thyroid cancer [abstract]. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:22.
57. Gupta-Abramson V., Troxel A.B., Nellore A. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4714–9.
DOI: 10.1200/JCO.2008.16.3279.
PMID: 18541894.
58. Kloos R.T., Ringel M.D., Knopp M.V. et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1675–84.
DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2717.
PMCID: PMC2668972.
59. Ahmed M., Barbachano Y., Riddell A.M. Preliminary results of an open labelled phase 2 study evaluating the safety and efficacy of sorafenib in metastatic advanced thyroid cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:6060.
60. Румянцев П.О. Рефрактерность высокодифференцированного рака щитовидной железы к лечению радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2013;3:11–15. [Rumyantsev P.O. Refractory of well-differentiated thyroid cancer to the treatment with radioactive iodine. *Opukholigolovy i shei = Head and Neck Tumors* 2013;3:11–15. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-3-11-15.
DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-3-11-15.
61. 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.
DOI: 10.1186/1471-2407-11-349.
PMID: 21834960.
62. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. Presented at ASCO 2013. *J Clin Oncol* 2013;31:2(suppl): Abstract 4.
DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
PMID: 24768112.
63. Резолюция экспертного совета по вопросам таргетной терапии дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2014;3:10–11. [The resolution of the expert council for targeted therapy of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Opukholigolovy i shei = Head and Neck Tumors* 2014;3:10–11. (In Russ.)].

Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в оценке эффективности таргетной терапии при радиойодрезистентном высокодифференцированном раке щитовидной железы (клиническое наблюдение)

А.А. Оджарова, М.Б. Долгушин, А.М. Мудунов, И.С. Романов, П.Е. Тулин, Д.И. Невзоров

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

Контакты: Акгуль Атаевна Оджарова odzharova07@yandex.ru

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой включена в алгоритм обследования и наблюдения у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с уже установленной радиойодрезистентностью или при подозрении на нее. При оценке эффективности таргетной терапии используются критерии, основанные на значениях SUV_{max} (стандартизованный уровень накопления) в метастазах. В статье показаны результаты ПЭТ-исследований у больной радиойодрезистентным папиллярным раком щитовидной железы, получавшей лечение препаратом сорафениб. Оценена динамика опухолевой активности метастазов по разным количественным показателям.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография, метаболический объем и общий гликолиз опухоли, сорафениб

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-103-107

^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in evaluation of effectiveness of targeted therapy of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (clinical observation)

A.A. Odzharova, M.B. Dolgushin, A.M. Mudunov, I.S. Romanov, P.E. Tulin, D.I. Nevzorov

N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Positron emission tomography (PET) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose is included in the algorithm of examination and monitoring in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. In assessing the effectiveness of targeted therapy, criteria based on the values of SUV_{max} (standardized uptake value) in metastases are used. The article shows the results of PET studies in a patient with radioactive iodine-refractory papillary thyroid cancer treated with sorafenib. The dynamics of tumor activity of metastases by different quantitative indicators were evaluated.

Key words: differentiated thyroid cancer, positron emission tomography/computed tomography, metabolic tumor volume and total lesion glycolysis, sorafenib

Введение

Ежегодная смертность от рака щитовидной железы (РЩЖ) в мире составляет менее 1 % всех смертных исходов от злокачественных новообразований, в России на 100 тыс. человек это 0,7 мужчин и до 3,6 женщин [1]. Папиллярный и фолликулярный типы РЩЖ относятся к высокодифференцированному раку (ВДРЩЖ), составляют до 90 % от всех злокачественных опухолей щитовидной железы и имеют благоприятный прогноз. Несмотря на высокую эффективность комплексной терапии ВДРЩЖ (оперативное вмешательство, супрессивная гормональная терапия и проведение послеоперационной радиойодтерапии), у 20 % пациентов через 5–15 лет заболевание прогрессирует

с метастатическим поражением шейных лимфатических узлов, легких, костной ткани [2].

Патогенез развития и метастазирования ВДРЩЖ весьма важен. При прогрессировании опухолевого процесса биологические характеристики нормальной (фолликулярной) клетки щитовидной железы теряются, в частности снижается содержание на мембране тироцитов белка-переносчика ионов йода — натрий-йодного симпортера, что приводит к потере способности накапливать радиоактивный йод внутри клетки и, как следствие, к развитию радиойодрезистентности [3, 4]. К другим независимым прогностическим факторам риска прогрессирования заболевания относят часто встречающуюся при папиллярном РЩЖ мутацию

гена *BRAF*. Мутация коррелирует с уменьшенной экспрессией натрий-йодного симпортера и увеличенной экспрессией транспортера глюкозы типа 1 (GLUT1), что предполагает более агрессивное течение ВДРЩЖ [5, 6]. Помимо этого, у некоторых пациентов может быть изначальная рефрактерность к радиоактивному йоду либо множественные опухолевые очаги, которые по-разному его накапливают.

Радиойодрезистентность может также возникнуть после или в процессе лечения. В этом случае она обусловлена рядом механизмов нарушения биохимических особенностей опухолевых клеток (изменением генетической регуляции, качественным и количественным изменением синтеза и метаболизма белков, усилением анаэробного гликолиза), которые приводят к так называемой дедифференциации опухолевых клеток. Пятилетняя выживаемость больных с такими нарушениями достигает 66 %, тогда как 10-летняя общая выживаемость составляет только 10 % [7–9].

Международная группа экспертов Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций (АТА и ЕТА) считает, что если один или более метастатических очагов ВДРЩЖ перестают накапливать радиоактивный йод и прогрессируют в размерах, то опухоль признается радиойодрезистентной и следует прекратить лечение радиоактивным йодом и начинать таргетную системную терапию потенциально эффективным мультикиназным ингибитором. В настоящее время в Российской Федерации также приняты критерии радиойодрезистентности ВДРЩЖ, которые совпадают с международными рекомендациями [10–12].

Доказано, что роль позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), как моно-ПЭТ, так и совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с применением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) при первичной диагностике РЩЖ сомнительна и опухоли часто обнаруживаются как инциденталомы при проведении томографии по поводу других заболеваний. Первые сообщения о повышенном накоплении ^{18}F -ФДГ в метастазах ВДРЩЖ были опубликованы более 15 лет назад. Сегодня ПЭТ с ^{18}F -ФДГ включают в алгоритм обследования и наблюдения у больных с уже установленной радиойодрезистентностью или при подозрении на нее [13–15].

Как известно, степень накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли определяется несколькими факторами, самыми важными механизмами из них являются повышенная регуляция определенного типа трансмембранных белков (GLUT1) и относительная гипоксия тканей. Высокий уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли отображает ее агрессивность и указывает на низкую степень дифференцировки клеток, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. В оценке результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных с радиойодрезистентным ВДРЩЖ проведены многочисленные работы с созданием одно-

и многофакторных анализов прогноза, которые бы коррелировали с выживаемостью. Основные изученные факторы — это количество и расположение метастазов, а также уровень накопления ^{18}F -ФДГ по максимальным значениям стандартизованного уровня накопления (SUV_{max}). Во всех работах определено, что основным фактором прогноза, влияющим на выживаемость у этих больных, явились высокие уровни SUV_{max} в очагах [16, 17]. М. Rivera и соавт. в 2008 г. провели гистологические исследования метастазов у 70 пациентов с радиойодрезистентным папиллярным РЩЖ, у которых, по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, определялась высокая метаболическая активность в метастазах, а результаты морфологии выявили, что в некоторых из них морфологические признаки отличались от первичной опухоли. Исследование генотипирования в них дополнительно показало наличие мутаций *PIK3CA* и *AKT1*, которые не встречались в большинстве других метастазов, что могло отражать более «агрессивный» гистологический подтип [18].

При оценке результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у больных со злокачественными опухолями определяющим фактором прогноза являются значения SUV_{max} , а динамика изменений SUV_{max} в процессе лекарственной терапии солидных опухолей широко используется для оценки эффективности лечения (критерии PERCIST — Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors) [19–21]. Независимо от этого за последние несколько лет в медицинском сообществе повысился интерес к другим количественным показателям, получаемым при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, — к метаболическому объему опухоли (MTV — metabolic tumor volume) и производному значению, которое определяет общий гликолиз опухоли (TLG — total lesion glycolysis): $\text{TLG} = \text{SUV}_{\text{mean}} \times \text{MTV}$. По данным ряда исследований, у больных с метастазами солидных опухолей эти значения связаны с общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования. Указанные параметры были впервые предложены S.M. Larson и соавт. для оценки эффективности лечения местно-распространенных опухолей гортаноглотки [22]. В своей работе В.Н. Kim и соавт. оценили значения SUV_{max} , MTV и TLG в опухолевом узле железы у 51 пациента со случайно выявленным ВДРЩЖ при ПЭТ-исследовании щитовидной железы. Они обнаружили, что у 13 больных со значениями MTV более 2,5 см³ и TLG выше 9 мл имелись метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи, тогда как значения SUV_{max} у этих больных существенно не отличались от всех других [23].

До недавнего времени вариантов лечения пациентов с радиойодрезистентным ВДРЩЖ было крайне мало. В качестве альтернативной системной терапии применение таргетных препаратов расширило возможности лекарственного лечения. В настоящее время, после успешных многоцентровых исследований, не-

сколько препаратов из группы мультикиназных ингибиторов вошли в клиническую практику для лечения радиойодрезистентного ВДРЩЖ. Наиболее тщательно изученными и одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США молекулярными препаратами при лечении местно-распространенного, метастатического рефрактерного к препаратам радиоактивного йода ВДРЩЖ являются сорафениб и ленватиниб [24–26].

Представляем клиническое наблюдение больной папиллярным РЩЖ, у которой в качестве мониторинга эффективности таргетной терапии сорафенибом использовались результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Исследования выполнены в отделении позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Клиническое наблюдение

Больной Р., 1953 г.р., с радиойодрезистентным папиллярным РЩЖ проводили ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в качестве мониторинга эффективности таргетной терапии сорафенибом (ингибитор тирозинкиназы).

Из анамнеза: в 1998 г. больной проведена тиреоидэктомия (гистологическое заключение: микрофолликулярные аденомы фетального типа). В 2014 г. при КТ органов грудной клетки (ОГК) выявлены множественные метастазы в легких (размером от 0,2 до 1,7 см), расцененные как метастатическое поражение без выявленного первичного очага. При динамическом наблюдении по данным КТ ОГК определялась умеренно выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров метастазов. В апреле 2015 г. выполнена видеоторакоскопическая резекция латерального сегмента (S4) правого легкого с узловым образованием (гистологическое заключение: метастаз папиллярного РЩЖ). В июле 2015 и мае 2016 г. проведены 2 курса радиойодтерапии (накопления I^{131} в исследованных отделах не выявлено); уровень тиреоглобулина увеличился с 14,0 до 68,5 нг/мл. Установлена радиойодрезистентность, при иммуногистохимии выявлено наличие BRAF-мутации. До начала терапии сорафенибом (800 мг/сут) в июне 2016 г. проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по результатам которой определяются множественные метастазы в легких с высокой метаболической активностью радиофармацевтического препарата (рис. 1а). Через 3 мес (в сентябре 2016 г.) при контрольном ПЭТ/КТ-исследовании отмечено уменьшение размеров всех опухолевых очагов и снижение метаболической активности (рис. 1б). При контрольном исследовании в марте 2017 г., по данным ПЭТ/КТ, определяется отрицательная динамика опухолевого процесса в виде увеличения размеров очагов и метаболической активности (рис. 1в). Отмечено повышение уровня тиреоглобулина с 1,10 до 5,95 нг/мл.

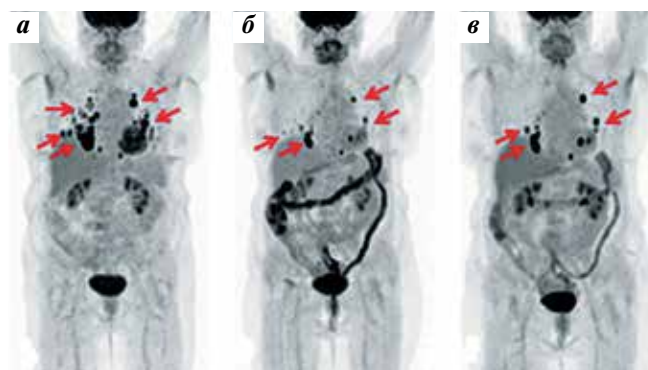


Рис. 1. Позитронная эмиссионная томограмма больной Р., 1953 г.р., с радиойодрезистентным папиллярным РЩЖ (все тело в режиме проекции максимальной интенсивности, стрелками указаны некоторые опухолевые очаги). Динамика изменений до начала таргетной терапии (а) и в процессе терапии сорафенибом: положительная динамика (б) и прогрессирование (в)

Fig. 1. Positron emission tomography image of female patient R., born in 1953, with radioactive iodine-resistant papillary thyroid cancer (whole-body maximum-intensity projection, arrows point out some of the tumor lesions). Dynamics of changes before the start of targeted therapy (a) and during sorafenib therapy: positive dynamics (b) and progression (v)

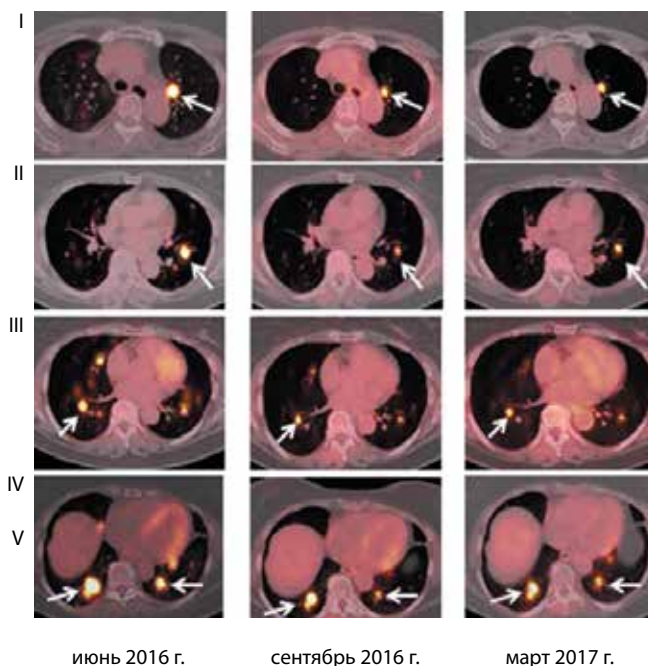


Рис. 2. Та же больная. Снимки совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (стрелками показаны аксиальные срезы 5 опухолевых очагов): в верхней доле (I) и языковых сегментах (II) левого легкого, в нижней доле правого (III и IV) и левого (V) легкого. Динамика изменений (продолжение), слева направо: до начала терапии сорафенибом (июнь 2016 г.), на фоне терапии сорафенибом в процессе (сентябрь 2016 г.) и к концу мониторинга (март 2017 г.)

Fig. 2. The same patient. Images of positron emission tomography combined with computed tomography (arrows show axial sections of 5 tumor lesions): in the upper lobe (I) and lingular lobes (II) of the left lung, in the lower lobes of the right (III and IV) and left (V) lungs. Dynamics of the changes (continuation), from left to right: before sorafenib therapy (June of 2016), during sorafenib therapy (September of 2016) and at the end of monitoring (March of 2017)

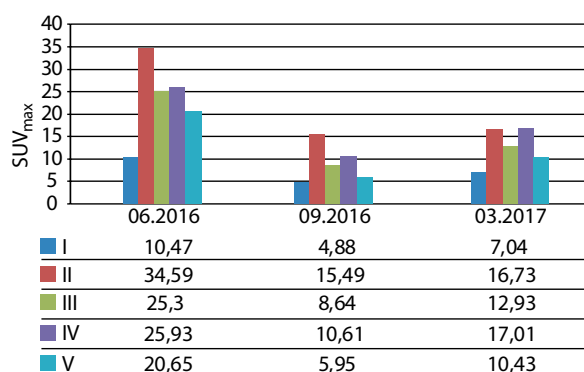


Рис. 3. График изменений SUV_{max} (максимального значения стандартизованного уровня накопления радиофармацевтического препарата) в 5 выбранных очагах в процессе мониторинга: в метастазах верхней доли (I) и языковых сегментах (II) левого легкого, в нижней доле правого (III и IV) и левого (V) легкого

Fig. 3. Changes in SUV_{max} (maximum standardized uptake value for a radio-pharmaceutical) in the 5 chosen lesions during monitoring: in metastases of the upper lobe (I) and lingular lobes (II) of the left lung, in the lower lobes of the right (III and IV) and left (V) lungs

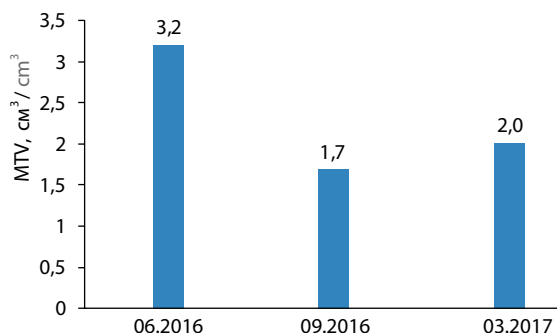


Рис. 4. График изменений метаболического объема опухоли (MTV) по 5 очагам

Fig. 4. Changes in metabolic tumor volume (MTV) for the 5 lesions

Пациентке назначена терапия другим таргетным препаратом.

Помимо оценки метаболической активности опухолевых очагов по значениям SUV_{max} , по пяти наиболее «активным» метастазам дополнительно был проведен анализ изменений TLG и MTV (рис. 2).

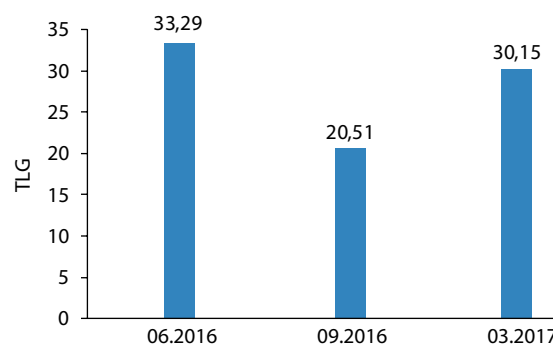


Рис. 5. График изменений общего гликолиза опухоли (TLG) по 5 очагам

Fig. 5. Changes in total lesion glycolysis (TLG) for the 5 lesions

Анализ результатов ПЭТ показал, что на начальном этапе исследования значения SUV_{max} во всех очагах были высокими, снижались в процессе наблюдения с различной динамикой, а к концу мониторинга метаболическая активность во всех очагах вновь увеличилась (рис. 3). Анализ динамики изменений значений MTV (рис. 4) и TLG (рис. 5) выявил, что MTV в выбранных очагах имел схожую со значениями SUV_{max} тенденцию снижения и увеличения показателей в процессе мониторинга. Уровень TLG снижался в процессе терапии незначительно, а к концу исследования возрос практически до начального.

Заключение

С учетом возрастающих требований к значениям любого диагностического метода разрабатывается и изучается большое количество различных показателей, имеющих диагностическую и прогностическую значимость. Результаты динамических ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности терапии сорафенибом у пациентки с радиойодрезистентным папиллярным РЩЖ показали, что, помимо динамики изменений SUV_{max} , значения MTV и TLG при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ также могут быть применены в процессе оценки эффективности таргетной терапии. Для определения прогностической значимости каждого из показателей необходим анализ на большей группе больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал

ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2015.pdf>. [State of oncological care in Russia in 2015 (morbidity and

mortality). Editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI imeni P.A. Hertzena – filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii, 2017. (In Russ.) Available at: <http://>

- oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2015.pdf.]
2. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110. PMID: 19860577.
 3. Spitzweg C., Bible K.C., Hofbauer L.C., Morris J.C. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(10):830–42. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70051-8. PMID: 24898835.
 4. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Фарафонова У.В. и др. Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2015;11(1):50–8. [Semyonov D.Yu., Boriskova M.E., Farafonova U.V. et al. Prognostic value of sodium-iodide symporter (NIS) in differentiated thyroid cancer. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology* 2015;11(1):50–8. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/ket2015150-58.
 5. Riesco-Eizaguirre G. 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(1):257–69. DOI: 10.1677/erc.1.01119.
 6. Zhang Q., Liu S.Z., Zhang Q. et al. Meta-Analyses of Association Between BRAF (V600E) Mutation and Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2016;38(2):763–76. DOI: 10.1159/000443032. PMID: 26871894.
 7. Mian C., Barollo S., Pennelli G. et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131I uptake. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2008;68(1):108–16. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03008.
 8. Lee W., Min H. S., Lee S. M. et al. Relations between pathological markers and radioiodine scan and 18F-FDG PET/CT findings in papillary thyroid cancer patients with recurrent cervical nodal metastases. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49(2):127–34. DOI: 10.1007/s13139-015-0324-6. PMID: PMC4463869.
 9. Wong K.P., Lang B.H. New molecular targeted therapy and redifferentiation therapy for radioiodine-refractory advanced papillary thyroid carcinoma: literature review. *J Thyroid Res* 2012;2012:818204. DOI: 10.1155/2012/818204.
 10. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 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;26:1–33. DOI: 10.1089/thy.2016.0628. PMID: 28114862.
 11. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl.):Abstract LBA6008:5s. DOI: 10.1200/jco.2014.32.18.
 12. 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. [Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V. Criteria of the resistance of the high differentiated thyroid gland carcinoma to the active iodine therapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2014;3:4–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468.
 13. Joensuu H., Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987;28:910–4. PMID: 3572549.
 14. Grunwald F., Kalicke T., Feine U. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1547–52. DOI: 10.1007/s002590050493.
 15. Salvatori M., Biondi B., Rufini V. Imaging in endocrinology: ¹⁸F-FDG PET/CT in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in the diagnosis and follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2015;173(3):115–30. DOI: 10.1530/EJE-15-0066.
 16. Hallett W.A. Quantification in clinical fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2004;25(7):647–50. PMID: 15208490.
 17. Deandreis D., Al-Ghuzlan A., Lebouleux S. et al. Do histological, immunohistochemical and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptake) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18:159–69. DOI: 10.1677/ERC-10-0233.
 18. Rivera M., Tuttle R.M., Ghossein R. Histopathological characterization of radioactive iodine refractory thyroid carcinomas FDG-PET positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008;113:48–56. DOI: 10.1002/cncr.23515.
 19. O J.H., Lodge M.A., Wahl R.L. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PETResponse Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology* 2016;280(2):576–84. DOI: 10.1148/radiol.2016142043. PMID: 26909647.
 20. Vanderhoek M., Perlman S., Jeraj R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response. *J Nucl Med* 2012;53:4–11. DOI: 10.2967/jnumed.111.093443. PMID: 22213818.
 21. Wahl R., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122–50. DOI: 10.2967/jnumed.108.057307. PMID: 19403881.
 22. Larson S.M., Erdi Y., Akhurst T. et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging* 1999;2(3):159–71. DOI:10.1016/S1095-0397(99)00016-3. PMID: 14516540.
 23. Kim B.H., Kim S.-J., Kim S. et al. High metabolic tumor volume and total lesion glycolysis are associated with lateral lymph node metastasis in patients with incidentally detected thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med* 2015;29(8):721–9. DOI: 10.1007/s12149-015-0994-2.
 24. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. DECISION Investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9. PMID: PMC4366116.
 25. Marotta V., Ramundo V., Camera L. et al. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol* 2013;78:760–7. DOI: 10.1111/cen.12057. PMID: 23009688.
 26. 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.

Статья поступила: 09.08.2017. Принята в печать: 12.09.2017.

Article received: 09.08.2017. Accepted for publication: 12.09.2017.

Лучевая терапия менингеальных гемангиоперицитом (обзор литературы и клиническое наблюдение)

А.В. Назаренко¹, Т.Н. Борисова¹, С.В. Медведев², Д.С. Романов¹, Ю.А. Герасимов¹, А.Х. Бекашев³,
А.А. Митрофанов³, Г.Е. Горлачев¹, В.А. Болдырева¹

¹Радиологическое отделение НИИ клинической и экспериментальной радиологии

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

²отделение лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³нейрохирургическое отделение НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 23

Контакты: Денис Сергеевич Романов romanovronc@gmail.com

Менингеальные гемангиоперицитомы — это редкие опухоли оболочек головного мозга, происходящие из перicytes. Основным методом их лечения — хирургический в целях тотального удаления опухоли. Данные анализа приведенных в обзоре литературы исследований свидетельствуют о высоком потенциале послеоперационной дистанционной лучевой терапии к увеличению срока безрецидивной выживаемости таких больных. Рекомендованная суммарная очаговая доза варьирует в диапазоне от 50 до 60 Гр (а по ряду публикаций она превышает 60 Гр) и подводится в режиме классического фракционирования и гипофракционирования, а варианты радиохирургии и стереотаксической радиотерапии являются хорошим решением для лечения рецидивов менингеальных гемангиоперицитом у больных с лучевой терапией в анамнезе.

Ключевые слова: менингеальная гемангиоперицитомы, лучевая терапия, стереотаксическая радиотерапия

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-108-114

Radiation therapy of meningeal hemangiopericytomas (literature review and clinical observation)

A. V. Nazarenko¹, T. N. Borisova¹, S. V. Medvedev², D. S. Romanov¹, Yu. A. Gerasimov¹,
A. Kh. Bekashev³, A. A. Mitrofanov³, G. E. Gorlachev¹, V. A. Boldyreva¹

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

³Neurosurgery Department, Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Meningeal hemangiopericytomas are rare tumors of the meninges developing from pericytes. The main method of their treatment is surgery aimed at total removal of the tumor. Analysis of the literature studies shows high potential of post-operative distant radiation therapy to increase duration of relapse-free survival of these patients. The recommended total radiation dose varies from 50 to 60 Gy (and in some publications, it exceeds 60 Gy). Radiation is applied as classic fractionation and hypofractionation, and different types of radiosurgery and stereotaxic radiotherapy are suitable approaches to treatment of recurrent meningeal hemangiopericytomas in patients with a history of radiation therapy.

Key words: meningeal hemangiopericytoma, radiation therapy, stereotaxic radiotherapy

Термин «гемангиоперицитомы» был впервые использован американскими патологами Arthur Purdy Stout и Margaret Ransone Murray в 1942 г. для описания опухоли мягких тканей, предположительно происходящей из перicytes, с мономорфной популяцией компактных полигональных или веретенообразных клеток и стромальным сосудистым рисунком, ветвящимся наподобие «рогов оленя» (staghorn) [1]. Редкость выявления этих опухолей привела к тому, что работой, включающей описание наибольшего количества кли-

нических наблюдений гемангиоперицитомы (включая детей), остается статья 1976 г. [2].

Локализация первичных опухолей у больных гемангиоперицитомой очень вариабельна: чаще всего поражаются кожа и подкожная жировая клетчатка (34,5 %), скелетные мышцы нижних конечностей (24,5 %), забрюшинное пространство (24 %), область головы и шеи (17 %) [3]. Та же вариабельность наблюдается и у пациентов детского возраста [4]. Учитывая происхождение ее из клеток стенок капилляров, ни одна

из локализаций этой опухоли не должна вызывать удивление.

После многолетних дискуссий было выяснено, что гемангиоперицитомы обладают не только схожими гистологическими особенностями с солитарными фиброзными опухолями, но и схожими генетическими изменениями: инверсией локуса 12q13, приводящей к слиянию генов *NAB2* и *STAT6*, при которой последний экспрессируется. Это может быть выявлено с использованием иммуногистохимических методов. В результате существует мнение об отсутствии необходимости использовать термин «гемангиоперицитомы». Для описания опухолей такого рода в центральной нервной системе из-за различий в признаках гемангиоперицитом и солитарных фиброзных опухолей применялись оба термина, однако в классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения эти опухоли были объединены [5, 6].

Менингеальные гемангиоперицитомы являются редкими опухолями оболочек головного мозга, которые рассматривают в настоящий момент в качестве агрессивных вариантов солитарных фиброзных опухолей твердой мозговой оболочки. Они часто представляют собой крупные образования твердой мозговой оболочки с локальным агрессивным течением, нередко распространяющиеся сквозь свод черепа. При выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) их трудно дифференцировать с гораздо более часто встречающимися менигиомами, но схема их лечения также включает хирургическое удаление с или без дистанционной лучевой терапией для снижения риска рецидивирования, который высок для этого вида опухолей. Степень злокачественности гемангиоперицитом может варьировать от G1 до G3, что определяет агрессивность их течения [5].

Гемангиоперицитомы составляют менее 1 % всех интракраниальных опухолей [7] и 2–4 % всех менингеальных новообразований [8]. Чаше эти опухоли обнаруживаются у 30- и 40-летних пациентов, но до 10 % случаев диагностируются у детей [9]. Несколько чаще с ними сталкиваются пациенты мужского пола: 1,4 : 1 [5, 8].

Клинические проявления опухоли обычно связаны с масс-эффектом и варьируют в зависимости от ее локализации. Головные боли, судорожные приступы, очаговая неврологическая симптоматика — все это может быть симптомами болезни [9]. Вдобавок, до 20 % гемангиоперицитом способны метастазировать отдаленно — обычно в печень, легкие, кости скелета [5, 7, 9], но также встречаются редкие варианты метастазирования, в частности в почки [10, 11].

Основным методом лечения менингеальных гемангиоперицитом является хирургическое удаление опухоли, при этом большое количество работ указывает на необходимость проведения послеоперационного курса дистанционной лучевой терапии с целью сниже-

ния риска развития рецидива в послеоперационной области. Далее представлен ряд работ, приводящих результаты ретроспективного анализа результатов лечения больных менингеальными гемангиоперицитомы.

В 1989 г. B.L. Guthrie и соавт. представили результаты крупного исследования по лечению 44 больных с 1938 (когда этот диагноз еще не был предложен) по 1987 год. Эта работа указывает на случаи операционной смертности (9 % до 1974 г.), а также повествует о 15-, 65- и 76 %-ном риске развития рецидива после выполнения хирургического вмешательства через 1, 5 и 10 лет соответственно. По данным авторов работы, проведение лучевой терапии после 1-й операции увеличивает среднее время до развития рецидива с 34 до 75 мес, а среднюю продолжительность жизни — с 62 до 92 мес [12].

Основываясь на данных своего исследования, K.T. Bastin и M.P. Mehta в 1992 г. сообщили о 90 %-ном актуарном риске развития рецидива в течение 9 лет после проведения только хирургического лечения. Менее 1/3 рецидивов случаются в течение первых 5 лет наблюдения, что может способствовать выработке превратного представления о высоком потенциале излечения менингеальной гемангиоперицитомы с помощью хирургического метода. По мнению авторов, лучевая терапия способна уменьшить риск развития локального рецидива и увеличить показатели безрецидивной и общей выживаемости таких больных. Ответ таких опухолей на лучевую терапию зависит от суммарной очаговой дозы (СОД), и доза более 50 Гр способна обеспечить лучшие показатели безрецидивной выживаемости. Менингеальные гемангиоперицитомы характеризуются медленным, но последовательным ответом на лучевую терапию, по данным МРТ, в отличие от других высокоvascularизированных опухолей головного мозга (таких как артериовенозные мальформации) [13].

S. Uemura и соавт. в 1992 г. описали результаты лечения 7 больных интракраниальными гемангиоперицитомы, у 5 из которых была выполнена предоперационная дистанционная лучевая терапия. Очевидный ответ опухоли на лучевую терапию, по данным компьютерной томографии (КТ) и МРТ, наблюдался уже после СОД 20–30 Гр, а суммарный показатель уменьшения объема составил 80–90 %, и такое уменьшение объема опухоли наблюдалось в течение 5–7 мес после лечения. У тех 5 больных, которым выполнялась предоперационная лучевая терапия, опухоли были удалены без осложнений и массивной кровопотери, а гистологическое исследование послеоперационного материала сообщало о выраженном лечебном патоморфозе в объеме облученной опухоли. Авторы делают вывод о том, что предоперационная лучевая терапия может быть необходима в ситуациях, когда хирургическое удаление опухоли сопряжено с высокими рисками,

а послеоперационная требуется даже в тех случаях, когда опухоль была удалена радикально [14].

Н. Dufour и соавт. в 1998 г. представили результаты лечения 20 больных во французском центре с 1965 по 1995 г. Авторы свидетельствовали о трудности предоперационной дифференциации менингеальных гемангиоперицитом и менингиом с использованием КТ и МРТ и рекомендовали ангиографию как наиболее эффективный метод. Все 20 пациентов были оперированы, но послеоперационная лучевая терапия была выполнена только 12 (60 %) из них. Частота развития локального рецидива составила 45 % (у 9 больных), из которых у 8 больных (88 %) лучевая терапия не проводилась. У 3 (15 %) пациентов в процессе наблюдения были выявлены метастазы за пределами органов нервной системы. В заключение авторы сообщают о достоверном ($p < 0,0001$) снижении риска развития рецидива при использовании после тотального удаления опухоли лучевой терапии в СОД более 50 Гр. Радиохирургические методики могут быть назначены для лечения рецидивных опухолей в наибольшем измерении менее 30 мм [15]. В это исследование был включен еще 1 пациент, и авторы в работе 2001 г., изменив формирование групп анализа и его критерии, добавили следующие выводы: послеоперационная лучевая терапия снижает риск развития локального рецидива, но не развития метастазов в органах центральной нервной системы и вне ее, а также не исключает риска повторного рецидивирования. Наибольший размер рекомендованных к радиохирургии опухолей был уменьшен до 25 мм [16].

М. Someya и соавт. в 2001 г. опубликовали результаты исследования, рассказав не только о возможностях послеоперационной лучевой терапии, но и о ее использовании в качестве терапевтической опции при развитии метастатического процесса — как в веществе головного мозга, так и в костях скелета, правда, такому лечению были подвергнуты только 2 из 4 больных, описанных в исследовании [17].

Ј. Sheehan и соавт. в 2002 г. привели результаты исследования по стереотаксической радиохирургии, проведенной с 1987 по 2001 г. 14 больным с 15 отдельными опухолями. Ранее пациентам были выполнены резекция опухоли через трансфеноидальный доступ (1), краниотомия и резекция (27), эмболизация (1), конвенциональная лучевая терапия (7). Медиана периода наблюдения равнялась 21 мес, среднее значение — 31,3 мес (5—76 мес). Средняя доза, подведенная к краю опухоли, составила 15 Гр. У 11 (79 %) из 14 пациентов получилось достичь локального контроля над опухолями после радиохирургии, а 12 (80 %) опухолей из 15 существенно уменьшились в размерах при последующем наблюдении. Двум пациентам была проведена повторная радиохирургия по поводу региональных интракраниальных рецидивов, ни у одного из них не удалось

достичь долгосрочных показателей локального контроля. Рецидивы после радиохирургии у 3 пациентов развились через 12, 21 и 75 мес, 5-летние показатели локального контроля и общей выживаемости составили 76 и 100 % соответственно (по методу Каплана—Майера). Исследователи не смогли найти зависимость между предшествующей лучевой терапией и размером опухоли и локальным контролем. У 4 (29 %) из 14 пациентов в процессе наблюдения обнаружались отдаленные метастазы, таким образом, радиохирургия не является способом предотвращения развития интра- и экстракраниальных метастазов, но может рассматриваться как опция лечения рецидивов после хирургического лечения и лучевой терапии [18]. Исследование было продолжено, и в 2010 г. та же группа авторов представила данные лечения уже 21 больного, у которого радиохирургии были подвергнуты 28 отдельных опухолей (с 1989 по 2008 г.). В предшествующем радиохирургии периоде больным проводились эмболизации (6), транскраниальные (39) и трансфеноидальные (2) резекции, фракционированная лучевая терапия (8). Средние предписанная и максимальная дозы радиохирургии составили 17 и 40,3 Гр соответственно. Повторная радиохирургия была использована для лечения 13 опухолей. Медиана периода наблюдения равнялась 68 мес (2—138 мес). Рецидивы после радиохирургии были зафиксированы у 11 (52,4 %) из 21 больного гемангиоперицитомой. Из 28 опухолей 8 (28,6 %) уменьшились в размерах, 5 (17,9 %) стабилизировались, а 15 (53,6 %) в конечном счете запорогрессировали. Показатели выживаемости без признаков прогрессирования составили 90, 60,3 и 28,7 % через 1, 3 и 5 лет после первичной радиохирургии на аппарате GammaKnife (Elekta, Швеция). Пятилетний показатель общей выживаемости составил 81 %. У 4 (19 %) из 21 пациента развились экстракраниальные метастазы. Предшествующая фракционированная лучевая терапия не показала достоверного влияния на контроль опухолей, подвергнутых радиохирургии [19].

В 2004 г. S. Soyuer и соавт. опубликовали результаты лечения 29 больных интракраниальной менингеальной гемангиоперицитомой с 1979 по 1999 г. Исследователи получили достоверные различия в 5-летних показателях локального контроля после тотальной и субтотальной резекций опухоли: 84 и 38 % соответственно ($p = 0,003$). Основываясь не только на своих данных, но и на анализе существовавшей на тот момент литературы, авторы сделали вывод о том, что тотальное удаление опухоли и последующая локальная лучевая терапия являются наилучшим подходом в инициальном лечении менингеальной гемангиоперицитомы [20].

В 2011 г. K. Zweckberger и соавт. описали результаты лечения 15 больных церебральной (10) и спинальной (5) гемангиоперицитомой G2 и G3. Анализ продемонстрировал ключевое значение тотального удаления

опухоли в контроле прогрессирования болезни, потребность в проведении лучевой терапии при субтотальном удалении опухоли и гистологических признаках анаплазии (G3), а также отсутствие влияния химиотерапии на вероятность прогрессирования болезни. Из 4 пациентов, у которых впоследствии были выявлены отдаленные метастазы, 2 представляли группу гемангиоперицитом G2, что не позволяет считать данную форму доброкачественной опухолью (авторы даже вынесли этот постулат в название статьи) [21].

N. Kumar и соавт. в 2012 г. сообщили о результатах лечения с 2001 по 2011 г. 15 больных с менингеальной гемангиоперицитомой: 7 пациентов с G2 и 8 — с G3. После хирургического удаления опухоли 13 больным была выполнена лучевая терапия с медианой СОД 50 Гр. Медиана показателя безрецидивной выживаемости составила 68 мес, у 5 пациентов был зафиксирован локальный рецидив, еще у 1 — отдаленное метастазирование. Авторы рекомендовали проведение послеоперационной лучевой терапии всем пациентам вне зависимости от радикальности предшествующего хирургического вмешательства, а также настаивали на длительном периоде наблюдения таких больных, мотивируя это тем, что прогрессирование болезни может наступить спустя многие годы после окончания инициального лечения [8].

A.J. Ghia и соавт. в 2013 г. сообщили о результатах лечения 63 больных в период с 1979 по 2009 г. Пациенты были разделены на группы только хирургии и хирургии с послеоперационной лучевой терапией. Послеоперационная лучевая терапия была выполнена 39 (62 %) больным, при этом 5-, 10- и 15-летние показатели общей выживаемости составили 90, 68 и 28 % соответственно. Аналогичные показатели локального контроля составили 70, 37 и 20 %, а выживаемости без метастазов — 85, 39 и 7 % соответственно. Проведение послеоперационной лучевой терапии достоверно улучшило показатели локального контроля ($p = 0,008$), при этом наблюдалась достоверная разница в достижении локального контроля при подведении дозы ≥ 60 Гр в сравнении с меньшей СОД ($p = 0,045$). Также улучшалось показатель локального контроля тотальное удаление опухоли ($p = 0,03$). При многовариантном анализе послеоперационная лучевая терапия ($p = 0,003$), тотальное удаление опухоли ($p = 0,008$) и СОД ≥ 60 Гр ($p = 0,003$) коррелировали с лучшими показателями локального контроля. При этом объем операции и проведение послеоперационной лучевой терапии не влияли на общую выживаемость пациентов. Тем не менее авторы рекомендовали тотальное удаление опухоли с последующей лучевой терапией в дозе ≥ 60 Гр для достижения оптимальных показателей локального контроля [22]. Их выводы были подтверждены в 2014 г. в работе A.G. Melone и соавт., в которой были проанализированы результаты лечения с 1980 по 2010 г.

43 больных интракраниальной гемангиоперицитомой (из них прослежены были 36). Не было получено достоверных различий в показателях общей выживаемости тех больных, которым после операции была проведена дистанционная лучевая терапия (включая радиохирургию и протонную терапию), в сравнении с группой хирургического лечения (178 и 154 мес соответственно; $p = 0,2$), но достоверные различия были получены в отношении продолжительности периода до развития рецидива (108 и 64 мес соответственно; $p = 0,04$). С риском раннего рецидивирования также были ассоциированы размер опухоли не менее 7 см ($p < 0,05$) и вовлечение синуса ($p < 0,05$). С улучшением показателей общей выживаемости был ассоциирован наибольший объем резекции ($p < 0,05$), а с худшими показателями общей выживаемости и периода до развития рецидива — анапластическая форма гемангиоперицитомы (G3) [23].

В 2015 г. Y.J. Kim и соавт. представили результаты лечения 17 пациентов с 1995 по 2014 г. Авторы сделали упор на роль объемов хирургических вмешательств. Факторами, достоверно улучшающими показатели безрецидивной выживаемости, оказались объем (т. е. радикальность) хирургического вмешательства и проведение послеоперационной лучевой терапии (причем вне зависимости от радикальности хирургического вмешательства). В рамках исследования лучевая терапия проводилась за 30–40 фракций (медиана — 33 фракции) до СОД 50–60 Гр (медиана — 57,57 Гр) [24].

В 2015 г. S.H. Noh и соавт. опубликовали выводы о том, что лучевая терапия может быть необходима для повышения вероятности предотвращения развития рецидива, несмотря на то что послеоперационную лучевую терапию выполнили только 3 пациентам из 15 подвергнутых хирургическому вмешательству: были зафиксированы только 1 истинный рецидив (в группе без лучевой терапии) и 2 случая поражения других областей головного мозга (по 1 в каждой группе) [25].

M.J. Rutkowski и соавт. в 2011 г. привели результаты лечения 14 больных с рецидивами интракраниальной гемангиоперицитомы. Повторная резекция была проведена 8 больным, среди них дистанционная лучевая терапия в послеоперационном периоде выполнена 4 пациентам, радиохирургия — 1 и брахитерапия — еще 1. Радиохирургия в самостоятельном варианте проведена 6 больным. У 9 пациентов развился 2-й рецидив с медианой в 3,5 года после лечения 1-го рецидива. Умерли 9 пациентов, медиана продолжительности их жизни составила 7,9 года после лечения рецидива. Факторами, ассоциированными с увеличением времени до развития 2-го рецидива, оказались локализация за пределами задней черепной ямки ($p < 0,05$) и сочетание хирургического вмешательства и дистанционной лучевой терапии ($p < 0,05$). Добавление дистанционной лучевой терапии достоверно увеличило показатель об-

шей выживаемости в сравнении с только хирургическим лечением ($p < 0,05$). Радиохирurgia на аппарате GammaKnife была ассоциирована с более ранним развитием 2-го рецидива в сравнении со стратегиями, основанными на хирургическом лечении ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод о том, что резекция рецидива гемангиоперицитомы с последующей дистанционной лучевой терапией должна быть 1-й терапевтической опцией в такой ситуации [26].

Приводим клинический случай, который демонстрирует эффективность проведения дистанционной лучевой терапии у больного с менингеальной гемангиоперицитомой. Относительно небольшая продолжительность безрецидивного периода (сравнимая с приведенной в ряде исследований) не должна рассматриваться в контексте неуспеха первичного лечения: в клинической ситуации данного больного обращают на себя внимание 2 очевидных негативных фактора — высокая степень злокачественности опухоли и нерадикальность хирургического вмешательства. Кроме того, своевременное выявление рецидивной опухоли малых размеров позволило провести курс стереотаксической радиотерапии, что дает надежду на достижение нового периода ремиссии у данного больного.

Лечение больного, как хирургическое, так и лучевое, проводилось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Клинический случай

Пациент Г., 57 лет, диагноз: «Анапластическая гемангиоперицинома передне-средней трети фалькса, состояние после хирургического лечения. Продолженный рост опухоли, состояние после лучевой терапии. Рецидив заболевания, состояние после стереотаксической радиотерапии».

В течение длительного времени предъявлял жалобы на головные боли. С 2005 г. беспокоили эпизоды повышения артериального давления до 180/100 мм рт. ст. Ночью 14.10.13 г. был эпизод кратковременной дезориентации на фоне повышения артериального давления до 210/110 мм рт. ст.

По данным МРТ головного мозга от 29.10.13 г. в передних отделах серпа большого мозга между лобными долями определяется неправильной овальной формы образование размером 53 × 45 × 50 мм с неровными четкими контурами, компримирующее вещество головного мозга, больше левой лобной доли, расценено как менигиома фалькса.

11.11.13 г. больному удалена опухоль передне-средней трети фалькса.

Данные гистологического исследования: анапластическая гемангиоперицинома, G3.

В послеоперационном периоде были отмечены нестабильная гемодинамика, потребовавшая вазопрессорной поддержки, подъемы температуры тела до 37,7 °C (с 3-х суток после операции проводилась антибиотико-

терапия меропенемом ввиду сохранявшейся лихорадки), осуществлялась продленная искусственная вентиляция легких ввиду отсутствия самостоятельного дыхания. По результатам послеоперационной КТ, данных, подтверждающих наличие гематомы, получено не было, определялся отек левого полушария головного мозга. С 14.11.13 г. было отмечено улучшение уровня сознания до ясного (до этого было глубокое оглушение), правосторонний гемипарез регрессировал до 4 баллов по 6-балльной шкале Вейсса (до этого мышечная сила оценивалась до 1–2 баллов в руке и 2–3 баллов в ноге). По данным КТ от 15.11.13 г. определялся послеоперационный отек прежнего объема. В последующем беспокоили жалобы на слабость и дискоординацию правой верхней конечности, головные боли, был эпизод судорог в правой ноге.

По данным МРТ головного мозга от 12.12.13 г., в передне-средней трети фалькса определялось объемное образование кистозно-солидной структуры размером 50 × 40 мм с перифокальным отеком. При контрастировании образование интенсивно неоднородно накапливает контрастный препарат по периферии (рис. 1).

С 06.02.14 по 25.02.14 г. проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии на ложе удаленной первичной опухоли и остаточную опухоль с отступом в окружающие ткани мозга, разовая очаговая доза (РОД) — 3 Гр

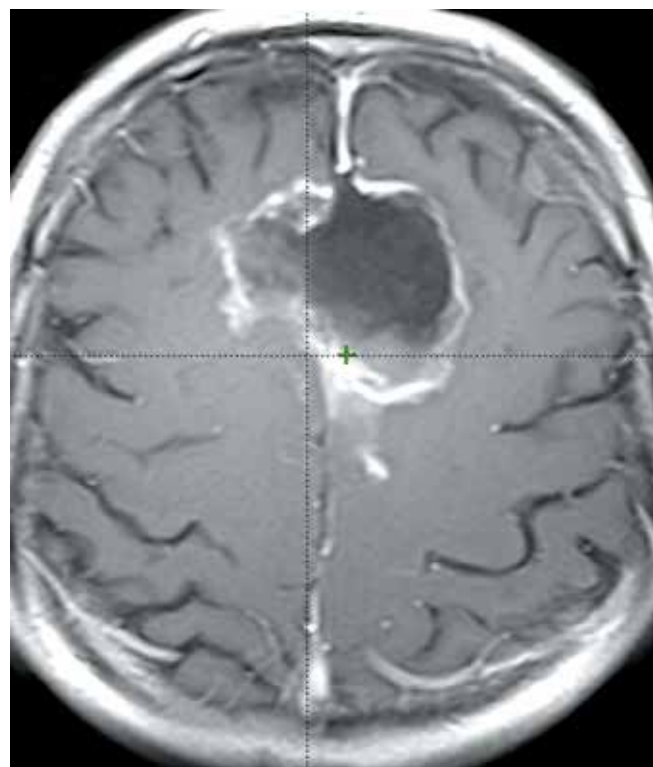


Рис. 1. Магнитно-резонансное томографическое изображение головного мозга больного Г., 57 лет (от 12.12.13 г.): остаточная опухоль в передне-средней трети фалькса

Fig. 1. Magnetic resonance image of the brain, patient G., 57 years (from 12.12.13): residual tumor in the anterior-middle third of the falx

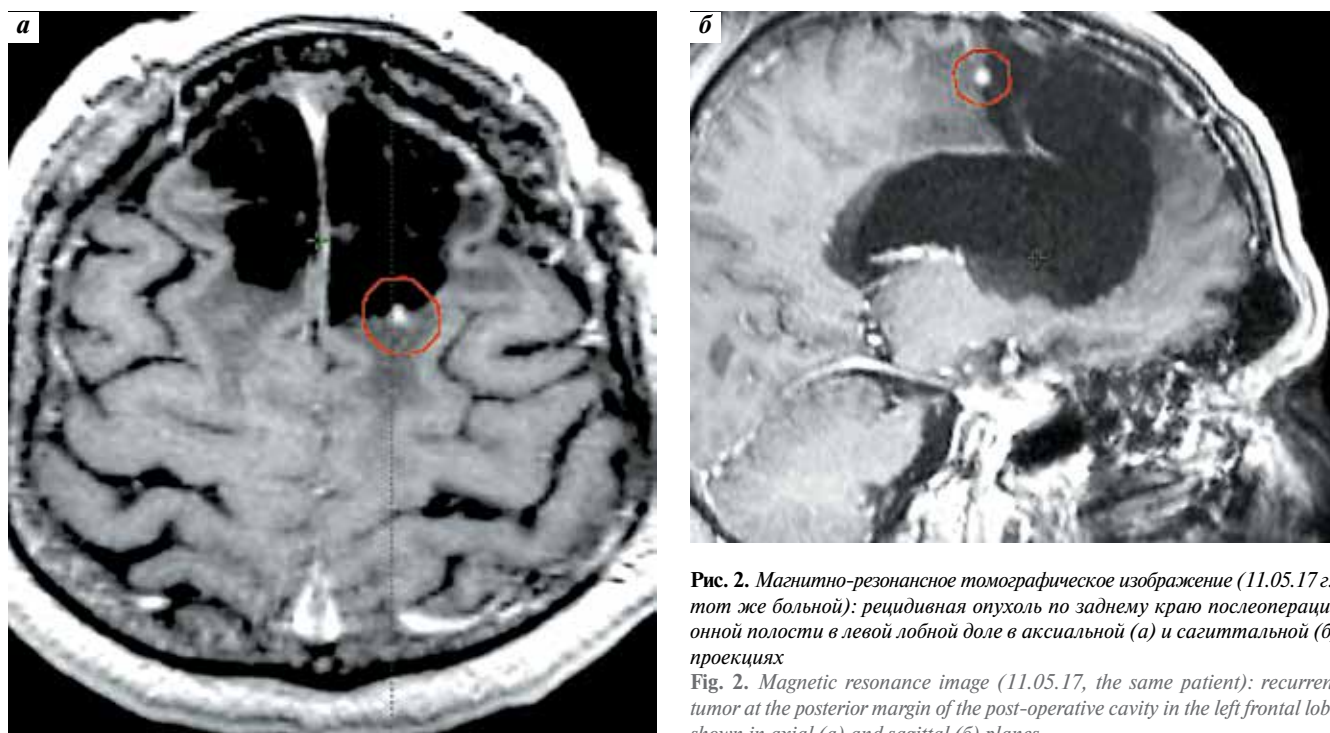


Рис. 2. Магнитно-резонансное томографическое изображение (11.05.17 г., тот же больной): рецидивная опухоль по заднему краю послеоперационной полости в левой лобной доле в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях

Fig. 2. Magnetic resonance image (11.05.17, the same patient): recurrent tumor at the posterior margin of the post-operative cavity in the left frontal lobe shown in axial (a) and sagittal (b) planes

(5 раз в неделю), СОД — 42 Гр (52 иГр) с одновременным «бустом» на остаточную опухоль РОД — 3,3 Гр 5 раз в неделю, СОД — 46,2 Гр (60 иГр) с применением технологии RapidArc. Курс дистанционной лучевой терапии проведен на фоне дегидратационной терапии дексаметазоном (до 13.02.14 г. по 4 мг утром ежедневно, с 14.02.13 г. по 4 мг утром через день). В результате проведения курса дистанционной лучевой терапии прекратились жалобы на чувство тяжести в голове, в плечах.

При дальнейшем наблюдении пациента определялся полный эффект в отношении опухоли фалкса, в частности, по данным ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином от 06.04.16 и МРТ от 31.10.16.

В марте 2017 г. появились жалобы на прогрессирующую общую слабость.

Рецидив заболевания отмечен в мае 2017 г. (через 38 мес после окончания курса дистанционной лучевой терапии): по данным МРТ от 11.05.17 г. в коре и белом веществе медиальных отделов лобных долей, передних отделах серпа большого мозга, стволе мозолистого тела определяется ликворосодержащая полость до $50 \times 49 \times 31$ мм (при исследовании от 31.10.16 г. она имела размер до $48 \times 46 \times 30$ мм). По заднему краю послеоперационной полости в левой лобной доле определяется участок накопления контрастного препарата до 5×3 мм, который не определялся при исследовании от 31.10.16 г. (рис. 2).

С 22.06.17 по 27.06.17 г. проведен курс стереотаксической радиотерапии на рецидивную опухоль по заднему краю послеоперационной полости в левой лобной доле головного мозга, РОД — 7 Гр (5 раз в неделю), СОД — 28 Гр.

Заключение

Редкость опухоли не позволяет разработать единый стандарт лечения менингеальной (интракраниальной) гемангиоперицитомы, однако авторы данной статьи считают целесообразным на этапе первичного лечения этой опухоли проводить хирургическое ее удаление с последующей лучевой терапией (вероятно, с СОД не менее 60 Гр и точно никак не меньшими 50 Гр, что особенно актуально в случае анапластического характера опухоли). В случае развития рецидива при отсутствии в анамнезе дистанционной лучевой терапии следует проводить его лечение по плану лечения первичной опухоли. Варианты радиохирургии и стереотаксической радиотерапии, учитывая показанные в исследованиях меньшие показатели локального контроля, следует использовать при наличии фракционированной лучевой терапии в анамнезе или в рамках клинических исследований (проведение которых маловероятно, учитывая редкость постановки диагноза менингеальной гемангиоперицитомы).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

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

1. Stout A.P., Murray M.R. Hemangiopericytoma. A vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. *Ann Surg* 1942;116 (1):26–33. PMID: 17858068.
2. Enzinger F.M., Smith B.H. Hemangiopericytoma. An analysis of 106 cases. *Hum Pathol* 1976;7: 61–66. PMID: 1244311.
3. Алиев В.А., Мусаев Э.Р., Татаев И.Ш. и др. Редкое наблюдение злокачественной гемангиоперицитомы малого таза. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2015;4(2): 64–70. [Aliiev V.A., Musaev E.R., Tataev I.Sh. et al. Experience in treating a patient with a malignant small pelvic hemangiopericytoma. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertzena*. = *Oncology. Journal Named after P.A. Herzen* 2015;4(2):64–70. (In Russ.)].
4. Перевощиков А.Г., Васильев В.В., Турбаров И.А., Близиных О.П. Инфантильная гемангиоперицитома: клинико-морфологический анализ десяти случаев. *Вопросы онкологии* 2009;1:72–8. [Perevoschikov A.G., Vasiliev V.V., Turabov I.A., Bliznyukov O.P. Infantile hemangiopericytoma: a clinico-morphological study of 10 cases. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology* 2009;1:72–8. (In Russ.)].
5. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Eds: D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee. (Revised 4th edition). Lyon: IARC, 2016.
6. Матко Д.Е., Матко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология. Практическая онкология 2017;18(1):103–14. [Matsko D.E., Matsko M.V., Imyanitov E.N. *Neuro-oncology. Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2017;18(1):103–14. (In Russ.)].
7. Chiechi M.V., Smirniotopoulos J.G., Mena H. Intracranial hemangiopericytomas: MR and CT features. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17(7): 1365–71. PMID: 8871726.
8. Kumar N., Kumar R., Kapoor R. et al. Intracranial meningeal hemangiopericytoma: 10 years experience of a tertiary care Institute. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154(9):1647–51. DOI: 10.1007/s00701-012-1442-x. PMID:22790838.
9. Smith A.B., Horkanyne-Szakaly I., Schroeder J.W. et al. From the radiologic pathology archives: mass lesions of the dura: beyond meningioma-radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2014;34(2): 295–312. DOI: 10.1148/rg.342130075. PMID: 24617680.
10. Chan J.K., Cheuk W., Ho L.C., Wen J.M. Recurrent meningeal hemangiopericytoma with multiple metastasis and hypoglycemia: a case report. *Case Rep Med* 2012;2012:628756. DOI: 10.1155/2012/628756. PMID: 23024657.
11. Wei G., Kang X., Liu X., Tang X. et al. Intracranial meningeal hemangiopericytoma: Recurrences at the initial and distant intracranial sites and extraneural metastases to multiple organs. *Mol Clin Oncol* 2015;3(4):770–4. DOI:10.3892/mco.2015.537. PMID: 26171177.
12. Guthrie B.L., Ebersold M.J., Scheithauer B.W., Shaw E.G. Meningeal hemangiopericytoma: histopathological features, treatment, and long-term follow-up of 44 cases. *Neurosurgery* 1989;25 (4):514–22. PMID: 2797389.
13. Bastin K.T., Mehta M.P. Meningeal hemangiopericytoma: defining the role for radiation therapy. *J Neurooncol* 1992;14(3):277–87. PMID: 1460491.
14. Uemura S., Kuratsu J., Hamada J. et al. Effect of radiation therapy against intracranial hemangiopericytoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1992;32(6):328–32. PMID: 1381057.
15. Dufour H., Bouillot P., Figarella-Branger D. et al. Meningeal hemangiopericytomas. A retrospective review of 20 cases. *Neurochirurgie* 1998;44(1):5–18. PMID: 9757312.
16. Dufour H., Métellus P., Fuentes S. et al. Meningeal hemangiopericytoma: a retrospective study of 21 patients with special review of postoperative external radiotherapy. *Neurosurgery* 2001;48(4):756–62. PMID: 11322435.
17. Someya M., Sakata K.I., Oouchi A. et al. Four cases of meningeal hemangiopericytoma treated with surgery and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31(11):548–52. PMID: 11773263.
18. Sheehan J., Kondziolka D., Flickinger J., Lunsford L.D. Radiosurgery for treatment of recurrent intracranial hemangiopericytomas. *Neurosurgery* 2002;51(4):905–10. PMID: 12234396.
19. Olson C., Yen C., Schlesinger D., Sheehan J. Radiosurgery for intracranial hemangiopericytomas: outcomes after initial and repeat Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 2010;112(1):133–139. DOI: 10.3171/2009.3.JNS0923. PMID: 19392594.
20. Soyuer S., Chang E.L., Seleik U. et al. Intracranial meningeal hemangiopericytoma: the role of radiotherapy: report of 29 cases and review of the literature. *Cancer* 2004;100(7):1491–7. DOI: 10.1002/cncr.20109. PMID: 15042684.
21. Zweckberger K., Jung C.S., Mueller W. et al. Hemangiopericytomas grade II are not benign tumors. *Acta Neurochir* 2011;153(2):385–394. DOI: 10.1007/s00701-010-0877-1. PMID: 21104099.
22. Ghia A.J., Chang E.L., Allen P.K. et al. Intracranial hemangiopericytoma: patterns of failure and the role of radiation therapy. *Neurosurgery* 2013;73(4):624–30. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000064. PMID: 23839520.
23. Melone A.G., D'Elia A., Santoro F. et al. Intracranial hemangiopericytoma – our experience in 30 years: a series of 43 cases and review of the literature. *World Neurosurg* 2014;81(3–4):556–62. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.11.009. PMID: 24239740.
24. Kim Y.J., Park J.H., Kim Y.I., Jeun S.S. Treatment Strategy of Intracranial Hemangiopericytoma. *Brain Tumor Res Treat* 2015;3(2):68–74. DOI: 10.14791/btrt.2015.3.2.68. PMID: 26605260.
25. Noh S.H., Lim J.J., Cho K.G. Intracranial Hemangiopericytomas: A Retrospective Study of 15 Patients with a Special Review of Recurrence. *J Korean Neurosurg Soc* 2015;58(3):211–6. DOI: 10.3340/jkns.2015.58.3.211. PMID: 26539263.
26. Rutkowski M.J., Bloch O., Jian B.J. et al. Management of recurrent intracranial hemangiopericytoma. *J Clin Neurosci* 2011;18(11):1500–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.04.009. PMID: 21917462.

Статья поступила: 13.08.2017. Принята в печать: 16.09.2017.

Article received: 13.08.2017. Accepted for publication: 16.09.2017.

Воздействие полимерной протетической конструкции, обработанной плазмой тлеющего разряда, на слизистую оболочку полости рта (клинический случай)

Е.О. Кудасова¹, Е.В. Кочурова¹, Т.М. Васильева², М.В. Неклюдова³, В.А. Мясников², Аунг Мьят Хейн²

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

²ФГОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобрнауки России; Россия, 141701 Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9;

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

Контакты: Екатерина Олеговна Кудасова kudasovakat@yahoo.com

При контакте со слизистой оболочкой полости рта протезный материал должен вызывать минимальную патологическую реакцию, особенно при стоматологической реабилитации пациентов с новообразованиями слизистой оболочки полости рта.

В статье представлено мониторингирование пациента после хирургической операции по поводу рака слизистой оболочки щеки на этапе ортопедической реабилитации. В плане лечения предложена стоматологическая комплексная реабилитация. Были изготовлены полный съемный протез на верхнюю челюсть и металлокерамические и частичный съемный протезы на нижнюю челюсть. Плазмохимическая модификация съемных протезов планировалась после коррекции протезов и первичной адаптации. Съемные протезы были наложены на нижнюю и верхнюю челюсти. Согласно нашим рекомендациям пациентку осматривали еженедельно в течение месяца и ежемесячно в течение полугода месяцев. Новых образований или патологических элементов обнаружено не было.

Выводы. Изменение поверхностного критического натяжения съемных протезов из акриловой пластмассы улучшает их биологические свойства, о чем свидетельствует положительная клиническая динамика. В сложных клинических случаях, при протезировании пациентов с новообразованиями слизистой оболочки полости рта, рекомендуется использовать протетические конструкции с гидрофильной поверхностью.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, новообразование, поверхностное натяжение, биосовместимость, ортопедическая реабилитация, полимер, плазма

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-115-120

Effect of polymer prosthetic construction treated with glow-discharge plasma on oral mucosa (clinical case)

E.O. Kudasova¹, E.V. Kochurova¹, T.M. Vasilieva², M.V. Nekludova³, V.A. Myasnikov², Aung Myat Hein²

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

²Moscow Institute of Physics and Technology (state university), Ministry of Science and Education of Russia; 9 Institutskiy Lane, Dolgoprudny, Moscow Region 141701, Russia;

³Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Highway, Moscow 125367, Russia

Prosthetic material should induce minimal pathological reaction when in contact with the oral mucosa, especially during oral rehabilitation of patients with tumors of the oral mucosa.

The article presents monitoring of a patient after surgery for cancer of the buccal mucosa at the stage of orthopedic rehabilitation. Treatment plan proposed complex oral rehabilitation. A maxillary complete removable denture was manufactured as well as metalloceramic and partial mandibular dentures. Plasma chemical modification of the removable dentures was planned after correction of the prosthetics and primary adaptation. Removable dentures were applied at the maxilla and mandibula. Per our recommendations, the patient was examined weekly for a month and monthly for 6 months. No new tumors or pathological elements were observed.

Conclusions. Changes in critical surface tension of the removable dentures made of acrylic plastic improve their biological characteristics as demonstrated by positive clinical dynamics. Prosthetic constructions with hydrophilic surface are recommended in complex clinical cases when patients with tumors of the oral mucosa require dentures.

Key words: oral mucosa, tumor, surface tension, biocompatibility, orthopedic rehabilitation, polymer, plasma

Введение

Стоматологическая ортопедическая реабилитация пациентов после противоопухолевого лечения является сложной междисциплинарной задачей. Для ее успешного решения большое значение имеет выбор материала будущей протетической конструкции, особенно когда протез контактирует с большой площадью поверхности протезного ложа [1]. Граница соприкосновения съемного протеза со слизистой оболочкой полости рта (СОПР) может стать местом возникновения патологического процесса, поэтому особенно важно, чтобы протезный материал при контакте с СОПР вызывал минимальную патологическую реакцию [2]. Помимо основных характеристик, важна оценка его биосовместимости [3–5] со слизистой оболочкой. В значительной степени биосовместимость зависит от физических и химических свойств поверхности полимера и ее энергетических характеристик [6–9]. R.E. Baier в 1972 г. в качестве критерия оценки биосовместимости поверхности полимера, контактирующего с организмом, предложил величину удельной свободной поверхностной энергии (или поверхностного натяжения) [10]. Исследования, проведенные нами несколько ранее [11–13], показали, что применение протетических конструкций из акриловых базисных материалов с гидрофильной поверхностью характеризуется стабилизацией индекса кератинизации эпителиоцитов.

Представляем клинический случай мониторингирования пациента на этапе ортопедической реабилитации для возможности своевременной коррекции или замены материала протетической конструкции.

Клиническое наблюдение

На кафедру ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России обратилась больная Ч. 1949 г. р. с жалобами на затрудненный прием пищи при пользовании полным съемным пластиночным протезом. Год назад у пациентки был диагностирован рак слизистой оболочки щеки слева (T2N0M0). В плане предложенного комбинированного лечения проведено облучение первичного очага методом дистанционной гамма-терапии на аппарате «Рокус-АМ» (разовая и суммарная очаговые дозы — соответственно 2 и 60 Гр) с последующей резекцией слизистой оболочки щеки слева, фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи слева. Лечение перенесла удовлетворительно.

При первичном стоматологическом обследовании: общее состояние удовлетворительное, кожный покров — обычной окраски, патологические элементы отсутствуют, асимметрия лица незначительная, левая сторона лица немного уплощена, келоидный рубец — от красной каймы нижней губы до подбородочной области по средней линии, нижняя треть лица уменьшена, носогубные и подбородочная складки выражены, угол рта справа опущен

вниз. Со слов больной, туберкулезом, сифилисом, желтухой не болела. Наследственность неотягощена. Наличие канцерогенных факторов и аллергии на лекарственные препараты и пищевые продукты отрицает. Лимфатические подбородочные, шейные узлы справа не увеличены. Подбородочные, шейные лимфатические узлы слева не определяются. Открывание рта ограничено вследствие рубцовых изменений после оперативных вмешательств (рис. 1). Полным съемным пластиночным протезом, изготовленным около 10 лет назад, больная Ч. практически не пользовалась, протез был неустойчив при приеме пищи и разговоре. Со слов пациентки, зубы верхней челюсти были удалены вследствие патологии пародонта и осложненного кариеса около 10 лет назад.

При стоматологическом осмотре: СОПР бледно-розового цвета, умеренно увлажнена, равномерно умеренная атрофия альвеолярного отростка (II класс по Шредеру), сужение вестибулярной щели в области бокового отдела слева, на верхней челюсти — отсутствие зубов, на нижней челюсти — наличие зубных отложений в области зубов 4.2, 4.1, 3.2; зубы 4.4, 4.3, 3.3, 3.4, 3.5 покрыты штампованно-паянными коронковыми протезами, изготовленными из металла желтого цвета; в области зубов 4.2, 4.1, 3.2 — оголение корней приблизительно на 1/2 длины с подвижностью I–II степени; в области зубов 3.1, 3.3, 3.4, 3.5, 4.4 — оголение корней более чем на 1/2 длины и подвижностью II–III степени (рис. 2, табл. 1). Прицельный рентгенографический снимок показал атрофию межзубных перегородок в области зубов 4.3, 4.2, 3.2 более чем на 1/2 длины корня, изменений в периапикальной области не наблюдалось. Оголение



Рис. 1. Внешний вид больной Ч. на этапе первичного обследования
Fig. 1. Appearance of female patient Ch. at the stage of primary examination

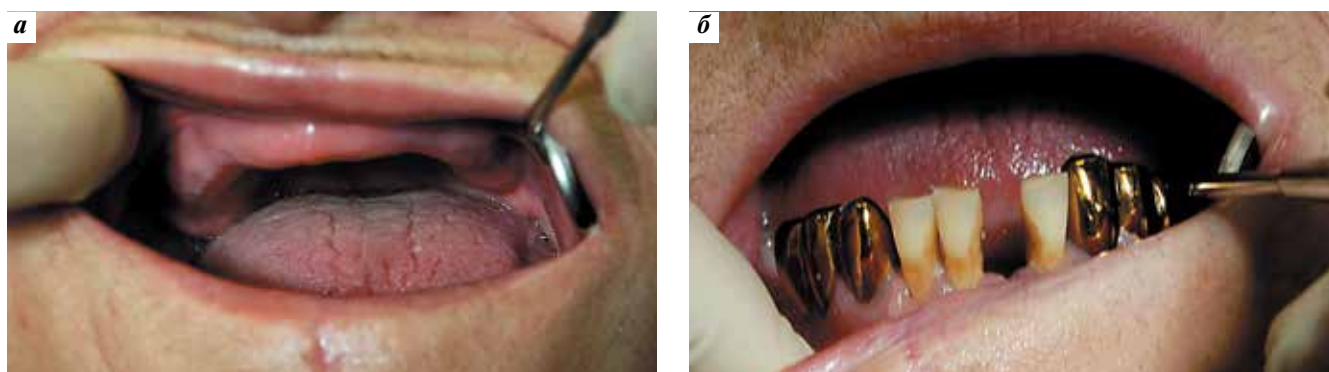


Рис. 2. Полость рта больной Ч. до протезирования: а — верхняя челюсть; б — нижняя челюсть

Fig. 2. Same patient. Oral cavity before prosthetics: a — maxilla; б — mandibula

Таблица 1. Зубная формула больной Ч. 1949 г. р.

Table 1. Dental formula of female patient Ch. born in 1949

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
0	0	0	0	К Cr П F	К Cr	С I C I	П F	0	I	К П Cr П	К П Cr П	К П Cr П	0	0	0

Примечание. 0 — отсутствие зуба; С — кариес; П — пломба; К — коронка; I, II, III — степени подвижности.

Note. 0 — missing; C — caries; F — filled; Cr — Crown; I, II, III — degree of mobility.

медиальной межзубной перегородки в области зубов 4.4, 4.3, 4.1, 3.3, 3.4, 3.5 — на 3/4 длины корня.

Окончательный клинический диагноз: рак слизистой оболочки щеки слева (T2N0M0), потеря зубов вследствие удаления или локальной периодонтальной болезни (K 08.1).

В плане лечения была предложена стоматологическая комплексная реабилитация, включающая санацию полости рта и протезирование. В связи с этим рекомендовано: снятие зубных отложений, хирургическое лечение зубов 4.4, 4.3, 4.1, 3.3, 3.4, 3.5 и терапевтическое лечение зубов 4.3, 4.2. В плане ортопедического лечения больной предложены: полный съемный протез на верхнюю челюсть, металлокерамический протез в области зубов 4.2, 4.3 и частичный съемный протез на нижнюю челюсть.

Материалы и методы

Несъемные протезы изготавливали из каркаса кобальто-хромового сплава (и керамической массы (Discera plus, Германия). Для изготовления съемных протезов использовали акриловые зубы, стальную проволоку для кламмеров, базисную пластмассу горячей полимеризации «Виллакрил Н plus» (Zhermack, Италия). Для измерения контактного угла смачивания и поверхностного критического натяжения были изготовлены образцы из базисной пластмассы горячей полимеризации «Виллакрил Н plus» размером 5 × 3 см по той же тех-

нологии, что и съемные протезы. Плазмохимическая модификация съемных протезов для придания поверхности гидрофильных свойств планировалась после коррекции протезов и первичной адаптации. Обработка проводилась на базе ФГОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобрнауки России. Протез обрабатывали в плазме высокочастотного (ВЧ) разряда, для создания которого использовали ВЧ-генератор «Genesis GHW-12» (MKS Instruments, Великобритания) с частотой 13,6 МГц и мощностью 10 Вт. В качестве плазмообразующей среды применяли химически чистый кислород при давлении 0,5 торр (более 66,6 Па). Время обработки составило 30 мин [11–14]. Краевой угол смачивания измеряли методом падающей капли на оптическом приборе CAM101 (KSV Instruments LTD, Финляндия). Сроки планового осмотра после наложения съемных протезов: 1-е посещение — на следующий день, 2-е — на 3-й день. Последующие осмотры — по желанию пациента при возникновении каких-либо жалоб. Контрольный осмотр — раз в месяц.

Результаты

Контактный угол смачивания поверхности полимера пластмассы «Виллакрил Н plus» по дистиллированной воде в среднем составил 70°, критическое поверхностное натяжение — 24,38 дин/см. Такое значение соот-



Рис. 3. Обработка съемного протеза в ВЧ-генераторе Genesis GHW-12
Fig. 3. Treatment of a removable denture in HF generator Genesis GHW-12

Таблица 2. Энергетические характеристики поверхности полимерных образцов
Table 2. Surface energy characteristics of polymer samples

Энергетические характеристики поверхности Surface energy characteristics	Исходный полимер Initial polymer	Модифицированный полимер в ВЧ-разряде O_2 Modified polymer O_2 in HF discharge
Контактный угол смачивания поверхности, градусы угловые Contact wetting angle, angular degrees	70	52
Критическое поверхностное натяжение, дин/см Critical surface tension, dyn/cm	24,38	29

Примечание. ВЧ-разряд — высокочастотный разряд.

Note. HF discharge — high frequency discharge.

ветствует гидрофобной биосовместимой поверхности. После обработки съемных протезов и образцов в плазме ВЧ-разряда (рис. 3) контактный угол смачивания уменьшился до 52° , а критическое поверхностное натяжение составило 29 дин/см (табл. 2).

На 3-й день после припасовки ортопедических конструкций в полость рта в области бокового отдела слизистой поверхности щеки справа были обнаружены узелки белесовато-серого цвета диаметром до 2 мм, которые образовывали линейный рисунок в виде сети, характерной для гипертрофического красного плоского лишая. Больная жалоб не предъявляла. В связи с этим пациентка была направлена на консультацию в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был подтвержден диагноз гипертрофического красного плоского лишая (рис. 4а). Пациентке была назначена щадящая диета, аппликации масляного раствора витамина А в области слизистой щеки справа. Съемные протезы были взяты нами для плазмохимической модификации.

Через неделю была отмечена частичная регрессия большинства патологических элементов (рис. 4б). После плазмохимической модификации полный и частичный съемные протезы были наложены на нижнюю и верхнюю челюсти (рис. 5). Согласно нашим рекомендациям больную осматривали еженедельно в течение месяца (рис. 6а) и ежемесячно в течение полугода. У пациентки жалоб не было. Слизистая щеки справа оставалась бледно розовой и умеренно увлажненной. Новых образований или патологических элементов обнаружено не было (рис. 6б).

Гидрофильная поверхность полимерных протетических протезов оказывает менее раздражающее



Рис. 4. Та же больная. Интраоральный вид слизистой оболочки щеки справа после наложения ортопедических протезов: а — на 3-й день: белесовато-серые линии в области слизистой оболочки щеки справа, б — на 7-й день: регрессия большинства патологических элементов в области слизистой оболочки щеки справа

Fig. 4. Same patient. Intraoral view of the right buccal mucosa after application of orthopedic dentures: a — day 3: whitish grey lines in the area of right buccal mucosa, б — day 7: regression of the majority of pathological elements in the area of right buccal mucosa



Рис. 5. Полный и частичный съемный протезы после плазмохимической модификации

Fig. 5. Complete and partial removable dentures after plasma chemical modification

действие по сравнению с исходной, имеющей гидрофобную поверхность. Изменение поверхностного критического натяжения съемных протезов из акриловой пластмассы улучшает их биологические свойства, о чем свидетельствует положительная клиническая динамика.

Выводы

При планировании ортопедического лечения пациентов необходимо учитывать значение свободной поверхностной энергии. В сложных клинических случаях, при протезировании пациентов с новообразованиями слизистой оболочки полости рта, рекомендуется использовать протетические конструкции с гидрофильной поверхностью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и внешнего и дополнительного финансирования.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest and absence of external and additional funding.



Рис. 6. Вид слизистой оболочки полости рта больной Ч.: а — через 4 мес после наложения модифицированного протеза, б — через 6 мес после окончания стоматологической реабилитации

Fig. 6. Oral mucosa of patient Ch.: а — 4 months after application of a modified denture, б — 6 months after completion of oral rehabilitation

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

1. Кочурова Е.В. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/599231/a/?#?page=1>. [Kochurova E.V. Oral rehabilitation in complex treatment of patients with tumors of the maxillofacial area. MD dissertation thesis. Moscow, 2015. Available at: <http://medical-diss.com/docreader/599231/a/?#?page=1>. (In Russ.)].
2. Кочурова Е.В. Значение онкомаркеров слюнной жидкости при плоскоклеточном раке органов полости рта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Kochurova E.V. Significance of salivary fluid tumor markers in oral squamous cell carcinoma. PhD dissertation thesis. Moscow, 2008. (In Russ.)].
3. Клемин В.А., Ворожко А.А. Современное состояние вопроса выбора материала для ортопедического лечения больных, нуждающихся в съемном протезировании. Дальневосточный медицинский журнал 2015;1:41–6. [Klemin V.A., Vorozhko A.A. Choice of materials for orthopedic treatment of patients requiring removable prosthesis. Dalnevostochniy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal 2015;1:41–6. (In Russ.)].
4. Дубова Л.В., Воложин А.И., Бабахин А.А. Биосовместимость сто-

- матологических материалов — оценка безопасности по способности к гистаминолиберации. *Стоматология* 2006;4:4–8. [Dubova L.V., Volozhin A.I., Babakhin A.A. Biocompatibility of dental materials: Evaluation of safety and capacity for histamine liberation. *Stomatologiya* = *Stomatology* 2006;4:4–8. (In Russ.)].
5. Карасева В.В. Особенности адаптации к съемным протезам на верхней челюсти у больных со сложночелюстной патологией. *Проблемы стоматологии* 2012;5:42–8. [Karaseva V.V. Adaptation features to denture in the maxilla patients with hard-maxillo pathology. *Problemy stomatologii* = *The Actual Problems in Dentistry* 2012;5:42–8. (In Russ.)].
6. Terminology for the bio-nano interface, PAS 132:2007. BSI (British standards), 2007. P. 18.
7. Фролова М.А., Тutyгин А.С., Айзенштадт А.М. Критерий оценки энергетических свойств поверхности. *Наносистемы: физика, химия, математика* 2011;2(4):120–5. [Frolova M.A., Tutygin A.S., Aizenshtadt A.M. Criterion for evaluation of surface energy characteristics. *Nanosistemy: fizika, khimiya, matematika* = *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics* 2011;2(4):120–5. (In Russ.)].
8. Ролдунгин В.И. Физикохимия поверхности: Учебник-монография. Долгопрудный: Интеллект, 2008. С. 508. [Roldungin V.I. Surface physics and chemistry: Textbook-monography. Dolgoprudnyi: Intellect, 2008. P. 508. (In Russ.)].
9. Кочурова Е.В., Козлов С.В., Николенко В.Н., Гуйтер О.С. Влияние вида конструкции стоматологического протеза на уровень биомаркеров ротовой жидкости у пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области. *Российский стоматологический журнал* 2013;5:32–4. [Kochurova E.V., Kozlov S.V., Nikolenko V.N., Guyter O.S. Influence of the type of dental prosthesis on the level of biomarkers of the salivary fluid of patients with acquired defects of the maxillo-facial area. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal* = *Russian Journal of Dentistry* 2013;5:32–4. (In Russ.)].
10. Baier R.E. The role of surface energy in thrombogenesis. *Bull N Y Acad Med* 1972;48(2):257–72. PMID: 4500643. PMID: PMC1806784.
11. Власова Л.Ф. Морфогенез патологических и компенсаторно-приспособительных процессов слизистой оболочки полости рта при протезировании съемными пластиночными протезами с различными физико-химическими свойствами поверхности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2006. [Vlasova L.F. Morphogenesis of pathological and compensatory processes of the oral mucosa during prosthetic rehabilitation with removable laminar dentures of different surface physical and chemical characteristics. MD dissertation thesis. Novosibirsk, 2006. (In Russ.)].
12. Vlasova L.F., Reznikova E.O. Dependence of responses of the mouth mucosa on physico-chemical characteristics of the surface of the plate denture made of acrylic resins. [In Russ.] *Biull Eksp Biol Med* 2000;129(1):109–12. DOI: 10.1007/BF02433880 PMID: 10710644.
13. Кудасова Е.О., Власова Л.Ф., Семенов Д.Е., Лушникова Е.Л. Сравнительный анализ структурных реакций подкожной клетчатки крыс на имплантацию образцов из полиметилметакрилата с гидрофобной и гидрофильной поверхностью. *Бюллетень экспериментальной биологии* 2016;162(11):645–8. [Kudasova E.O., Vlasova L.F., Semenov D.E., Lushnikova E.L. Comparative analysis of structural responses in murine subcutaneous fat to implantation of samples made of polymethylmethacrylate with hydrophobic and hydrophilic surface. *Bulleten eksperimentalnoy biologii* = *Bulletin of Experimental Biology* 2016;162(11):645–8. (In Russ.)].
14. Ulbin-Figlewicz N., Brychcy E., Jarmoluk A. Effect of low-pressure cold plasma on surface microflora of meat and quality attributes. *J Food Sci Technol* 2015;52(2):1228–1232. DOI: 10.1007/s13197-013-1108-6 PMID: 25694745.

Предикторы агрессивного течения дифференцированного рака щитовидной железы. Клинический случай папиллярного рака щитовидной железы

Р.А. Мурашко¹, А.С. Шатохина¹, А.И. Стукань², Д.В. Андреев¹, Е.В. Дулина¹

¹ГБУЗ «Краевой клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края;

Россия, 312510 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

²кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350029, Краснодар, ул. Российская, 140

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Введение. Дифференцированные формы рака щитовидной железы (РЩЖ) имеют благоприятный прогноз в отношении безрецидивной и общей выживаемости. Тем не менее в практике встречаются случаи агрессивного течения дифференцированных форм РЩЖ с отдаленными метастазами и/или радиоодрефрактерностью. При этом определение гистологических подтипов папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ) и выявление генетических мутаций могут иметь прогностическую значимость в течении заболевания и частоте клинического ответа на лечение. Тяжесть заболевания определяют многочисленные клинические характеристики, морфологические и молекулярные особенности опухоли. В литературе описаны гистологические варианты ПРЩЖ, имеющие различную степень злокачественности — от высокодифференцированного подтипа ПРЩЖ до недифференцированной анапластической карциномы с высоким митотическим индексом, склонностью к рецидивам и радиоодрефрактерностью.

В статье представлен клинический случай ПРЩЖ у пациента 76 лет. Больной самостоятельно обнаружил образование в области шеи, жаловался на нарушение памяти. При обследовании выявлено образование щитовидной железы, метастатическое поражение лёгких, головного мозга, костей. Выполнена тиреоидэктомия, назначен тироксин в супрессивной дозе. По поводу метастазов в головной мозг выполнена стереотаксическая лучевая терапия. Отмечен регресс мелких образований и частичный ответ более крупных метастатических очагов. Радиоодтерапия не проводилась ввиду плохого соматического статуса и значительной пространственности опухолевого процесса. Назначена таргетная терапия сорафенибом 800 мг/сут ежедневно, терапия бисфосфонатами по поводу костных метастазов. После 2-го курса таргетной терапии доза сорафениба редуцирована на 50 % из-за нежелательных явлений. Пациент в течение 10 мес получал таргетную терапию сорафенибом в дозе 400 мг/сут. При этом после 3-го курса таргетной терапии наблюдалась стабилизация метастатических очагов в легких и в костных структурах. В процессе лечения появились висцеральные метастазы в печень и надпочечник, литический метастаз в нижней челюсти справа, болевой синдром. Проведен курс лучевой терапии на область нижней челюсти на фоне терапии бисфосфонатами. Пациент получал адекватное обезболивание и симптоматическую терапию. Продолжительность жизни от установления диагноза составила 2 года.

Результаты. Выявлено, что в некоторых случаях дифференцированный РЩЖ имеет весьма агрессивное течение с быстрым ростом первичного очага и бурным отдалённым метастазированием, в том числе в головной мозг и кости. Пациенты при этом обращаются за медицинской помощью в запущенной стадии заболевания, при которой сложно провести адекватную терапию. В этих случаях возможно применение таргетных препаратов. Возникает потребность в поиске новых мишеней для разработки лекарственной терапии для этой группы пациентов.

Заключение. К наиболее агрессивным формам ПРЩЖ можно отнести диффузно-склерозирующий, высококлеточный и инсулярный варианты. При этом могут выявляться различные генетические поломки, в частности мутация B-RAF. Клинические прогностические факторы, определяющие метастатический потенциал, склонность к рецидивированию и показатели смертности от заболевания, включают возраст пациента до 15 лет и старше 45 лет, мужской пол, наследственный анамнез РЩЖ, воздействие ионизирующей радиации. Таким образом, с учетом этих маркеров в некоторых случаях можно предположить вариант течения РЩЖ и провести адекватное своевременное лечение.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, агрессивное течение, мутация B-RAF, метастазы в головной мозг, диффузно-склерозирующий, высококлеточный, инсулярный папиллярный рак щитовидной железы

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-121-126

Predictors of aggressive differentiated thyroid cancer. A report of a case of papillary thyroid cancer

R.A. Murashko¹, A.S. Shatokhina¹, A.I. Stukan², D.V. Andreev¹, E.V. Dulina¹

¹Regional Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar, 312510, Russia;

²Department of Oncology with a course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 140 Rossiyskaya St., Krasnodar, 350029, Russia

Background. Differentiated thyroid cancer has a favorable prognosis in terms of relapse-free and overall survival. However, some cases of differentiated thyroid cancer (TC) are characterized by aggressive course with distant metastases and/or radioiodine refractoriness. Identification of histological subtypes of papillary thyroid cancer (PTC) and detection of specific mutations may have some prognostic value in the prediction of the disease course and clinical response to treatment. The severity of the disease depends on multiple clinical characteristics, morphological and molecular features of the tumor. Several histological variants of PTC with varying degrees of malignancy have been described so far: from well-differentiated PTC to radioiodine refractory undifferentiated anaplastic carcinoma with a high mitotic index and high probability of relapses.

In this article, we present a case of PTC in a 76-year-old patient. The patient found a formation on the neck and complained of memory impairment. Upon examination, the patient was found to have a thyroid tumor with metastases in lungs, brain, and bones. The patient underwent thyroidectomy and started to receive suppressive doses of thyroxine. Stereotactic radiotherapy was performed to treat brain metastases. We observed a regression of small formations and partial response of larger metastatic foci. The patient received no radioiodine therapy due to his poor somatic status and extensive tumor spread. The patient received target therapy with sorafenib (800 mg/day) and bisphosphonates (BFT) for treatment of bone metastases. After the second cycle of target therapy, the dose of sorafenib was reduced by 50 % due to adverse events; during the next 10 month the patient received sorafenib at a dose of 400 mg/day. After the third cycle of target therapy we observed a stabilization of metastatic foci in the lungs and bones. However, during the treatment, the patient developed visceral metastases to the liver and the adrenal gland, a lytic metastasis in the right side of the mandible, and pain syndrome. A course of radiotherapy to the mandible was conducted along with BFT treatment. The patient received adequate analgesia and symptomatic therapy. The survival from the moment of diagnosis was 2 years.

Results. We found that in some cases of differentiated TC, the disease has quite aggressive course with a rapid growth of the primary tumor and metastases into the brain and bones. Patients usually seek medical assistance at the advanced stages of the disease, when it is problematic to provide adequate therapy. The use of target therapy should be considered in such cases. There is a need to find new targets for the development of novel drugs for these patients.

Conclusion. The most aggressive forms of PTC include diffuse sclerosing, tall cell, and insular variants of PTC. Various genetic abnormalities, such as BRAF mutation, can be detected in this case. The following clinical prognostic factors are used to determine metastatic potential, probability of relapse, and mortality: age under 15 years or over 45 years, male gender, family history of TC, and exposure to ionizing radiation. Thus, in some cases these markers can help to predict the course of TC and to provide adequate and timely treatment.

Key words: papillary thyroid cancer, aggressive course, BRAF mutation, brain metastases, diffuse sclerosing, tall cell, insular papillary thyroid cancer

Введение

За последние 30 лет в мире отмечается тенденция к значительному росту заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), особенно у женщин [1]. В России также неуклонно растет число больных РЩЖ. В структуре заболеваемости женского населения страны в 2014 г. РЩЖ составил 2,8 %. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости РЩЖ в России характеризуется приростом на 13,11 % за 10 лет (с 2004 по 2014 г.). При этом значительный прирост наблюдается у мужского населения — 29,02 %, у женщин он значительно ниже — 10,7 % [2].

В Краснодарском крае с 2004 по 2014 г. показатели заболеваемости РЩЖ стабильны, отмечена тенденция к снижению. Стандартизованный показатель заболеваемости РЩЖ на 100 тыс. населения в крае составил 10,71 в 2007 г. [3] и 9,28 в 2014-м [2].

Наиболее часто встречающаяся форма РЩЖ — дифференцированная (ДРЩЖ), возникает из фолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ) [4]. ДРЩЖ включает папиллярный, фолликулярный и низкодифференцированный гистологические подтипы [1]. В большинстве случаев пациенты излечиваются от этой патологии либо заболевание имеет индолентное течение. Небольшой процент больных имеет метастазы (МТС), не отвечающие на терапию радиоактивным йодом или тироксином [4].

Хороший прогноз в отношении показателей смертности и рецидивов наблюдается у пациентов моложе 60 лет. У них, как правило, не бывает отдаленных МТС и не отмечено локального роста образований. В 85 % случаев эти больные преодолевают порог 10-летней выживаемости [5, 6]. Несмотря на благоприятный прогноз этих опухолей, частота локорегионарного и отдаленного метастазирования составляет 5,9 и 1,5 % соответственно. Манифестация заболевания различна — либо не имеет никаких клинических проявлений, либо заболевание проявляется агрессивным течением с отдаленным метастазированием. Тяжесть РЩЖ определяют многочисленные клинические характеристики, морфологические и молекулярные особенности опухоли [7]. Клинические прогностические факторы, определяющие метастатический потенциал, склонность к рецидивированию и показатели смертности от заболевания, включают возраст пациента до 15 лет и старше 45 лет, мужской пол, наследственный РЩЖ в анамнезе, воздействие ионизирующей радиации [8]. В литературе описаны гистологические варианты папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ), имеющие различную степень злокачественности — от высокодифференцированного подтипа ПРЩЖ до недифференцированной анапластической карциномы с высоким митотическим индексом, склонностью к рецидивам и радиойодрефрактерностью. Наиболее агрессивные типы включают диффузно-склерозирующий, высоко-

клеточный, инсулярный варианты. Что касается молекулярных маркеров агрессивного течения РЩЖ, то наличие мутации *B-RAF* (*V600E*) является плохим прогностическим признаком. Наличие мутации ассоциировано с прогрессированием и рецидивом РЩЖ. Мутация *B-RAF* распространена при диффузно-склерозирующем и высококлеточном типах [9].

Мутации в гене *B-RAF* (*V600E*) обнаружены у 30–70 % пациентов с папиллярным РЩЖ. Большинство исследований указывает на то, что опухоли с этой мутацией чаще распространяются за пределы ЩЖ, метастазируют в лимфоузлы, чаще рецидивируют и меньше отвечают на терапию радиоактивным йодом. Также установлено, что мутация *B-RAF* может присутствовать в различных участках опухоли [4]. Отдаленные МТС нетипичны для РЩЖ и наблюдаются в 1–5 % случаев. Имеются данные метаанализа, где установлено, что отдаленные МТС выявляются у 8 % больных РЩЖ с мутацией *B-RAF* и в 7,9 % случаев при ее отсутствии, что статистически незначимо [9].

Метастазирование РЩЖ в головной мозг (ГМ) наблюдается в 0,15–1,3 % случаев [10]. Поведение таких МТС обычно агрессивное, что определяет плохой прогноз заболевания у пациентов с РЩЖ. Диагностика и лечение этих очагов при ДРЩЖ, ввиду редкого их развития, представляют некоторые трудности для клиницистов. Необходимо более раннее выявление подобных МТС по причине того, что интракраниальные очаги могут представлять угрозу для жизни больного. Описанная выживаемость после выявления очагов в ГМ не превышает года. Отмечено избирательное метастазирование в зависимости от гистологической характеристики РЩЖ [11]. Так, в нескольких исследованиях установлено, что при фолликулярном раке МТС локализуются в костях черепа, а при папиллярном — только в веществе ГМ [12].

Представляем клинический случай агрессивного варианта течения РЩЖ с бурным отдаленным метастазированием у пациента 76 лет. В этом случае назначить оптимальную терапию было невозможно по причине значительной распространенности опухолевого процесса и неудовлетворительного общесоматического статуса пациента. Назначена таргетная терапия мультикиназным ингибитором (сорафениб). Продолжительность жизни составила 2 года с момента установления диагноза.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 76 лет. Диагноз: РЩЖ IV стадии (pT3N0M1) (МТС в легкие, кости, ГМ).

Обратился за медицинской помощью в ГБУЗ «Краевой клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края по поводу образования в правой доле ЩЖ, нарушения речи, памяти. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 20.06.14 г. в мяг-

ких тканях шеи справа определяется кистозно-солидное объемное образование размером не более $9,0 \times 5,5 \times 12,0$ см, компримирующее окружающие структуры, оттесняющее трахею, гортань и пищевод влево, исходящее, вероятно, из ЩЖ. В ГМ — объемные образования числом не менее 5, размером от 0,5 до 3,0 см, окруженные зонами перифокального отека. Срединные структуры смещены вправо (МР-картина может соответствовать бласто-ме ЩЖ с МТС в ГМ). При цитологическом исследовании (тонкоигольная аспирационная биопсия) образования правой доли ЩЖ от 25.06.14 г. выявлены единичные комплексы клеток, подозрительные по принадлежности к РЩЖ, папиллярный рак, кистозный вариант. На компьютерной томограмме (КТ) грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 02.07.14 г. в правой доле ЩЖ — образование размером $83 \times 79 \times 110$ мм, богато васкуляризованное, с центральным распадом. КТ-картина: множественное вторичное поражение паренхимы легких. Костные структуры просмотрены в специальном окне. В позвонках нечеткие очаги разрыхления. В крыле правой кости остеолитический, с нарушением целостности замыкательных пластин, очаг 14 мм.

08.07.2014 г. выполнено оперативное лечение — тиреоидэктомия. При патогистологическом исследовании левой доли ЩЖ выявлен коллоидный зоб, правой доли (от 14.07.14 г.) — РЩЖ с инвазией в тиреоидную ткань, сосуды и капсулу ЩЖ. В послеоперационном периоде назначен L-тироксин в дозе 100 мкг/сут.

По данным МРТ от 29.07.2014 г. в левой теменно-височной области определяется кистозно-солидное образование размером $3,3 \times 3,1 \times 2,6$ см, окруженное массивной зоной перифокального отека, распространяющееся на лобную, височную и теменную доли, зону базальных ядер слева, на левую ножку мозга. В полусно-медиальном и перивентрикулярном отделах правой височной доли, в базальном отделе левой височно-затылочной области визуализируются солидные объемные образования размером от $1,2 \times 1,5$ до $2,3 \times 1,8 \times 1,5$ см, окруженные зонами перифокального отека. С 22.08.14 по 28.08.14 г. проведено 3 сеанса стереотаксической лучевой терапии на аппарате CyberKnife G4 (Accuray, США), предписанная доза облучения составила 2400 Гр за 3 фракции, предписанная изодоза — 80 %. При выполнении МРТ ГМ от 11.10.2014 г. отмечен частичный регресс крупных образований, стабильные размеры мелких.

Данные исследований (16.12.2014 г.): тиреотропный гормон 0,13 мкМЕ/мл, свободные тироксины (свТ): свТ4 — выше 1,24 нг/дл, Т3 — не выше 2,78 нг/мл.

Ввиду отсутствия возможности проведения радионуклидной терапии из-за распространенности процесса и неудовлетворительного соматического статуса больного как опция была выбрана таргетная терапия сорафенибом (800 мг/сут). С 15.12.14 по 29.04.15 г. проведена таргетная терапия. После 2-го курса терапии у пациента наблюдалось развитие нежелательных явлений:



Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга (от 24.03.15 г.) пациента К., 76 лет: метастаз в головной мозг
Fig. 1. Patient K., 76 y. o. Magnetic resonance image of the brain (dated 24.03.2015): brain metastasis



Рис. 2. Во всех отделах легких диссеминированные очаговые образования размерами от 0,2 см до 1,09 см
Fig. 2. Disseminated focal formations 0.2 to 1.09 cm in size in all parts of the lungs



Рис. 3. Гиперваскулярные метастатические образования в печени, в наивысшем отделе правой доли поддиафрагмально (2,3 см и 2,9 см)
Fig. 3. Hypervascular liver metastases located in the right upper lobe under the diaphragm (2.3 cm and 2.9 cm)

гриппоподобный синдром, ладонно-подошвенная эритродизестезия I степени, дерматит I степени, повышение АЛТ II степени, повышение АСТ II степени. Проведена сопутствующая терапия. Учитывая неудовлетворительный соматический статус, пожилой возраст, развившиеся нежелательные явления, решено редуцировать дозу сорафениба на 50 %. Далее пациент получал сорафениб в дозе 400 мг/сут ежедневно.

Проведено промежуточное обследование. По результатам МРТ ГМ от 24.03.15 г. выявлен МТС в ГМ (рис. 1).



Рис. 4. Мягкотканное некротическое образование размером 2,6 см × 2,4 см в правом надпочечнике: метастаз
Fig. 4. Soft tissue necrotic formation (2.6 cm × 2.4 cm) in the right adrenal gland: a metastasis

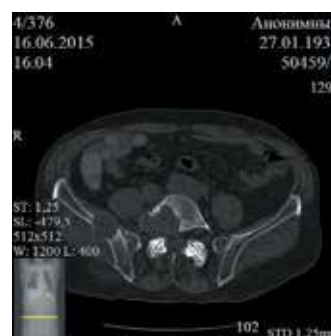


Рис. 5. Литический метастаз в правой подвздошной кости, позвонке L5
Fig. 5. Lytic metastasis in the right iliac bone and L5 vertebrae

По результатам КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (30.03.15 г.) — стабилизация метастатического процесса в легких и костных структурах. Прием сорафениба в дозе 400 мг/сут продолжен. При проведении очередного КТ-исследования грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 16.06.15 г. выявлены: диссеминированные очаговые образования размерами от 0,2 до 1,09 см во всех отделах легких (рис. 2); гиперваскулярные МТС-образования в печени: в наивысшем отделе правой доли поддиафрагмально (2,3 и 2,9 см) (рис. 3), в 7-м сегменте у заднего ската диафрагмы (1,2 см); мягкотканно-некротическое образование (2,6 см × 2,4 см) в правом надпочечнике (рис. 4). Определяются литические МТС в правом 10-м ребре, правой подвздошной кости, позвонке L5 (рис. 5).

Продолжена таргетная терапия сорафенибом в дозировке 400 мг/сут и терапия бисфосфонатами.

КТ 15.10.15 г.: МТС в левой височной области (рис. 6). Диссеминированные МТС в легких, МТС в правом надпочечнике, литические МТС в правом 10-м ребре, правой подвздошной кости, позвонке L5 — без существенной динамики (рис. 7). Отрицательная динамика МТС в печени. Возникшая в динамике внутригрудная лимфаденопатия. Деструктивный опухолевый процесс нижней челюсти справа с вовлечением дна полости рта и языка.



Рис. 6. Компьютерная томограмма (15.10.15 г.): метастаз в левой височной области

Fig. 6. Computed tomography scan (dated 15.10.2015): metastases in the left temporal area



Рис. 7. Диссеминированные метастазы в легких, метастаз в правом надпочечнике; литические метастазы в правом 10-м ребре, правой подвздошной кости, позвонке L5 — без существенной динамики

Fig. 7. Disseminated lung metastases, a metastasis in the right adrenal gland, lytic metastases in the right 10th rib, right iliac bone, and L5 vertebrae: without significant dynamics

С 16.11.15 по 03.02.16 г. проведено 3 этапа многократно-расщепленного паллиативного курса дистанционной лучевой терапии на область МТС в угол нижней челюсти справа. Итого 103,8 Ед за 1, 2 и 3-й этапы дистанционной лучевой терапии с учетом перерывов на восстановление ткани (время — доза — фракциониро-

вание), что изоэффективно 64 Гр классического фракционирования. В дальнейшем пациент получал симптоматическую терапию. Умер в августе 2016 г.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует агрессивное течение ДРЩЖ, манифестирующего опухолью в ЩЖ, метастатическим поражением вещества ГМ, костной системы и легких. Подобное течение считается довольно редким явлением. При этом невозможность проведения радионуклидной терапии обусловлена генерализованным метастатическим распространением и соматическим статусом пациента. В этом случае возможно применение лучевой терапии на область МТС, а также выявляется необходимость назначения таргетных препаратов, учитывая молекулярные особенности агрессивных форм ДРЩЖ. Переносимость таргетной терапии при подобном течении заболевания удовлетворительная.

Заключение

За последние несколько лет в литературе описано несколько случаев агрессивного течения ДРЩЖ. Вследствие того, что подобное течение ДРЩЖ является весьма редким явлением, прогностические маркеры агрессивного ДРЩЖ на сегодняшний день в клинической практике не разработаны. Тем не менее клинические исследования ведутся в направлении поиска генетических и гистологических предикторов прогноза заболевания. Несомненно, бурное метастазирование этих форм рака диктует необходимость внедрения в практику молекулярных и гистологических маркеров для уточнения степени агрессивности дифференцированных форм РЩЖ, поиска новых мишеней для разработки лекарственной терапии. Подобный подход, в свою очередь, даст возможность онкологам составлять индивидуальный план ведения пациента, учитывая метастатический потенциал опухоли и возможности таргетной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jemal A., Bray F., Center M. et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107. PMID: 21296855.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М., 2016. С. 14–109. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Oncological help to Russian population in year 2014. M., 2016. P. 14–109 (In Russ)].
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2007 году

- (заболеваемость смертность). М., 2009. С. 106. [Tchissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant diseases in Russia in year 2007 (incidence and mortality). М., 2009. P. 106 (In Russ.)].
4. Cabanillas M.E., Hu M.I., Durand J.-B. et al. Challenges Associated with Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Metastatic Thyroid Cancer. *J Thyroid Res*, 2011, Article ID 985780, 9 pages, 2011. DOI:10.4061/2011/985780.
5. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M. et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer* 1998;83(12):2638–48. PMID: 9874472.
6. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):313–319. DOI: 10.1210/jc.2005-1322.
7. Demirb E., Asik M, Özdemir S. Aggressive Papillary Thyroid Carcinoma without Braf v600e Mutation *Acta Medica Anatolia* 2014;2(4). Available at: <http://www.anatoliamedica.com/jvi.aspx?pdire=actamedica&plng=eng&un=ACTAMED-66376>.
8. Tufano R.P. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 2012;91:274–86. DOI: 10.1097/MD.0b013e31826a9c71. PMID: 22932786.
9. Roman S., Sosa J.A. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2013; 25:33–8. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835b7c6b.
10. Xu Y.H., Song H.J., Qiu Z.L., Luo Q.Y. Brain metastases with exceptional features from papillary thyroid carcinoma: report of three cases. *Hell J Nucl Med* 2011;14(1): 56–9. PMID: 21512667.
11. Ehrmann J., Duskova M., Machac J. et al. Solitary intracranial metastasis of follicular carcinoma of the thyroid gland clinically mimicking a meningioma. *Cesk Patol* 2004;40(2):68–71. PMID: 15233020.
12. Карахан В.Б., Севян Н.В., Бекашев А.Х. Черепные и внутричерепные метастазы рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2013;4:29–32 [Karakhan V.B., Sevjan N.B., Bekyashev A.H. Cranial and intracranial metastases of head and neck cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2013;4:29–32 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-4-29-32.

Статья поступила: 07.04.2017. Принята в печать: 19.05.2017.

Article received: 07.04.2017. Accepted for publication: 19.05.2017.

Итоги конференции «Профилактика факторов риска развития осложнений в орофарингеальной области при лечении злокачественных новообразований»

При поддержке Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи 12 октября 2017 г. в стенах ФГБУ «Российский научный центр рентгено-радиологии» (РНЦРР) Минздрава России состоялась Всероссийская межвузовская научно-практическая конференция на тему «Профилактика факторов риска развития осложнений в орофарингеальной области при лечении злокачественных новообразований», запланированная в числе научно-технических мероприятий ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Минобрнауки России и Ассоциации онкологов России. Конференция была посвящена актуальной проблеме здравоохранения: лечению осложнений у онкологических больных, получающих различные виды лучевой и химиолучевой терапии. Проведение данной терапии сопряжено с возникнове-

нием различных по тяжести осложнений, которые в ряде случаев способствуют наступлению летального исхода.

Открывая конференцию, директор Медицинского института РУДН профессор А.Ю. Абрамов напомнил, что это уже четвертая конференция, проводимая на базе РНЦРР, отметил ее значимость для практического здравоохранения и научных исследований и акцентировал внимание на необходимости проведения аналогичного мероприятия и в следующем году в рамках непрерывного медицинского образования, придав конференции соответствующий статус.

Президент Общества специалистов по опухолям головы и шеи доктор медицинских наук А.М. Мудунов подчеркнул, что Общество решает множество проблем, а кафедра общей и клинической стоматологии РУДН —



Выступление директора Медицинского института РУДН профессора А.Ю. Абрамова на открытии конференции



Организатор конференции профессор А.М. Аванесов и президент Общества специалистов по опухолям головы и шеи доктор медицинских наук А.М. Мудунов (справа)

одна из немногих, где комплексно и разносторонне занимаются вопросами профилактики, лечения и стоматологической реабилитации данной категории пациентов.

Заместитель директора РНЦРР по науке профессор Н.В. Нуднов обратил внимание слушателей на то, что данное направление стало развиваться в их учреждении в связи с началом работы кафедры общей и клинической стоматологии РУДН и является крайне необходимым и очень перспективным.

С установочным докладом выступил идейный вдохновитель и главный организатор конференции, заведующий кафедрой общей и клинической стоматологии РУДН профессор А.М. Аванесов. В своем сообщении Анатолий Михайлович остановился на ана-

лизе преемственности между врачами-специалистами разных уровней и специализаций в вопросах подготовки больных к комплексному противоопухолевому лечению. Он высказал сожаление в связи с тем, что «на сегодняшний день до 97 % пациентов с новообразованиями поступают для комплексного лечения с неподготовленной для этого полостью рта, что у них зачастую отсутствуют элементарные навыки по уходу за зубами и слизистой оболочкой полости рта, и в большинстве случаев до лечения их ни разу не осматривал врач-стоматолог». Анатолий Михайлович отметил, что высокие показатели стоматологической заболеваемости и низкий уровень индивидуальной гигиены создают предпосылки для развития осложнений, в связи с чем обратился к президенту Общества специалистов по опухолям головы и шеи доктору медицинских наук Али Мурадовичу Мудунову с просьбой включить в клинические рекомендации отдельным пунктом стоматологическую подготовку больных к предстоящему лечению, а также расширить целевую аудиторию клинических рекомендаций, охватив врачей-стоматологов.

Тематика конференции вызвала большой интерес у онкологов, радиологов, химиотерапевтов не только ведущих, но и региональных учреждений. С научными сообщениями выступили представители Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, Сеченовского университета, Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Среди участников конференции были также представители региональных онкологических учреждений — Самарского и Волгоградского областных клинических онкологических диспансеров, Тульского областного онкологического диспансера, Ростовского научно-исследовательского онкологического института и др.

Проведенная конференция, как и другие аналогичные профильные мероприятия, имеет весьма важное значение, так как объединяет усилия специалистов различных профилей и обосновывает необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с онкологическими заболеваниями орофарингеальной зоны. При лечении онкологических больных крайне актуальным остается принцип, сформулированный профессором М.Я. Мудровым: «Лечить не болезнь, а больного», потому что только так можно добиться оптимальных результатов и повысить качество оказываемой медицинской помощи.

К 100-летию со дня рождения Георгия Владимировича Фалилеева



Георгий Владимирович ФАЛИЛЕЕВ (1917–1989)
Видный отечественный онколог-хирург, организатор
медицинской науки, член-корреспондент АМН СССР,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой онкологии ЦОЛИУВ¹, заведующий отделением
опухолей головы и шеи № 2 ВОНЦ АМН СССР².
Участник Великой Отечественной войны

Георгий Владимирович Фалилеев родился 9 октября 1917 г. в Алатырском уезде Симбирской губернии в семье народного уездного судьи. После окончания семилетней школы (1932) в Новочеркасске Ростовской области и школы ФЗУ³ (1934) по специальности «электромонтер» работал в Московской кабельной сети

«Мосэнерго» и одновременно продолжал учебу в вечерней школе рабочей молодежи, где в 1936 г. сдал экзамены на аттестат средней школы. В этом же году поступил в Первый Московский медицинский институт⁴, по окончании которого в июне 1941 г. был призван в ряды Красной Армии и находился на фронте в должности врача санитарной роты. В ноябре 1941 г. был ранен, попал в немецкий плен. В 1943 г. бежал из лагеря для военнопленных и примкнул к партизанскому отряду, работая врачом, а затем начальником санитарной службы партизанской бригады. С 1944 г., после соединения с наступающими частями Красной Армии, трудился хирургом в больницах в освобожденных районах Белоруссии (гг. Витебск, Молодечно). За участие в Великой Отечественной войне Г.В. Фалилеев награжден 2 орденами Отечественной войны 2-й степени и 8 медалями (в том числе медалью «Партизану Отечественной войны» 2-й степени).

В 1945–1948 гг. проходил обучение в клинической ординатуре на кафедре госпитальной хирургии Первого Московского ордена Ленина медицинского института⁴ (зав. кафедрой профессор М.Н. Ахутин, с 1948 г. — профессор В.Э. Салищев). С 1949 г. работал младшим научным сотрудником в Центральном научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена⁵, где под руководством академика А.И. Савицкого подготовил и защитил кандидатскую диссертацию. С 1958 г. Георгий Владимирович — ассистент на кафедре онкологии ЦОЛИУВ, а затем и доцент (зав. кафедрой академик А.И. Савицкий).

В 1961–1963 гг. Г.В. Фалилеев, находясь в заграничной командировке в Камбодже, выполнял обязанности консультирующего хирурга-онколога в госпитале им. Кхмеро-советской дружбы (г. Пномпень). Вернувшись в СССР, Георгий Владимирович продолжил работу на кафедре онкологии ЦОЛИУВ, где защитил докторскую диссертацию (1971), стал профессором кафедры онкологии (1972), а затем возглавил эту кафедру

¹Центральный ордена Ленина Институт усовершенствования врачей, ныне Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования (РМАНПО).

²Всесоюзный онкологический научный центр Академии медицинских наук СССР, ныне Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина.

³Школа фабрично-заводского ученичества в СССР с 1920 по 1940 г.

⁴Ныне «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

⁵Ныне Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.



ру (1978–1989) и одновременно клиническое отделение опухолей головы и шеи № 2 (1978–1989) Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР (директор академик Н. Н. Блохин). В 1984 г. В. Фалилеев избран членом-корреспондентом АМН СССР.

Основным направлением научной деятельности Георгия Владимировича были вопросы клиники, диагностики и лечения опухолей головы и шеи. В большей степени он был сосредоточен на изучении внеорганных опухолей шеи — редких новообразований данной локализации. Часто вспоминая слова своего учителя, академика А. И. Савицкого, что «...необходимо фиксировать редкие, порой казуистические клинические наблюдения, нанизывать их на «гвоздик» для последующего обобщения и анализа», он так и поступал. Благодаря этому клиника получила уникальный опыт диагностики и лечения внеорганных опухолей головы и шеи. Фалилеевым была разработана и внедрена в клиническую практику функционально-щадящая операция по удалению пораженных метастазами лимфатических узлов шеи, получившая название «фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи». Его докторская диссертация, посвященная проблеме внеорганных опухолей шеи, послужила поводом для дальнейшего изучения редких новообразований — хемодектом, парафарингеальных опухолей, метастазов рака



Открытие мемориальной доски Г. В. Фалилееву в хирургическом отделении опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина (слева направо): д.м.н. А. М. Мудунов, президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, зав. хирургическим отделением опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина; д.м.н., проф., акад. РАН Е. Л. Чойзонов, директор Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; д.м.н., проф., акад. РАН И. В. Поддубная, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. кафедрой онкологии РМАНПО; д.м.н., проф., акад. РАН М. И. Давыдов, главный внештатный онколог Минздрава России, директор НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина; д.м.н., проф., акад. РАН В. Г. Поляков, главный детский онколог Минздрава России, зам. директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина

в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага, злокачественных неэпителиальных опухолей головы и шеи, образований в областях верхней грудной апертуры и основания черепа.

Г.В. Фалилеев — автор более 200 научных работ, в том числе 4 монографий. Он воспитал целую плеяду высококвалифицированных специалистов-онкологов, занимающих в настоящее время лидирующие позиции в области изучения опухолей головы и шеи, среди них — профессора Е.Г. Матякин, Т.К. Дудицкая, С.О. Подвязников (Россия) и Ч. Рагимов (Азербайджан). Под руководством Георгия Владимировича защищено 2 докторских и 22 кандидатских диссертации.

Г.В. Фалилеев был инициатором проведения плановых циклов усовершенствования для врачей общей

лечебной сети и циклов тематического усовершенствования (опухоли головы и шеи, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-онкология, онкогинекология). Впервые в стране была создана Унифицированная программа по онкологии для последипломного образования, дающая возможность адаптировать преподавание к разному контингенту слушателей.

Георгий Владимирович Фалилеев прошел нелегкий жизненный путь, но это был человек с неиссякаемым жизнелюбием, эрудит и интеллигент в истинном понимании этого слова, требовательный к себе и уважительный к другим, скромный и талантливый. В истории отечественной онкологии он оставил заметный след.

Умер Г.В. Фалилеев после тяжелой болезни в 1989 г.

Основные сочинения

Монографии: • Внеорганные опухоли шеи (клиника, распознавание, лечение). Дис. ... докт. мед. наук. М., 1971.

• Опухоли шеи. М.: Медицина, 1978.

Автор ряда глав в кн.: Клиническая онкология. Т.1. М.: Медицина, 1971, 1979.

В соавторстве: • Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 1971.

• Хирургическое лечение злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1976.

• Опухоли головы и шеи. Кишинев: Штиинца, 1983.

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, межстрочный 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 подрисовочными 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 подрисовочной 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 Интернета, 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.