

ОНКОХИРУРГИЯ ONCOSURGERY

В ЭТОМ НОМЕРЕ:

ЮБИЛЕЙ

Профессору Александру Хуновичу
Трахтенбергу – 80 лет

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Модифицированная трахеостомия
при лечении больных опухолями
гортани и гортаноглотки

Модифицированная радикальная
абдоминальная трахелэктомия

Металлопротеиназы у больных
раком головы и шеи

Комбинированное лечение рака носоглотки

ОПЫТ РАБОТЫ

Интраоперационная терапия рака гортани

Удаление 6 группы лимфатических узлов
при раке щитовидной железы

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАБОТЫ

Кремнивые наночастицы
для лечения опухолей

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Редкое наблюдение
злокачественной параганглиомы

ОБЗОРЫ

Современные аспекты клиники,
диагностики и лечения неорганных
опухолей брюшинного пространства

ХРОНИКА

Новые правила публикации

Международный конгресс на Байкале



Издательство
«Онкохирургия Инфо»

Том 3 1'2011

Уважаемые коллеги,

Поздравляем с выходом первого номера нашего журнала в этом году. Этот номер открывает новую страницу истории издания. Мы всегда стремились поддерживать высокий уровень и оригинальность статей, и в 2010 году журнал был признан достойным включения в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук редакции 2010 года (27.09.2010 г.).

Нашей следующей задачей является расширение читательской, в т.ч. и зарубежной аудитории, привлечение к сотрудничеству наших зарубежных коллег.

На расширенном международном заседании редколлегии нашего журнала в мае 2010 г. было принято решение об изменении в Правилах оформления статей. Новым пунктом в измененных Правилах стал расширенный до одной страницы реферат, структурированный по статье. Именно он и будет источником информации для англоязычной аудитории. Это новшество позволит нам выходить на международные медицинские поисковые системы и делать журнал доступным для многих зарубежных коллег. Приглашаем подробно ознакомиться с новыми Правилами, размещенными в этом номере журнала.

Являясь современным научно-практическим изданием, журнал «Онкохирургия» идет в ногу с новыми технологиями и на своих страницах отражает новейшие достижения в области онкологии. В одном из ближайших номеров мы открываем новую рубрику – «Радиохирургия», которая является одним из новейших и перспективных направлений в лечении опухолей различных локализаций. Это направление основано на высоких технологиях в радиологии, медицинской технике, на информационных технологиях, и мы будем стараться информировать Вас о новейших достижениях в этих областях.

Важным компонентом в развитии науки является также научное общение. Мы продолжаем информировать Вас о предстоящих важных научных встречах и событиях.

Уважаемые коллеги! Приглашаем к активному сотрудничеству на страницах нашего журнала.

***С уважением,
редакция журнала.***

Подписные индексы:

ОАО Агентство «Роспечать»

Общероссийский каталог «Роспечать» Подписной индекс: 36567

ЗАО «Издательский дом «Экономическая газета»

Объединенный каталог «Пресса России» Подписной индекс : 44959

Общество с ограниченной ответственностью «Межрегиональное агентство подписки»

Каталог «Почта России» Подписной индекс : 04134

Издательство ООО «ОНКОХИРУРГИЯ ИНФО»
115208, Москва, Восточная ул., д. 10, оф. 16
Тел.: (495) 663-15-77 Факс: (495) 221-11-73
www.infomp.ru

Зав. редакцией	Кулиш С.Л.
Научный редактор	Трахтенберг А.Х.
Литературный редактор	Полесский В.А.
Компьютерный набор	Болсунова Д.Б.
Компьютерная верстка	Любивый А.В.

Формат 60x90/8 - Бумага мелованная. Печать офсетная Усл.печ.л. 7. Тираж 1000. Заказ № 3689
Отпечатано в ООО «Фабрика офсетной печати»

© Перепечатка полностью или частями возможна только с письменного разрешения редакции

ONCOSURGERY

ОНКОХИРУРГИЯ

ОСНОВАН В 2008 FOUNDED IN 2008

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

The journal is included into the List of Russian leading peer-reviewed scientific journals in which publication of essential scientific results of dissertations in candidacy for the degree of Ph.D. and M.D. is obligatory

УЧРЕДИТЕЛИ:

- Ассоциация онкологов России
- ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»
- Фонд паллиативной помощи и реабилитации больных
- Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

В.И. Чиссов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

И.В. Решетов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
И.А. Кубышкин Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

М.Д. Алиев Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Ю.Ю. Андреева кандидат медицинских наук
Б.А. Бердов доктор медицинских наук, профессор
А.В. Бутенко доктор медицинских наук, профессор
Л.З. Вельшер доктор медицинских наук, профессор
Н.Н. Волченко доктор медицинских наук, профессор
Д.А. Гранов доктор медицинских наук, профессор
В.Ф. Касаткин Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Е.П. Куликов доктор медицинских наук, профессор
О.В. Пикин (секретарь) доктор медицинских наук
В.А. Порханов доктор медицинских наук, профессор
А.Ф. Романчишен доктор медицинских наук, профессор
Ю.С. Сидоренко Академик РАМН, РАН, доктор медицинских наук, профессор
В.Ю. Скоропад доктор медицинских наук
И.С. Стилиди Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.П. Харченко Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.А. Черехаев доктор медицинских наук, профессор
Е.Ц. Чойнзонв Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
А.А. Шелеско (секретарь) кандидат медицинских наук
Ю.А. Шельгин доктор медицинских наук, профессор
А.В. Чжао доктор медицинских наук, профессор

РЕДСОВЕТ:

А.А. Вишнеvский доктор медицинских наук, профессор
В.В. Дворниченко доктор медицинских наук, профессор
А.Г. Зирин доктор медицинских наук,
А.Н. Коновалов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Н.О. Миланов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.М. Моисеенко доктор медицинских наук, профессор
Г.А. Новиков доктор медицинских наук, профессор
О.А. Орлов доктор медицинских наук, профессор
Н.А. Осипова доктор медицинских наук, профессор
И.Г. Русаков доктор медицинских наук, профессор
В.Ф. Семиглазов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
А.В. Черниченко доктор медицинских наук, профессор
Е.В. Филоненко доктор медицинских наук, профессор

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

V. Anikin Великобритания
M. Auersperg Словения
Marek K. Dobke, США
G. dosSantos Португалия
N.O. Higgins Ирландия
I. Kott Израиль
M. Moraes Бразилия
D.L. Morton США
V. Parisi Италия
J. Pfeifer Австрия
R. Pollok США
M. Ramli Индонезия
F. Rochard Франция
J. Shah, США
H. Shukla Индия
K.V. Smitten Финляндия
M.G. Smola Австрия
W. Temple Канада
Г.В. Бондарь Украина
И.В. Залуцкий Белоруссия

FOUNDERS:

- Oncologists Association of Russia
- Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute
- Fund of Rehabilitation Palliative Medicine
- Association of Therapeutical Radiation Oncologists of Russia

EDITOR-IN-CHIEF:

V.I. Chissov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor

DEPUTY OF THE EDITOR-IN-CHIEF:

I.V. Reshetov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
I.A. Kubyskin Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor

EDITORIAL BOARD:

M.D. Aliev Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
Y.Y. Andreeva candidate of medical sciences
B.A. Berdov doctor of medical sciences, professor
A.V. Butenko doctor of medical sciences, professor
L.Z. Velsher doctor of medical sciences, professor
N.N. Volchenko doctor of medical sciences, professor
D.A. Granov doctor of medical sciences, professor
V.F. Kasatkin Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
E.P. Kulikov doctor of medical sciences, professor
O.V. Pikin doctor of medical sciences
V.A. Porkhanov doctor of medical sciences, professor
A.F. Romanchishen doctor of medical sciences, professor
Y.S. Sidorenko Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.Y. Skoropad doctor of medical sciences
I.S. Stilidi Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.P. Kharchenko Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.A. Cherekaev doctor of medical sciences, professor
E.C. Choinzonov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
A.A. Shelesko candidate of medical sciences
Y.A. Shelygin doctor of medical sciences, professor
A.V. Chzhao doctor of medical sciences, professor

EDITORIAL COUNCIL:

A.A. Vishnevsky doctor of medical sciences, professor
V.V. Dvornichenko doctor of medical sciences
A.G. Zirin doctor of medical sciences
A.N. Konovalev Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
N.O. Milanov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.M. Moiseenko doctor of medical sciences, professor
G.A. Novikov doctor of medical sciences, professor
O.A. Orlov doctor of medical sciences, professor
N.A. Osipova doctor of medical sciences, professor
I.G. Rusakov doctor of medical sciences, professor
V.F. Semiglazov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
A.V. Chernichenko doctor of medical sciences, professor
E.V. Filonenko doctor of medical sciences, professor

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD:

V. Anikin Великобритания
M. Auersperg Словения
Marek K. Dobke, США
G. dosSantos Португалия
N.O. Higgins Ирландия
I. Kott Израиль
M. Moraes Бразилия
D.L. Morton США
V. Parisi Италия
J. Pfeifer Austria
R. Pollok USA
M. Ramli Индонезия
F. Rochard Франция
J. Shah, США
H. Shukla Индия
K.V. Smitten Финляндия
M.G. Smola Австрия
W. Temple Канада
Г.В. Бондарь Украина
И.В. Залуцкий Белоруссия



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЮБИЛЕИ

Профессору Александру Хунувичу Трахтенбергу – 80 лет 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Модифицированная трахеостомия при хирургическом лечении больных местно-распространенными и рецидивными злокачественными опухолями гортани и гортаноглотки
Чиссов В.И., Решетов И.В., Трофимов Е.И., Домрачев С.А., Кравцов С.А., Филюшин М.М. 4

Модифицированная радикальная абдоминальная трахелектомия
Антипов В.А., Новикова Е.Г., Шевчук А.С. 11

Прогностическая значимость определения металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи
Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А. 17

Индукционная химиотерапия при местнораспространенном раке носоглотки
Болотина Л.В., Корниецкая А.Л. 23

ОПЫТ РАБОТЫ

Интраоперационная лучевая терапия с использованием источника высокой мощности дозы в лечении больных местнораспространенным раком гортани
Васильченко И.Л., Пастушенко Д.А., Решетников Д.А., Вавилов К.В., Самсонова Н.Н. 27

Удаление 6-й группы лимфоузлов шеи при дифференцированном раке щитовидной железы – да или нет?
Шевченко С.П., Сидоров С.В., Дымов А.А., Карпинская Е.В., Ровенских Д.Н. 30

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАБОТЫ

Кремниевые наночастицы как эффективные соносенситизаторы для лечения опухолей
Осминкина Л.А., Гонгальский М.Б., Тимошенко В.Ю., Кудрявцев А.А. 34

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Редкое наблюдение злокачественной параганглиомы передне-верхнего средостения
Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Глушко В.А., Багров В.А. 39

Успешное лечение несостоятельности швов внутриплеврального пищеводно-желудочного анастомоза методом внутриспросветного стентирования
Куликов Е.П., Каминский Ю.Д., Карпов Д.В., Мерцалов А.С., Мастюгин М.В., Буданов А.Н., Носов С.А., Мирчетич А.С. 41

ОБЗОРЫ

Современные аспекты клиники, диагностики и лечения неорганных опухолей забрюшинного пространства
Вашакмадзе Л.А., Черемисов В.В., Хомяков В.М. 44

Проблемы анестезии и анальгезии в ортопедической онкологической хирургии
Собченко Л.А., Осипова Н.А., Тепляков В.В. 55

Современные методы эндоскопического лечения эпителиальных новообразований толстой кишки
Сотников В.Н., Филоненко Е.В., Разживина А.А., Агейкина Н.В., Радванская О.А., Соколов А.А. 60

Лечение больных метастатической меланомой кожи
Закурдяева И.Г. 64

ХРОНИКА

Правила оформления статей для публикации в журнале «ОНКОХИРУРГИЯ» 70

Международный конгресс «Опухоли головы и шеи» 72

ANNIVERSARIE

Professor Alexander Kcunovichu Trakctenberg – 80 years 3

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

Tracheostomy after laryngopharyngectomy with resection of trachea for locally advanced disease and recurrence of laryngeal and hypopharyngeal cancer
Chissov V.I., Reshetov I.V., Trofimov E.I., Domrachev S.A., Kravtsov S.A., Filushin M.M. 4

Modified radical abdominal trachelectomy
Antipov V.A., Novikova E.G., Shevchuk A.S. 11

Prognostic significance of determination of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors of patients with head and neck squamous cell carcinoma
Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Cheremisina O.V., Chizhevskaya S.Yu., Shishkin D.A. 17

Induction chemotherapy in treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma
Bolotina L.V., Kornietskaya A.L. 23

EXPERIENCE

High-dose-rate intraoperative radiation therapy in treatment for patients with locally advanced laryngeal cancer
Vasiltchenko I.L., Pastushenko D.A., Reshetnikov D.A., Vavilov K.V., Samsonova N.N. 27

Lymphadenectomy in the level VI of the neck (anterior neck dissection) for differentiated thyroid cancer – Yes or no?
Shevchenko S.P., Sidorov S.V., Dymov A.A., Karpinskaya E.V., Rovenskikh D.N. 30

EXPERIMENTAL WORKS

Silicon nanoparticles as effective sonosensitizer for treatment in oncological patients
Osminkina L.A., Gongalsky M.B., Timoshenko V.Yu., Kudryavtsev A.A. 34

CASE REPORT

Rare case of malignant paraganglioma in anterior-upper mediastinum
Pikin O.V., Trakhtenberg A.Kh., Frank G.A., Glushko V.A., Bagrov V.A. 39

Successful treatment for intrapleural esopagogastric anastomosis dehiscence by intraluminal stenting
Kulikov E.P., Kaminskiy Y.D., Karpov D.V., Mertsalov A.S., Mastjugin M.V., Budanov A.N., Nosov S.A., Mirchetich A.S. 41

REVIEWS

Current clinical aspects, diagnosis and treatment of nonorganic retroperitoneal tumors
Vashakmadze L.A., Cheremisov V.V., Chomyakov V.M. 44

Topical issues of anesthesia and analgesia in oncological orthopaedic surgery
Sobchenko L.A., Osipova N.A., Teplyakov V.V. 55

Current methods of endoscopic treatment for epithelial colon tumors
Sotnikov V.N., Filonenko E.V., Razzhivina A.A., Ageikina N.V., Radvanskaya O.A., Sokolov A.A. 60

Treatment for patients with metastatic skin melanoma
Zakurdyeva I.G. 64

CHRONICLE

Requirements for submission to the journal «ONCOSURGERY» 70

The International Congress «Head and Neck Tumors» 72

ПРОФЕССОРУ АЛЕКСАНДРУ ХУНОВИЧУ ТРАХТЕНБЕРГУ – 80 ЛЕТ

В 2011 году исполняется 80 лет главному научному сотруднику отделения торакальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, доктору медицинских наук, профессору Александру Хуновичу Трахтенбергу.

Александр Хунович Трахтенберг – человек яркой и необычной судьбы, посвятивший себя благороднейшему делу спасения человеческих жизней и сумевший через долгие и непростые годы пронести любовь и доверие к своим близким, друзьям, коллегам, пациентам.

После окончания в 1954 году Черновицкого государственного медицинского института он три года работал хирургом в Рыбинской линейной больнице водников Московско-Окско-Волжского водздравотдела. С 1957 года Александр Хунович – сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена. Здесь он прошел путь от клинического ординатора до профессора, руководителя отделения торакальной онкологии.

В 1962 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную определению резектабельности при раке легкого, и был избран по конкурсу старшим научным сотрудником торакального отделения. Материал диссертации лег в основу его первой книги – монографии «Ангиография при опухолях легких и средостения». По результатам докторской диссертации им была написана книга «Лечение рака легкого» (1979), получившая признание ученых и врачей в нашей стране и за рубежом. Вышедшие из-под его пера в последующие годы научные труды принесли ему славу ученого с мировым именем.

Основным направлением научной работы А.Х. Трахтенберга является совершенствование методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями органов грудной клетки и средостения. Сформулированные им подходы позволили существенно улучшить непосредственные результаты лечения, сократить частоту рецидивов, повысить выживаемость больных со злокачественными опухолями.

Александром Хуновичем была создана научно-практическая школа торакальных хирургов-

онко-логов, и сегодня его ученики трудятся не только в России, но и Англии, Германии, США и других странах.

А.Х. Трахтенберг – автор более 300 научных работ, в том числе 18 монографий, руководств и атласов, нескольких глав в руководствах и учебниках. Материалы научных разработок профессора Трахтенберга защищены 18 авторскими свидетельствами на изобретения и патентами. Под его научным руководством и при его консультировании выполнен ряд кандидатских и докторских диссертаций.

Он активно участвует в педагогической деятельности, являясь с 1990 года профессором кафедры торакальной хирургии Российской медицинской академии последипломного образования.

В 1998 году А.Х. Трахтенбергу было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», в 1991-ом – «Заслуженный деятель науки РСФСР». В этом же году он стал лауреатом Государственной премии РСФСР в области науки и техники.

В 2005 году решением VI Всероссийского съезда онкологов он награжден памятной медалью за исключительные заслуги в онкохирургии, в 2007-ом – медалью «Во имя жизни на земле» Международного благотворительного фонда «Меценаты столетия».

Признанный ученый, выдающийся торакальный хирург, изобретатель и педагог, внесший неопределимый вклад в торакальную онкохирургию, Александр Хунович Трахтенберг и сегодня полон сил и творческих замыслов.

Его безграничная преданность своему делу является примером для его друзей, коллег и учеников. Человек необычайной душевной щедрости и порядочности, он несет в себе огромный заряд жизненной энергии и оптимизма, которыми щедро делится с нами. Огромное ему за это спасибо!

Редакция журнала «Онкохирургия» сердечно поздравляет замечательного хирурга-онколога и ученого Александра Хуновича Трахтенберга с юбилеем и желает ему крепкого здоровья и новых творческих успехов.



МОДИФИЦИРОВАННАЯ ТРАХЕОСТОМИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ И РЕЦИДИВНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

Чиссов В.И.¹, Решетов И.В.¹, Трофимов Е.И.³,
Домрачев С.А.², Кравцов С.А.¹, Филюшин М.М.¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

² Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России

³ Центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России
Москва, Россия

TRACHEOSTOMY AFTER LARYNGOPHARYNGECTOMY WITH RESECTION OF TRACHEA FOR LOCALLY ADVANCED DISEASE AND RECURRENCE OF LARYNGEAL AND HYPOPHARYNGEAL CANCER

Chissov V.I.¹, Reshetov I.V.¹, Trofimov E.I.³,
Domrachev S.A.², Kravtsov S.A.¹, Filushin M.M.¹

¹ P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,

² Institute of Advanced Training of Russian Federal Medical and Biological Agency,

³ Center of Otorhinolaryngology of Russia Federal Medical and Biologic Agency,
Moscow, Russia

Описан метод оформления трахеостомы на уровне ретростерального пространства у больных со злокачественными рецидивными опухолями гортани и гортаноглотки, распространяющихся на трахею и паратрахеальную зону в условиях дефицита покровных тканей на шее. Для этого после удаления опухоли с резекцией трахеи используют мостовидный кожно-фасциальный лоскут, формируемый на передней поверхности грудной стенки. Кровоснабжение лоскута осуществляется кожными ветвями торакоакромиальных и латеральных грудных артерий и вен с обеих сторон. Для успешного размещения лоскута расширяют диаметр верхней грудной апертуры путем парциальной резекции рукоятки грудины и плоскостной резекции грудиноключичного сочленения.

Оперировано 20 пациентов. Некроз лоскута, нарушение целостности каркаса грудной клетки и биомеханики верхнего плечевого пояса не наблюдали. Медиастинитов или летальных исходов не было. Сроки наблюдения составили от 3 месяцев до 6 лет. За этот период от прогрессирования опухолевого процесса умер 1 (5%) больной в сроки до 2 лет; еще 1 больной умер от причин, не связанных с основным патологическим процессом. У 8 (40%) больных безрецидивный период составил 3 года, у 4 (20%) – 5 лет и более. 4 (20%) больных были оперированы по поводу рецидива в сроки до 3 лет. В двух наблюдениях потребовалось выполнить редуцирующую коррекцию перемещенного лоскута в связи с избытком его объема в области питающих ножек.

Благодаря технической простоте, широкой практической доступности и высокой надежности, предлагаемая методика стомирования трахеи представляется наиболее оптимальной для реализации в самой сложной хирургической ситуации. При благоприятном течении заболевания в дальнейшем возможно выполнение отсроченных реконструктивных вмешательств на глотке и осуществление голосовой реабилитации.

Ключевые слова: рак гортани, рак гортаноглотки, резекция трахеи, трахеостомия, лоскут, реконструкция.

The original method of tracheostomy on the retrosternal area for advanced/recurrence cancer of larynx and hypopharynx involving trachea and paratracheal zone, especially in lack of soft tissues, is reported. After tumor removal and resection of trachea, fasciocutaneous flap with two pedicles, formed on the chest, is used. Vascular supply of flap is provided by cutaneous branches of thoracoacromial and lateral chest's vessels on both sides. For good result upper chest aperture is widened by partial resection of superior border of manubrium and clavicles. Total number of patients is 20. Necrosis of flap, biomechanical problems of chest, mediastinal adverse events and death were absent. Follow-up period was from 3 months to 6 years. One patient died in 20 months after operation due to progressive cancer. Another one patient died in 14 months due to co-morbidity. Disease-free survival was 40% for 3 years, and 20% for 5 years. Four patients had relapse for 3 years. Two patients required flap correction because of tissue excess.

This method of tracheostomy is more optimal for use in critical surgeon situation. For remission of disease patients have possibility for reconstructive operation, voice rehabilitation and good quality of live.

Key words: advanced/recurrence cancer of larynx and hypopharynx, tracheostomy, flap, reconstruction

Необходимость стомирования трахеи возникает при обтурации верхних дыхательных путей, при проведении длительной искусственной вентилизации легких, а также при травматическом раз-

рушении или хирургическом удалении гортани и других состояниях. Необходимость выполнения трахеотомии может возникнуть внезапно, поэтому ее часто производят по экстренным показаниям

врачи различных специальностей. При этом частота возникновения осложнений и тяжесть их развития очень высоки и варьируют от 2 до 50% с последующей глубокой инвалидизацией пациентов [1]. Ситуация значительно усложняется при необходимости формирования концевой трахеостомы в условиях дефицита мягких тканей шеи, при отсутствии гортани и фрагмента трахеи (около 10 колец), у ослабленных онкологических больных. По этой причине пациентам с рецидивными опухолями отказывают в хирургической помощи или выполняют заведомо паллиативные операции (рис.1).

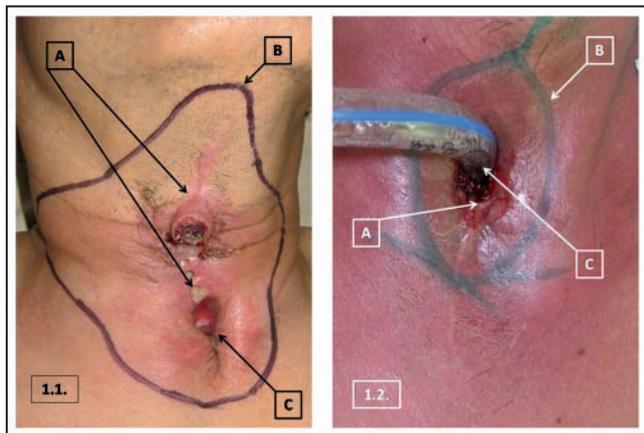


Рис.1. Клинические примеры рецидивных опухолей, при удалении которых возникает необходимость выполнения повторных резекций трахеи в условиях дефицита мягких тканей шеи и грудной стенки.

1.1. Рецидивная опухоль гортаноглотки.

А. Опухолевая ткань распространяется вдоль рубцов и паратрахеально.

В. Границы резекции мягких тканей шеи и грудной стенки.

С. Трахеостомическое отверстие.

1.2. Рецидивная опухоль гортани.

А. Опухолевая ткань распространяется вдоль рубцов и паратрахеально.

В. Границы резекции мягких тканей шеи.

С. Интубационная трубка введена

в просвет трахеостомического отверстия.

Заболеваемость раком гортани и гортаноглотки на территории Российской Федерации в 2007 г. составила (оба пола в абсолютных числах): гортань – 6495 пациентов; гортаноглотка – 1715 [2]. Оценивая динамику заболеваемости населения России злокачественными опухолями гортани и гортаноглотки в 1997–2007 гг. [2], следует отметить, что в рейтинге среднегодового темпа прироста среди всех новообразований глотка занимает 14-е место, а гортань – 17, составляя 7,5 и -13,3% соответственно. Методы лечения больных со злокачественными новообразованиями гортани и глотки на территории России различны. Например, в 2007 г. преобладали нехирургические подходы: так, из 4860 больных раком полости рта и глотки [3], закончивших специальное лечение в 2007 г., с применением хирургического метода лечились 42,3% (комбинированное/комплексное и только хирургическое лечение), с применением лучевого – 55,8% (химиолучевое и только лучевое), только лекарственного – 2,0%. В связи

с тем, что рак гортаноглотки выделен в самостоятельную нозологическую единицу не во всех отчетных статистических формах [4], в настоящее время нам трудно оценить общероссийские показатели эффективности лечения и смертности в рамках данной онкопатологии.

Сведения об эффективности лечения рака гортаноглотки при Т3-4 различны. Общая 5-летняя выживаемость, по данным литературы, колеблется от 14,1 до 52% [5–7]. Лучший результат получен при хирургическом лечении. По данным А.И. Пачеса [8], наилучшие результаты получены при проведении лучевой терапии в самостоятельном варианте (5–19% 5-летней выживаемости). Результаты лечения рака гортани намного лучше. Они зависят от дифференцировки опухоли, ее локализации и распространенности процесса. Десятилетние результаты достигают 52% [8]. По сведениям J.P. Shah [6], показатели общей 5-летней выживаемости различны в зависимости от локализации опухоли: надскладочный отдел – 51%, складочный – 81%, подскладочный – 77%. При этом наилучшие 5-летние результаты получены в группе больных с поражением складочного отдела на I стадии – 90%.

Очевидно, что у всех авторов имеется определенное количество неудач – рецидивы или продолженный рост опухолей, которые развиваются с частотой от 20 до 85% [5–8]. В результате этого формируется группа больных, которые подлежат единственно возможному методу лечения – хирургическому. При этом характерной особенностью клинического проявления рецидивных опухолей гортани или гортаноглотки является наличие одного или нескольких узловых образований во всех возможных зонах шеи или верхнего средостения [7]. Сложность выполнения оперативного вмешательства повышается после неоднократных попыток удаления опухолей с нарушением топографии и целостности анатомических барьеров, а также после облучения органов шеи на уровне предельно допустимых доз и выше, способствующих формированию выраженного фиброза и нарушению трофики тканей (см. рис.1). Спектр существующих проблем следует дополнить сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, сахарным диабетом и др., которые приводят к нарушению перфузии тканей. По данным официальной статистики за 2007 г. [3], 8,9% больным с впервые выявленными злокачественными новообразованиями было отказано в проведении специального лечения в связи с имевшимися противопоказаниями.

Удаление рецидивной опухоли с повторной широкой резекцией покровных тканей и 9–10 колец трахеи является технически выполнимым объемом вмешательства. Однако формирование кольца трахеостомы при этом является сложной, иногда трудноразрешимой задачей. Подобная хирургическая ситуация встречается относительно нечасто, тем не менее опытный хирург-онколог должен владеть тех-

никовой реконструктивной операции, выполняемой в этих условиях без ущерба для ее радикальности.

Очевидно, что стандартной мобилизации кожно-жировых, кожно-фасциальных или кожно-мышечных лоскутов шеи недостаточно для формирования кольца трахеостомы, расположенной загрудинно (не менее 5–7 см ниже яремной вырезки), в условиях дефицита местного пластического материала на фоне нарушенной трофики тканей (см. рис. 1). Ситуацию усложняет необходимость изолированного формирования стом трахеи и пищевода, по возможности на разных анатомических уровнях.

В доступной отечественной и зарубежной литературе мы не встретили публикаций с предложением вариантов формирования трахеостомы, приемлемых для больных данной группы. Различные способы формирования фигурных доступов на шее для последующего смещения в зону оформления стом [6] невыполнимы в связи с необходимостью иссечения большого массива покровных и мягких тканей шеи (см. рис. 1). Выполнение стернотомии и широкой мобилизации трахеи, на наш взгляд, не решает проблему из-за отсутствия тканей для фиксации стом. Более того, широкое открытие средостения значительно увеличивает риск возникновения фатальных осложнений (медиастинит, аррозия магистральных сосудов, остеомиелит грудины, сепсис и др.). Применение перемещенных лоскутов (дельтопекторальных, трапециевидных, большой грудной мышцы и др.) более предпочтительно [6, 9], однако не всегда оправдано в связи с возможностью возникновения ишемии в перемещаемых тканях из-за чрезмерного перегиба тканей ножки, среднего и дистального фрагментов лоскута. Кроме того, площадь перемещаемого пластического материала, как правило, недостаточна для закрытия обширного двустороннего дефекта шеи и средостения. Выполнение микрохирургической аутотрансплантации, на наш взгляд, нецелесообразно с учетом тяжести общего состояния больных этой группы, значительной распространенности и агрессивности течения опухолевого процесса.

Таким образом, становится очевидным, что метод оформления трахеостомы у этих пациентов должен быть максимально доступным для практикующих онкологов, исключая широкое обнажение органов средостения, дающим возможность применения материала с хорошим кровоснабжением и пластическими свойствами. В рамках поставленной практической задачи в МНИОИ им. П.А. Герцена был разработан способ формирования загрудинной трахеостомы (патент №2312626 от 23.05.2007).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Показанием к использованию предлагаемой хирургической технологии являются рецидивные злокачественные опухоли гортани или гортаноглотки с поражением трахеи, пре- и/или паратрахеальных лимфатических узлов с поражением кожи и мяг-

ких тканей в области потенциального формирования трахеостомы: нижней трети шеи и/или верхней грудной апертуры после неоднократного хирургического лечения и/или значительной лучевой нагрузки.

Абсолютными противопоказаниями к использованию данной технологии являются: 1) выраженная сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации; 2) кахексия; 3) генерализация опухолевого процесса; 4) прорастание опухоли в магистральные сосуды шеи и плечевого ствол. Относительные противопоказания – лейкоцитопения (снижение уровня лейкоцитов ниже $4,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения (снижение уровня тромбоцитов ниже $140 \times 10^9/\text{л}$).

Технология осуществляется следующим образом. Под эндотрахеальным наркозом в положении больного на спине с подложенным под лопатки валиком проводят разрез кожи, окаймляющий опухолевое образование переднебоковой поверхности шеи, отступая от его границ до 2–3 см (рис. 2). Края раны отсепаровывают и отводят в стороны, обеспечивая доступ к глубоким тканям шеи. Оценивают границы рецидивной опухоли и состояние окружающих тканей. Для уточнения распространения опухоли, наряду с осмотром и пальпацией, используют интраоперационную ультрасонографию, а также срочное морфологическое исследование тканей. Определяют степень локальной распространенности процесса и резектабельность опухоли. При необходимости дополняют вмешательство на лимфатическом аппарате шеи и средостения. После мобилизации блока удаляемых тканей (гортани, гортаноглотки, мягких тканей шеи, пищевода, щитовидной железы и др.) окончательно определяют уровень резекции трахеи и пересекают ее. Немедленно выполняют санацию и повторную интубацию трахеи. После удаления препарата осу-

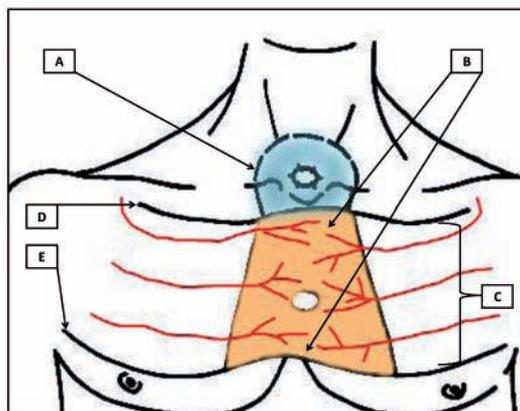


Рис. 2. Схема планирования операции.

- A. Зона иссечения мягких тканей передней поверхности шеи и грудной стенки в области паратрахеального рецидива опухоли.
- B. Фрагмент кожно-фасциального лоскута, предназначенный для закрытия дефекта.
- C. Фрагменты кожно-фасциального лоскута, включающие сосуды, кровоснабжающие пластический материал.
- D. Верхний разрез в донорской зоне на передней грудной стенке.
- E. Нижний разрез в донорской зоне на передней грудной стенке.

ществляют окончательный гемостаз. В зависимости от масштаба оперативного вмешательства выполняют реконструкцию резецированных органов или их стомирование (оростомия, эзофагостомия).

После частичного укрытия раны на шее и определения истинных размеров дефекта покровных тканей приступают к формированию кожно-фасциального мостовидного лоскута на передней поверхности грудной стенки (см. рис. 2). Кровоснабжение лоскута осуществляется с двух сторон (левой и правой) кожными ветвями торакоакромиальных и латеральных грудных артерий и вен (рис. 2, 4). При этом тщательно обрабатывают (лигируют или коагулируют) перфорантные ветви внутренних грудных артерий и вен. Максимальные размеры лоскута – 20×15 см. Для выкраивания лоскута нижний разрез кожи грудной стенки проводят на 2-3 см выше сосков, соединяя обе передние

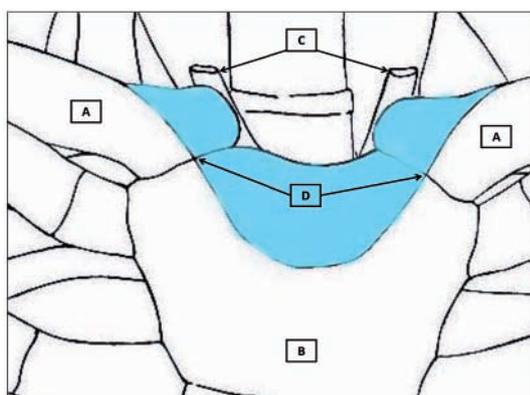


Рис. 3. Схема расширения верхней апертуры грудной клетки путем плоскостной резекции грудино-ключичных сочленений.
 А. Медиальные фрагменты ключиц.
 В. Рукоятка грудины.
 С. Магистральные сосуды шеи.
 D. Оптимальная граница резекции ключиц и грудины.

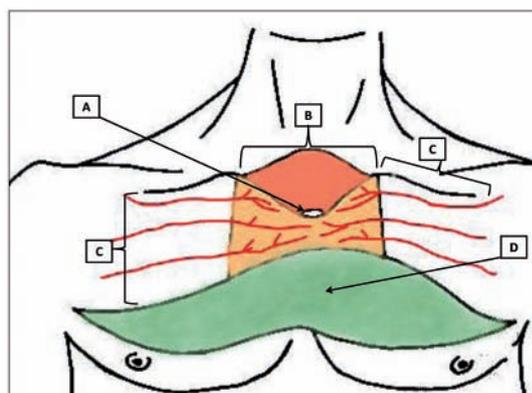


Рис. 4. Схема завершения операции.
 А. Кольцо трахеостомы сформировано в центре перемещенного кожно-фасциального лоскута.
 В. Фрагмент кожно-фасциального лоскута грудной стенки перемещен и использован для закрытия дефекта передней поверхности шеи и грудной стенки.
 С. Фрагменты кожно-фасциального лоскута, включающие сосуды, кровоснабжающие пластический материал.
 D. Донорская рана передней грудной стенки, которая может быть закрыта путем мобилизации и прямого сопоставления краев или аутодермопластикой.

подмышечные линии, верхний разрез – на уровне первого межреберья параллельно ключицам с рассечением тканей до собственной фасции большой грудной мышцы (см. рис. 2) и включением ее в состав пластического материала. В этом слое производят мобилизацию лоскута между точками фиксации сосудистых ножек. Затем в центральной части лоскута формируют отверстие, соответствующее диаметру трахеи. Лоскут перемещают вверх на шею и, путем наложения салазочных швов между трахеей и лоскутом, формируют кольцо трахеостомы (рис. 4). Мягкий, эластичный кожно-фасциальный лоскут передней грудной стенки легко укладывается за грудиной вокруг трахеи. Если пациент имеет астеническое телосложение и узкую верхнюю грудную апертуру, то для правильного размещения лоскута расширяют диаметр апертуры путем парциальной резекции рукоятки грудины и плоскостной резекции грудино-ключичного сочленения (рис. 3). Этот прием не нарушает целостность каркаса грудной клетки и биомеханику верхнего плечевого пояса и позволяет удобно разместить по краям трахеи лоскут, имитирующий воронку, при формировании устья трахеостомы. Дефект покровных тканей в донорской зоне на передней грудной стенке устраняют путем перемещения прилежащих тканей либо методом аутодермопластики (см. рис. 4).

Данная медицинская технология в отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена применена при лечении 20 пациентов. Среди них было 16 мужчин в возрасте от 40 до 69 лет и 4 женщины в возрасте 30-39 лет. Все больные были оперированы по поводу продолженного роста или рецидива опухоли гортани (16 пациентов) и гортаноглотки (4 пациента) с распространением процесса на трахею. В двух наблюдениях ранее было проведено только хирургическое лечение. Без применения хирургического метода ранее лечились 4 пациента (табл.).

Общая характеристика оперированных больных						
Локализация опухоли	Общее число больных	Пол		Ранее проведенное лечение		
		Муж.	Жен.	Операция	Операция + ЛТ	ХТ+ЛТ
Гортань	16	12	4	2	14	-
Гортаноглотка	4	4	-	-	-	4
ИТОГО	20	16	4	2	14	4
		20		20		

Приводим клиническое наблюдение

Б-ой Б., 56 лет, история болезни № ПА-5914.
Диагноз: рак гортаноглотки справа с переходом на устье пищевода, T4N0M0. Состояние после комбинированного лечения в 2004-2005 гг. Продолженный рост опухоли с поражением шейного отдела пищевода. Дисфагия II ст.

Анамнез: в марте 2004 появились боли при глотании, затрудненное глотание. Лечился у ЛОР-врача по месту жительства – без эффекта. В ноябре 2004 г. обследован в онкологическом

учреждении Москвы, где диагностирован рак гортаноглотки с распространением на устье пищевода. С 29.11.2004 по 24.12.2004 проведено 2 курса химиотерапии препаратами 5-ФУ и цисплатин. 31.01.2005 выполнена операция: резекция гортаноглотки, пищевода, гемитиреоидэктомия справа, ларингэктомия, пластика местными тканями. При гистологическом исследовании препарата – плоскоклеточный ороговевающий рак с инфильтрацией подслизистой оболочки гортани, всех стенок пищевода, с инвазией в ткань щитовидной железы. В послеоперационном периоде образовался глоточный свищ, проводили консервативную терапию, свищ закрылся. С ноября 2005 г. пациент отметил затруднение глотания пищи. Обследован в том же онкологическом учреждении, диагностирован рецидив опухоли на уровне глоточно-пищеводного анастомоза. Для дообследования и лечения обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена. Компьютерная томография: опухолевое образование в области глоточно-пищеводного анастомоза с распространением на мягкие ткани шеи и трахею (рис. 5). Гистологическое исследование: плоскоклеточный рак. Другой опухолевой патологии не выявлено.

12.01.2006 выполнена операция: фарингоэзофагоэктомия с резекцией трахеи, тиреоидэктомия, одномоментная фарингоэзофагопластика трансплантатом из левой половины толстой кишки, спленэктомия, аппендэктомия, трахеостомия (рис. 6, 7). В связи с выполнением по-

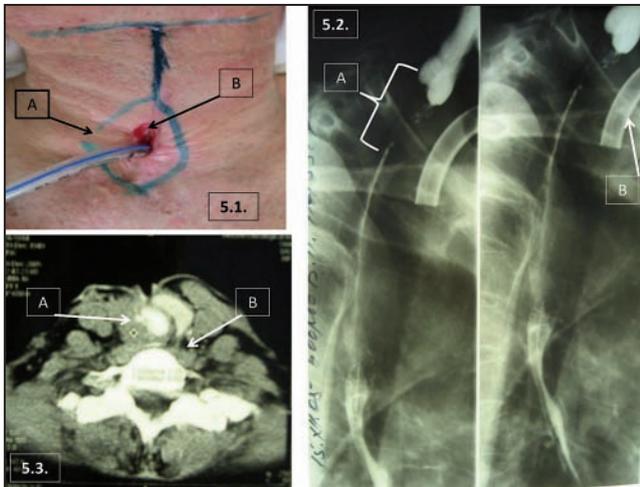


Рис. 5. Клинический пример. Больной Б., 56 лет. И. б. № ПА-5914.

- 5.1. Разметка хирургического доступа на шее с удалением послеоперационных рубцов.
 А. Границы иссечения покровных тканей на шее и ниже яремной вырезки.
 В. Рецидивная опухоль в области трахеостомы.
 5.2. Контрастная рентгенография глотки.
 А. Опухоль обтурирует просвет глотки и распространяется на шейный отдел пищевода.
 В. Эндотрахеальная канюля.
 5.3. Компьютерная томография шеи и средостения.
 А. Массивная опухолевая инфильтрация трахеи и глотки.
 В. Распространение опухоли до предпозвоночного пространства.

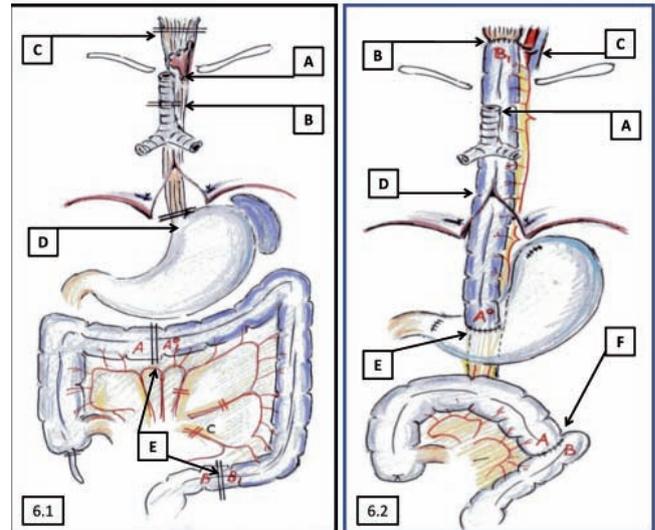


Рис. 6. Схема операции, выполненной больному Б., 56 лет. История болезни № ПА-5914.

- 6.1. Резекционный этап операции.
 А. Локализация опухоли.
 В. Уровень резекции трахеи.
 С. Уровень резекции глотки.
 D. Уровень резекции пищевода.
 E. Границы формирования толстокишечного сегмента.
 6.2. Реконструктивный этап операции.
 А. Уровень формирования трахеостомы.
 В. Ороколоноанастомоз.
 С. Микрохирургические анастомозы между сигмовидными сосудами и магистральными сосудами шеи.
 D. Сегмент толстой кишки.
 E. Колоногастроанастомоз.
 F. Асцендосигмоанастомоз.

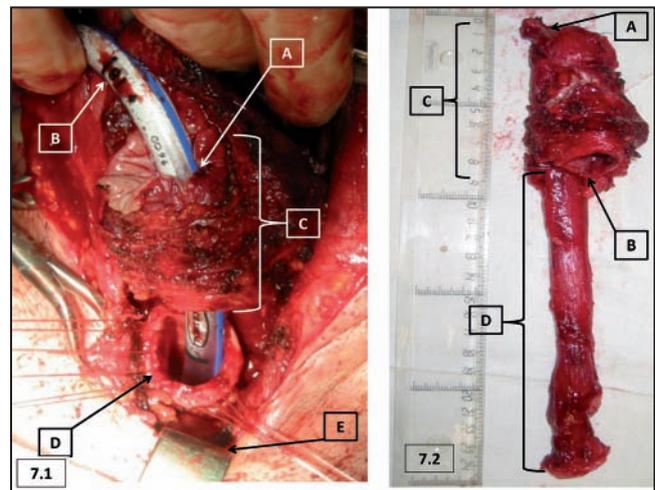


Рис. 7. Интраоперационное фото. Больной Б., 56 лет. История болезни № ПА-5914.

- 7.1. Вид операционной раны перед удалением опухоли.
 А. Кольцо ранее сформированной трахеостомы.
 В. Интубационная трубка.
 С. Объем повторной резекции трахеи.
 D. Край резекции трахеи, удерживаемой в загрудинном пространстве провизорными швами.
 E. Нижний край резекции покровных тканей грудной стенки.
 7.2 Вид удаленного препарата.
 А. Кольцо ранее сформированной трахеостомы.
 В. Дистальный край резекции трахеи.
 С. Протяженность повторно резецированного фрагмента трахеи.
 D. Грудной и абдоминальный отдел пищевода.

вторной резекции трахеи в условиях дефицита мягких и покровных тканей на шее формирование трахеостомы было выполнено по разработанной нами методике (рис. 8). Отмечено гладкое течение послеоперационного периода. Питание через рот восстановлено в полном объеме. Дыхание через трахеостомическое отверстие свободное. Больной деканюлирован на 7-е сутки после операции (рис. 8). При контрольном обследовании через 4 года после операции признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявлено (рис. 8).

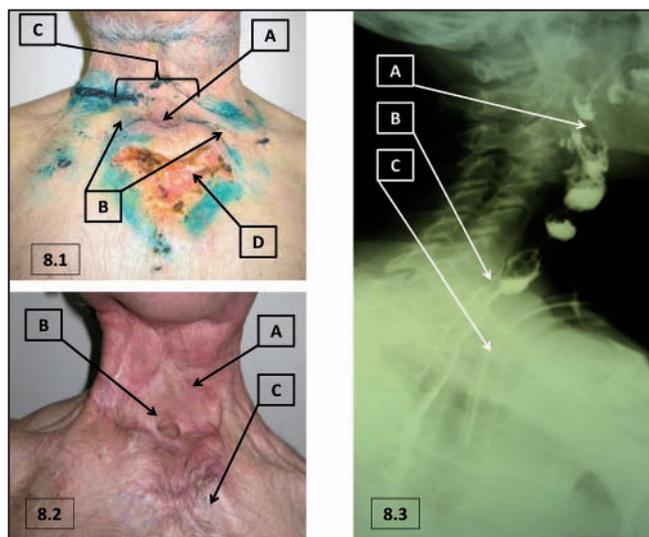


Рис. 8. Больной Б., 56 лет. История болезни №ПА-5914.

8.1. Внешний вид ран на шее и грудной стенке через 3 недели после операции.

А. Кольцо трахеостомы.

В. Фрагменты кожно-фасциального лоскута, включающие сосуды, кровоснабжающие пластический материал.

С. Фрагмент кожно-фасциального лоскута, восполняющий удаленные ткани шеи.

Д. Гранулирующая донорская рана передней грудной стенки.

8.2. Внешний вид передней поверхности шеи и грудной стенки через 4 года после операции.

А. Фрагмент лоскута, воспользовавшийся удаленные ткани шеи.

В. Кольцо трахеостомы.

С. Донорская область грудной стенки.

8.3. Контрастная рентгенография акта глотания через 7 дней после операции.

А. Зона ороколоноанастомоза.

В. Пассаж бариевой взвеси по толстокишечному фрагменту, расположенному в ложе пищевода – заднем средостении.

С. Канюля в просвете трахеи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В послеоперационном периоде отмечено 2 осложнения, связанных с появлением участка несостоятельности швов между трахеей и перемещенным кожно-фасциальным лоскутом вследствие давления манжеты трахеотомической трубки. Данное осложнение было купировано консервативно после коррекции расположения трахеотомической трубки в просвете трахеи. Некрозов перемещенных лоскутов не наблюдали. Летальных исходов во время операции или в раннем послеоперационном периоде не было.

Сроки наблюдения за больными составили от 3 месяцев до 6 лет. За этот период от прогрессирования опухолевого процесса умер 1 (5%) больной в сроки до 2 лет; еще 1 больной умер от причин, не связанных с основным патологическим процессом. У 8 (40%) пациентов безрецидивный период составил 3 года, у 4 (20%) – 5 лет и более. 4 (20%) больных были оперированы по поводу рецидива в сроки до 3 лет.

Оценивая качество жизни оперированных больных, следует отметить, что во всех наблюдениях просвет кольца трахеостомы был достаточным. В двух наблюдениях потребовалось выполнить редуцирующую коррекцию перемещенного лоскута в связи с избытком его объема в области питающих ножек. Шестерых пациентов не удалось полностью деканюлировать в связи с близким расположением эзофагостомы и периодическим рефлюксом желудочного содержимого в трахеостому. Дополнительные корригирующие операции с целью достижения лучшего эстетического результата в донорской зоне не потребовались. Функциональные нарушения со стороны грудной клетки и верхних конечностей отсутствовали. Болевой синдром был умеренным и регрессировал в ближайшем послеоперационном периоде. Медиастинита не наблюдали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря технической простоте, широкой практической доступности и высокой надежности, предлагаемая методика стомирования трахеи представляется оптимальной для выполнения у такой сложной категории больных. В то же время выполнение у них стернотомии с целью мобилизации трахеи, на наш взгляд, представляется нецелесообразным и рискованным из-за высокой вероятности возникновения таких опасных осложнений, как остеомиелит, медиастинит, аррозия крупных сосудов средостения, сепсис и др., а также в связи с невозможностью формирования стомы при отсутствии покровных тканей. Проведенные исследования убедительно показали, что разработанный в нашей клинике метод позволяет одновременно восполнить критический дефицит покровных тканей в зоне формирования трахеостомы, изолировать магистральные сосуды шеи и средостения, а также создать физиологически комфортные условия для размещения пластического материала в топографически сложной зоне – загрудинном пространстве. Необходимо отметить, что операцию выполняют не в ущерб, а для соблюдения радикальности вмешательства и без функциональных потерь со стороны плечевого пояса. Надежное оформление кольца концевой трахеостомы подразумевает стабильное сохранение ее диаметра. Это исключает вероятность развития асфиксии в результате уменьшения просвета или полной обтурации трахеи. Разработанная нами технология может быть

применена для стомирования трахеи при другой опухолевой патологии – рецидивных опухолях щитовидной железы, трахеи, саркомах мягких тканей шеи. Возможно ее совмещение с максимальным объемом операции – ларингофарингэктомией с резекцией мягких тканей шеи и экстирпацией пищевода с одномоментной фарингоэзофагопластикой, в т. ч. с использованием микрохирургической техники.

При благоприятном течении заболевания, в дальнейшем возможно выполнение отсроченных реконструктивных вмешательств на глотке и осуществление голосовой реабилитации.

Таким образом, опыт применения данной медицинской технологии свидетельствует о ее высокой надежности и простоте применения в сложной клинической ситуации, на этапе хирургического лечения рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки, поражающих трахею и мягкие ткани, путем формирования загрудинной трахеостомы. Это позволяет выполнять хирургическое лечение сложной категории больных, ранее считавшихся неоперабельными, избежать возможных фатальных осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде, обеспечить 3- и 5-летнюю выживаемость, а также

создать условия для дальнейшего улучшения качества жизни оперированных больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Паршин В.Д.* Трахеостомия. Показания, техника, осложнения и их лечение. М.: 2008; 176.
2. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). М.: 2009; 172–19, 34–35, 137.
3. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году. М.: 2008; 129, 130.
4. *Старинский В.В., Петрова Г.В.* Эпидемиология. В кн.: Рак гортаноглотки. Под ред. И.В. Решетова, В.И. Чиссова, Е.И. Трофимова. М.: 2006; 8–19.
5. *Трофимов Е.И., Фуки Е.М.* Ближайшие и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения. В кн.: Рак гортаноглотки. Под ред. И.В. Решетова, В.И. Чиссова, Е.И. Трофимова. М.: 2006; 219.
6. *Shah Jatin P.* Head and neck surgery and oncology. 2006; 265, 337–346, 351–352.
7. *Harrison L.B., Sessions R.B., Waun Ki Hong.* Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. 2004; 386–388, 404–417.
8. *Пачес А.И.* Опухоли головы и шеи. М.: 2000; 345, 377.
9. *Белоусов А.Е.* Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия. М.: 1998; 220–221..

Адрес для корреспонденции:

Кравцов С.А.
 125284 г. Москва 2-ой Боткинский проезд дом 3,
 ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»
 Тел.: +7 (495) 945-87-19, +7 (985) 997-83-34,
 Fax +7(495)945-80-20
 E-mail: kraft-65@mail.ru

Correspondence to:

Kravtsov S.A.
 125284 Moscow 2nd Botkinskiy Proezd, 3,
 P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
 Tel.: +7 (495) 945-87-19, +7 (985) 997-83-34,
 Fax +7 (495) 945-80-20\
 E-mail: kraft-65@mail.ru

МОДИФИЦИРОВАННАЯ РАДИКАЛЬНАЯ
АБДОМИНАЛЬНАЯ ТРАХЕЛЭКТОМИЯ

Антипов В.А., Новикова Е.Г., Шевчук А.С.

*Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена,
Москва, Россия*MODIFIED RADICAL
ABDOMINAL TRACHELECTOMY

Antipov V.A., Novikova E.G., Shevchuk A.S.

*P.A. Herzen Moscow Cancer
Research Institute,
Moscow, Russia*

В статье изложены технические аспекты выполнения модифицированной радикальной абдоминальной трахелэктомии, разработанной в МНИОИ им. П.А. Герцена. Особое внимание уделено сохранению маточных артерий с целью обеспечения адекватного кровоснабжения матки при беременности. Результаты исследования показали, что данная методика не уступает по онкологической эффективности стандартному лечению инвазивного рака шейки матки IA2-IB1 стадий в объеме операции Вертгейма, обеспечивая сохранность исходной сосудистой архитектоники тела матки, и позволяет молодым пациенткам иметь потенциальную возможность реализации репродуктивной функции.

Ключевые слова: *инвазивный рак шейки матки, радикальная абдоминальная трахелэктомия, репродуктивная функция.*

In this article the technique of modified radical abdominal trachelectomy developed in Moscow P.A. Herzen Cancer Research Institute (Russia) is described. Special attention is focused on preservation of uterine vessels to keep adequate blood supply of the uterus in pregnancy. The study showed that this surgical procedure had equal radicality to Wertheim's operation in patients with IA2-IB1 cervical cancer, while allowing the preservation of reproductive function in these cases.

Key words: *invasive cervical cancer, radical abdominal trachelectomy, reproductive function.*

Вопросы органосохраняющего лечения рака шейки матки (РШМ) в течение многих десятилетий продолжают оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов в связи с высокой частотой данной патологии у пациенток репродуктивного возраста, что обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы. В последние десятилетия во многих странах мира, включая Россию, наблюдается неблагоприятная тенденция, когда в силу различных социально-экономических причин женщины все чаще откладывают рождение даже первого ребенка на возраст старше 30–35 лет. Этот факт приобретает особое значение при установлении диагноза злокачественной опухоли половых органов.

Традиционное противоопухолевое лечение при начальных стадиях позволяет в подавляющем большинстве случаев сохранить жизнь пациентки, однако приводит к необратимой утрате фертильности, что многократно снижает качество жизни молодых женщин, не реализовавших ранее репродуктивную функцию.

Физиологические и психологические последствия бесплодия, вызванного лечением по поводу онкологического заболевания, чрезвычайно негативны. Помимо самого факта нереализованной репродуктивной функции, у большинства молодых женщин этой группы наблюдаются депрессии различной степени тяжести, стрессорные расстройства и сексуальная дисфункция.

Высокие показатели выживаемости при начальных стадиях РШМ и значительная доля среди заболевших женщин репродуктивного возраста поставили перед онкологами задачу повышения качества жизни за счет сохранения фертильности. Сейчас хорошо известны и зарекомендовали себя такие операции как конизация и ампутация шейки матки, использующиеся при начальных формах рака, однако показания к их выполнению ограничены карциномой *in situ* и IA1 стадией при условии отсутствия неблагоприятных прогностических факторов [1, 3, 7].

Предпосылками к разработке методов лечения начального инвазивного РШМ с сохранением репродуктивной функции явились особенности канцерогенеза, а именно редкость поражения яичников и тела матки.

Термин «трахелэктомия» является производным от греческого *trachelos* (шея), в качестве синонима может быть применено определение цервикэктомия. Прототипом современной радикальной трахелэктомии фактически является расширенная цервикэктомия (*subfundic radical hysterectomy*), разработанная в 1950-х гг. румынским гинекологом Е. Aburel для лечения пред- и микроинвазивного РШМ. Aburel выполнял полное удаление шейки матки из абдоминального доступа, сохраняя при этом тело матки и придатки, однако интерес к представленной технике был утрачен в связи с малым числом публикаций и неудовлетворительными репродуктивными результатами.

Позднее идея Е. Aburel была реализована D. Dargent (Франция), который выполнил радикальную влагалищную трахелэктомию (РВТ) с лапароскопической подвздошно-обтураторной лимфаденэктомией при инвазивном раке шейки матки размерами до 2 см. Суть данного вмешательства заключалась в удалении шейки матки с влагалищной манжетой, параметрэктомии, тазовой лимфодиссекции с сохранением тела матки, придатков и формировании маточно-влагалищного анастомоза. Радикальная влагалищная трахелэктомия была разработана с целью обеспечения возможности последующего деторождения у больных инвазивным раком шейки матки IA2-IB1 стадий [4].

Технически выполнение РВТ возможно только при наличии подготовленных специалистов, обладающих значительным опытом в вагинальной и лапароскопической хирургии. В настоящее время многие хирурги овладели навыками оперативной лапароскопии, но лишь некоторые имеют необходимый опыт в выполнении влагалищных операций. Для большинства из них лапаротомный доступ является исторически более приемлемым. Это обстоятельство стало основной мотивацией для развития техники радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ), впервые описанной в 1997 г. коллективом авторов из Великобритании, Венгрии и США [6]. Другой причиной появления данного варианта трахелэктомии явились дискуссии, касающиеся сомнительной радикальности удаления параметральной клетчатки из влагалищного доступа [2, 5].

Сообщения, посвященные РАТ, немногочисленны. Общее количество больных, подвергшихся абдоминальной трахелэктомии, не превышает 200 человек, адекватная оценка онкологических и функциональных результатов крайне затруднительна. Если при РВТ принципиально решены технические особенности оперативного вмешательства, то при РАТ нет единого мнения по вопросу кровоснабжения матки, реализуемого при выполнении операции. Используемые методики РАТ предполагают лигирование маточных артерий, и кровоснабжение сохраненной матки осуществляется только через яичниковые сосуды.

Отсутствие в России опыта подобных оперативных вмешательств, явно расширяющих возможности органосохраняющего лечения, явилось веским основанием для планирования и проведения собственных исследований по разработке методических аспектов РАТ, определению показаний и оценке непосредственных и отдаленных результатов лечения.

В 2004–2005 гг., изучив опубликованные на тот момент описания техники операций и результаты, мы пришли к выводу о целесообразности освоения и возможного совершенствования РАТ.

РАТ заключается в полном или частичном удалении шейки матки, верхней трети влагалища,

околошеечной и паравагинальной клетчатки, пузырно-маточной, кардинальных и крестцово-маточных связок, подвздошных (общих, наружных, внутренних) и обтураторных лимфатических узлов (рис. 1).

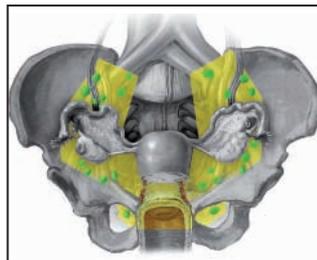


Рис. 1. Радикальная абдоминальная трахелэктомия. Объем удаляемых тканей.

Основное отличие РАТ от расширенной экстирпации матки с придатками состоит в том, что при РАТ сохраняются тело матки, яичники и маточные трубы с целью последующей реализации репродуктивной функции. В связи с этим предоперационная подготовка больной, выбор анестезиологического пособия, материальное обеспечение, а также техническое исполнение основных хирургических этапов аналогичны таковым при операции Вертгейма. В то же время РАТ имеет целый ряд существенных особенностей, обусловленных необходимостью сохранения сосудистой архитектоники матки и реконструктивным компонентом, в значительной степени повышающих техническую сложность оперативного вмешательства.

Одной из основных задач радикальной трахелэктомии, наряду с необходимостью обеспечения радикальности хирургического лечения, является сохранение адекватного кровоснабжения матки (после удаления шейки и параметриев), яичников, маточных труб, а также нормальных анатомо-физиологических взаимоотношений между ними.

В отличие от РВТ, обеспечивающей сохранение кровоснабжения матки за счет восходящих ветвей маточных артерий и яичниковых сосудов, известные методики РАТ выполняются с лигированием маточных артерий и вен, что приводит к изменению исходной ангиоархитектоники тела матки.

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработан вариант модифицированной радикальной абдоминальной трахелэктомии (мРАТ) с сохранением овариальных и восходящих ветвей маточных сосудов, защищенный авторским свидетельством на изобретение.

МОДИФИЦИРОВАННАЯ РАДИКАЛЬНАЯ АБДОМИНАЛЬНАЯ ТРАХЕЛЭКТОМИЯ

Оперативное вмешательство проводили из стандартного доступа (нижнесрединная лапаротомия). После выполнения ревизии органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства дно матки прошивали Z-образными швом с целью свободного изменения положения матки и ее натяжения в ходе операции (рис. 2).

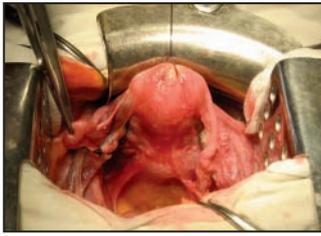


Рис. 2. Радикальная абдоминальная трахелэктомия. Начальный этап операции, дно матки фиксировано викриловой нитью.

Соблюдая принципы радикальности хирургического лечения при инвазивном раке шейки матки, тазовую лимфаденэктомию выполняли в соответствии с аналогичными этапами при классической расширенной экстирпации матки.

Проксимальная граница тазовой лимфаденэктомии соответствовала уровню 2–3 см выше бифуркации общей подвздошной артерии; латеральная – условной линии, проходящей параллельно наружной подвздошной артерии, отступив 1,5–2 см от ее наружной боковой стенки; медиальная – пупочной артерии; нижняя – obturatorному нерву; дистальная – глубокой вене, огибающей подвздошную кость (ветвь наружной подвздошной вены, отходящая от последней непосредственно у входа в бедренный канал и пересекающая наружную подвздошную артерию) (рис. 3 А, В).

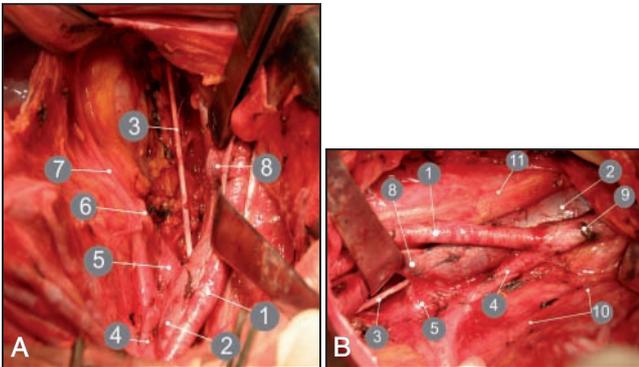


Рис. 3. Общий вид подвздошно-обтураторной зоны после выполнения лимфаденэктомии в прямой (А) и боковой (В) проекциях: 1 – наружная подвздошная артерия; 2 – общая подвздошная вена; 3 – запирающий нерв; 4 – внутренняя подвздошная артерия; 5 – внутренняя подвздошная вена; 6 – маточная артерия; 7 – пупочная артерия; 8 – наружная подвздошная вена; 9 – общая подвздошная артерия; 10 – мочеточник; 11 – бедренно-половой нерв).

Удаленную с обеих сторон клетчатку с лимфатическими узлами направляли в патоморфологическую лабораторию для срочного гистологического исследования.

При отсутствии данных о метастатическом поражении тазовых лимфатических узлов приступали к следующему этапу операции – трахелэктомии, которая заключалась в полном или частичном удалении шейки матки с влагалищной манжетой, окологеечной и паравагинальной клетчаткой, пузырно-маточной, кардинальных и крестцово-маточных связок.

После выполнения тазовой лимфаденэктомии приступали к мобилизации шейки матки. Острым путем по срединной линии отделяли заднюю стен-

ку мочевого пузыря от передней стенки шейки матки до уровня переднего свода влагалища (рис. 4).

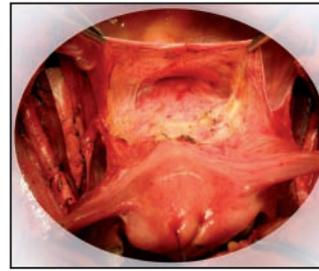


Рис. 4. Этапы радикальной трахелэктомии: отсепаровка мочевого пузыря, вскрыто пузырно-маточное пространство.

Затем, контролируя расположение мочеточника, формировали широкие апертуры в задних листках широких связок с обеих сторон (рис. 5 А). Рассекали брюшину, покрывающую заднюю поверхность матки на уровне перешейка (рис. 5В), и визуализировали маточные сосуды, следующие вдоль «ребер» матки, после чего приступали к их выделению.

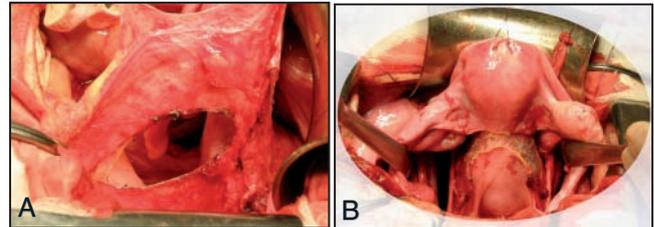


Рис. 5. Этапы радикальной трахелэктомии: А – сформирована широкая апертура в заднем листке широкой связки матки справа; В – рассечена брюшина задней поверхности матки в области перешейка.

С целью создания свободного пространства между боковой поверхностью матки и маточными сосудами в зоне бифуркации последних, используя тупоконечный изогнутый зажим, осторожно разделяли пласты клетчатки сбоку и в непосредственной близости от перешейка матки, в передне-заднем направлении. Под маточными артерией и венами проводили турникет (рис. 6 А). Прослеживали ход мочеточника в этой области с последующим пересечением и перевязкой (возможно применение биполярной коагуляции) нисходящих ветвей *a. et v. uterinae* (рис. 6 В). Аналогичные манипуляции выполняли на противоположной стороне.

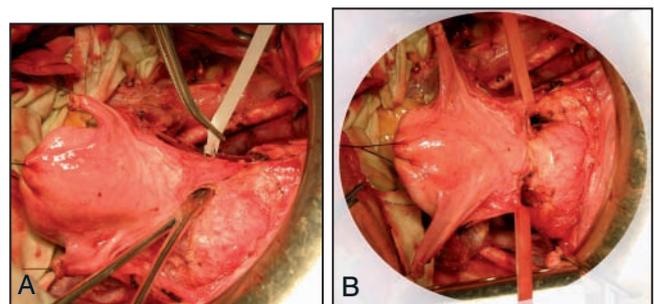


Рис. 6. Этапы мобилизации маточных сосудов: А – сформирован канал между ребром матки и маточными сосудами в области перешейка слева; В – пересечены нисходящие ветви маточных сосудов с обеих сторон, под маточные артерии проведены турникеты.

Далее, стараясь не повредить восходящие ветви маточных сосудов скальпелем, шейку отсекали от тела матки, следуя строго перпендикулярно поверхности органа (рис. 7 А, В). Уровень резекции шейки матки в каждом случае определяли индивидуально, с учетом предоперационных данных о гистологической структуре опухоли, ее размерах и протяженности поражения цервикального канала.

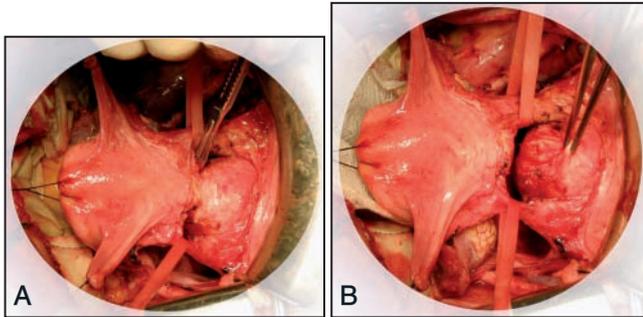


Рис. 7. Этапы радикальной трахелэктомии: А – пересечение шейки матки скальпелем в перпендикулярном направлении; В – шейка матки отсечена от тела, маточные сосуды сохранены.

Для оценки адекватности удаления шейки матки выполняли поперечный срез толщиной 1-2 мм с ее резидуальной части для срочного гистологического исследования (рис. 8 А, В). Помимо этого с помощью CytoBrush из сохраняемого отрезка цервикального канала получали материал с последующим проведением интраоперационного цитологического анализа (рис. 8 С, D).

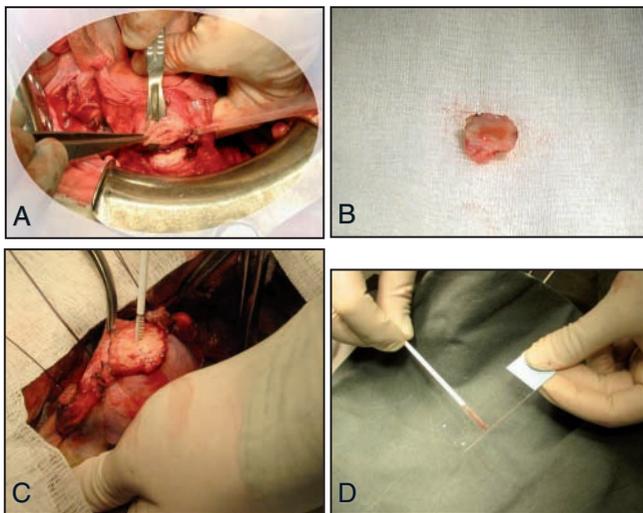


Рис. 8. Этапы радикальной трахелэктомии: А – биопсия края резекции шейки матки; В – вид биоптата; С – получение материала из сохраняемой части цервикального канала с нанесением на предметное стекло (D) для цитологического исследования.

Острым путем выделяли мочеточники на протяжении от входа в малый таз до места перекреста с маточной артерией (рис. 9 А, В).

С максимальной осторожностью, преимущественно тупым способом, маточные сосуды отделяли от мочеточника и проводили дополнительный турникет под а. uterinae (рис. 10 А). Обеспечивая постоянное натяжение маточной артерии, с помощью биполярного инструмента, выполняли ее

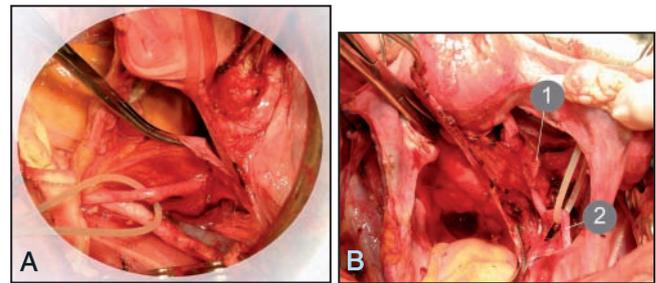


Рис. 9. Мобилизация мочеточника (справа): А – вид сбоку (мочеточник натянут турникетом); В – вид сзади (1 – маточная артерия; 2 – мочеточник).

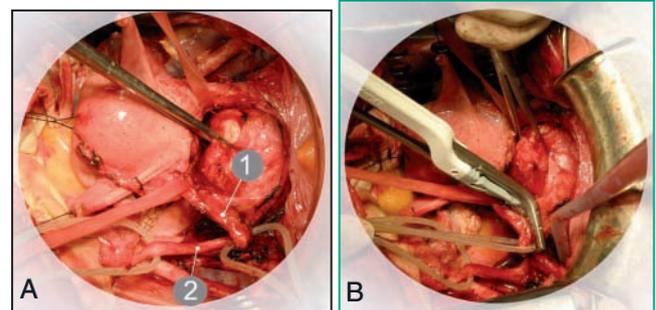


Рис. 10. Этапы мобилизации маточных сосудов (справа): А – проведена турникет между мочеточником и маточными сосудами (1 – маточная артерия, 2 – мочеточник); В – выделение а. teripae с помощью биполярного зажима; С – маточные сосуды мобилизованы.

окончательную мобилизацию от перешейка матки до а. iliaca interna (рис. 10 В, С).

На следующем этапе операции производили туннелирование дистальных отделов мочеточников. Отведя шейку в краниальном направлении, маточные сосуды – латерально, а мочевого пузыря – книзу, отсепаровывали последний до уровня границы верхней и средней третей влагалища. Тупоконечным изогнутым зажимом параллельно ходу мочеточников с обеих сторон формировали тоннель в параметрии и латеральных отделах пузырно-маточной связки (рис. 11 А, В). Под строгим визуальным контролем положения мочеточников параметральную клетчатку и lig. vesicouterinae пересекали и перевязывали на зажимах.

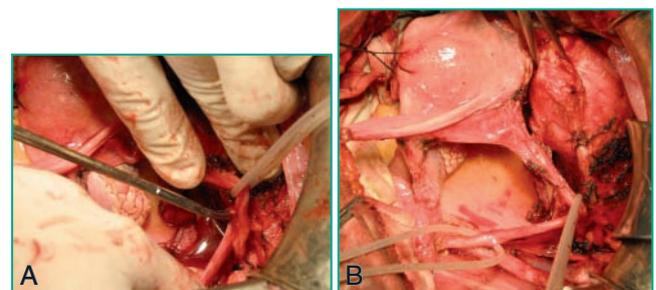


Рис. 11. Туннелирование мочеточников (справа): А – формирование тоннеля над мочеточником; В – туннелирование завершено.

Далее осуществляли доступ во влагалищно-прямокишечное пространство. Для этого рассекали брюшину переходной складки в зоне маточно-прямокишечного углубления и тупым путем отделяли переднюю стенку прямой кишки от влагалища на протяжении 4-5 см (рис. 12А). Ближе к стенке таза накладывали зажимы на крестцово-

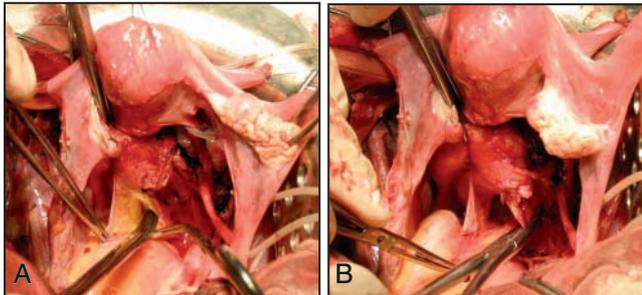


Рис. 12. Этапы радикальной трахелэктомии: А – вскрытие влагалищно-прямокишечного пространства; В – пересечение крестцово-маточных связок.

маточные связки с последующим пересечением и перевязкой (рис. 12В). После этого приступали к резекции кардинальных связок.

С помощью зеркал отводили маточные сосуды и мочеточник латерально, а шейку матки в противоположную сторону, тем самым обеспечивая натяжение lig. cardinale, которую рассекали и лигировали на зажимах (рис. 13). Аналогичные действия выполняли на контрлатеральной стороне.

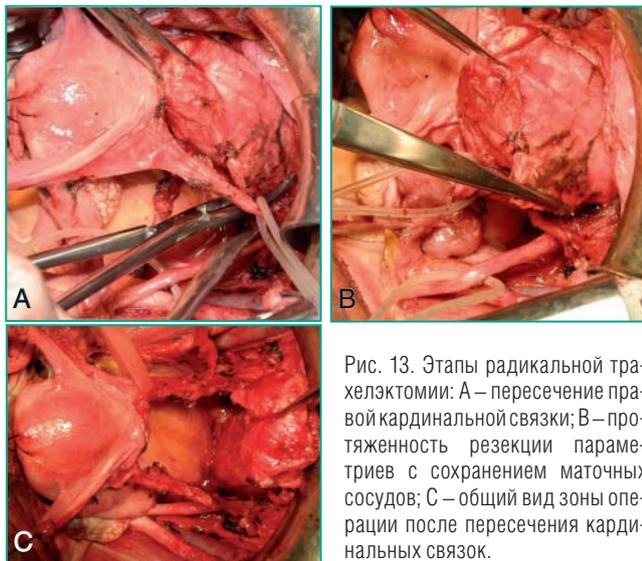


Рис. 13. Этапы радикальной трахелэктомии: А – пересечение правой кардинальной связки; В – протяженность резекции параметриев с сохранением маточных сосудов; С – общий вид зоны операции после пересечения кардинальных связок.

Удаление шейки матки завершали путем наложения зажимов на паравагинальную клетчатку и боковые отделы влагалищной трубки с последовательным пересечением передней и задней стенок влагалища (рис. 14 А, В). Удаленный препарат, включающий в себя шейку матки, влагалищную манжету, параметральную и паравагинальную клетчатку, резецированные крестцово-маточные и пузырно-маточные связки (рис. 14 С), направляли в патоморфологическую лабораторию для проведения срочного гистологического исследования с целью оценки расстояния от

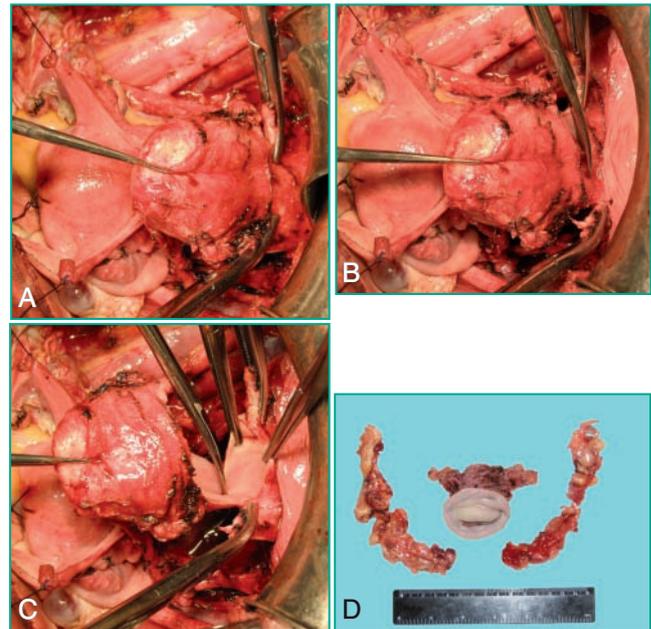


Рис. 14. Этапы радикальной трахелэктомии: А – наложены зажимы на паравагинальную клетчатку и боковые стенки влагалища; В – рассечение задней полуокружности влагалища; С – вид культи влагалища после удаления шейки матки; D – удаленный препарат (шейка матки с влагалищной манжетой, параметральной клетчаткой и тазовыми лимфатическими узлами).

проксимального края опухоли до уровня резекции шейки матки.

После вышеописанных хирургических манипуляций матка оставалась фиксированной к тканям таза только за счет маточных сосудов и воронко-тазовых связок. Осуществляли контроль кровоснабжения матки и придатков, проводили гемостатические мероприятия. Далее переходили к выполнению реконструктивного этапа операции.

Маточно-влагалищный анастомоз формировали либо путем наложения 6-8 узловых швов, соединяющих влагалище и культю шейки матки, либо с использованием непрерывного обвивного шва (рис. 15).

На завершающем этапе операции восстанавливали целостность круглых связок, завязывали Z-образный шов в области дна матки, извлекали салфетки из запирательных ямок. Повторно оценивали адекватность кровоснабжения матки, яичников и маточных труб, при необходимости осуществляли дополнительный гемостаз. С целью профилактики образования лимфокист подвздошно-обтураторные зоны не перитонизировали. Через контрапертуру в передней брюшной стенке в дугласово пространство устанавливали однопросветный силиконовый дренаж (рис. 16). Послойно ушивали лапаротомную рану.

Сохранение кровоснабжения матки за счет восходящих ветвей маточных артерий подтверждено результатами ангиографии (рис. 17).

Результаты исследования показали, что метод мРАТ не уступает по онкологической эффективности

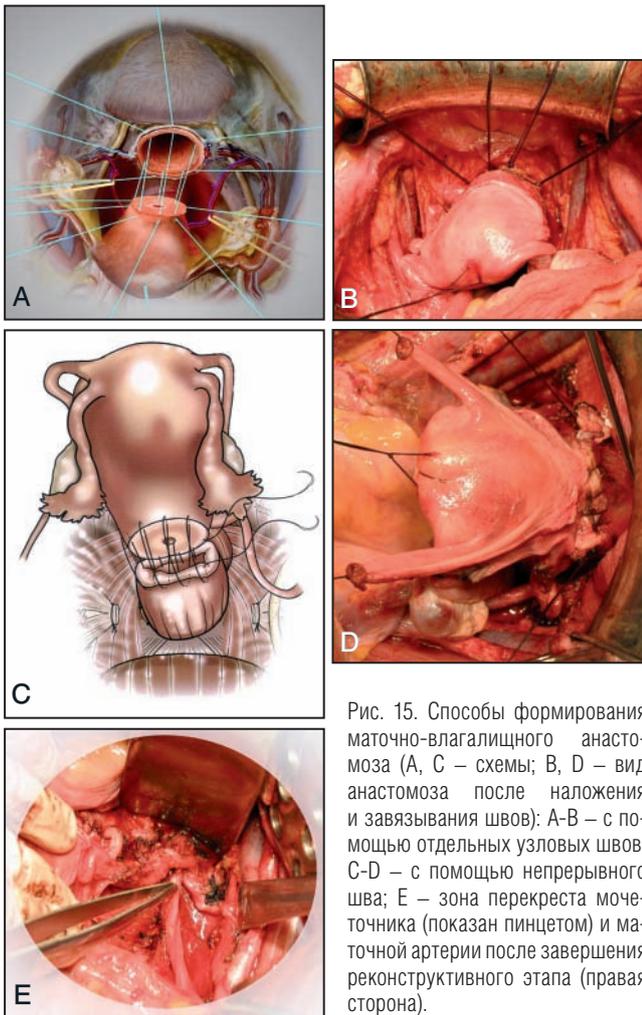


Рис. 15. Способы формирования маточно-вагинального анастомоза (А, С – схемы; В, D – вид анастомоза после наложения и завязывания швов): А-В – с помощью отдельных узловых швов; С-Д – с помощью непрерывного шва; Е – зона перекреста мочеочника (показан пинцетом) и маточной артерии после завершения реконструктивного этапа (правая сторона).

ности стандартному лечению в объеме операции Вертгейма, обеспечивая сохранность исходной сосудистой архитектоники тела матки, и позволяет молодым пациенткам иметь потенциальную возможность реализовать репродуктивную функцию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Carter J., Rowland K., Chi D. et al. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 90-95.
2. Cibula D., Slama J., Fischerova D. Update on abdominal radical trachelectomy. *Gynecol. Oncol.* 2008; 111: 111-115.

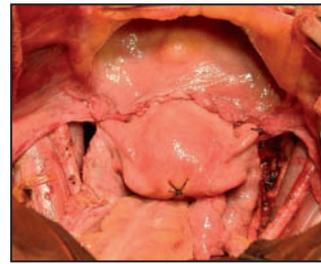


Рис. 16. Общий вид малого таза после радикальной абдоминальной трахелэктомии с сохранением маточных сосудов.



Рис. 17. Ангиография маточных артерий: А – визуализируется маточная артерия слева; В, С – последовательное заполнение контрастом капиллярного русла тела матки.

3. Corney R.H., Crowther M.E., Everett H. et al. Psychosexual dysfunction in women with gynecological cancer following radical pelvic surgery. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993; 100: 73-78.
4. Dargent D., Brun J-L., Roy M. et al. La trachelectomie elargie Une alternative a l'hysterectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants developpes sur la face externe du col uterine. *J. Obstet. Gynecol.* 199; 2: 285-292.
5. Einstein M., Park J., Sonoda Y. et al. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: A comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 73-77.
6. Smith J.R., Boyle D.C., Corless D.J. et al. Abdominal radical trachelectomy: A new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104: 196-200.
7. Smith J.R., Del Priore G., Curtin J. et al. An atlas of gynecology oncology. Taylor&Francis. 2005; 329.

Адрес для корреспонденции:

Антипов В.А.
125284 г. Москва 2-ой Боткинский проезд дом 3,
ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»
Тел.: +7 (495) 945-88-19

Correspondence to:

Antipov V.A.
125284 Moscow 2nd Botkinskiy Proezd, 3,
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
Tel.: +7 (495) 945-88-19

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ
И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ
У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ
ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Клишо Е.В., Кондакова И.В.,
Чойнзоннов Е.Л., Черемисина О.В.,
Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А.

Научно-исследовательский онкологический институт
Сибирского отделения РАМН,
Томск, Россия

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE
OF DETERMINATION OF MATRIX
METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE
INHIBITORS OF PATIENTS WITH HEAD
AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L.,
Cheremisina O.V., Chizhevskaya S.Yu., Shishkin D.A.

Cancer Research Institute, Siberian Branch
of the Russian Academy of Medical Sciences,
Tomsk, Russia

Проведено комплексное изучение содержания ММП-2, ММП-9 и их тканевых ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови с целью выявления показателей, значимых для прогноза общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. В результате проведенных исследований установлено, что высокий уровень содержания ТИМП-1 и ММП-9 в сыворотке крови является признаком плохого прогноза 2-х летней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости больных ПКГШ. Высокая вероятность возникновения метастазов у больных опухолями головы и шеи связана с высокими уровнями как металлопротеаз-2 и -9, так и с высокими уровнями ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови, исследованной до начала лечения.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, плоскоклеточные карциномы головы и шеи, прогноз.

The concentrations of serum matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and their tissue inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) were studied with the aim to assess the overall, metastasis-free and recurrence-free survivals for head and neck cancer patients. High serum TIMP-1 and MMP-9 levels were found to be associated with poor prognosis for 2-year overall, recurrence-free and metastasis-free survivals of head and neck cancer patients. High risk for metastasis in head and neck cancer patients was related to elevated levels of MMP-2 and MMP-9 and high levels of TIMP-1 and TIMP-2 in blood serum investigated prior to treatment.

Key words: matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, head and neck squamous cell carcinoma, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируется свыше 500 000 новых случаев злокачественных опухолей головы и шеи и более 270 000 больных умирает от этих заболеваний [12, 32]. Смертность от плоскоклеточных карцином головы и шеи (ПКГШ) составляет около 50%, а 40% пациентов умирают в первые два года после завершения лечения от местного рецидива и прогрессирования заболевания [2, 12, 32]. Выбор методов лечения ПКГШ зависит от клинико-морфологических параметров опухоли, однако при ранних стадиях опухолевого процесса этих прогностических критериев часто бывает недостаточно. Для решения подобных практических задач возникает потребность в дополнительных молекулярных прогностических маркерах, которые могли бы отражать фактическое состояние опухолевой прогрессии и определять объективный прогноз развития заболевания. Среди большой группы прогностических молекулярных факторов особое место занимают матриксные металлопротеиназы (ММП) благодаря своим уникальным

свойствам участвовать на всех этапах опухолевой прогрессии [3, 23, 36].

Семейство ММП включает около 30 представителей нескольких классов, однако только желатиназы (ММП-2 и ММП-9) способны гидролизовать основной структурный белок базальной мембраны – коллаген IV типа, и участвовать в реализации инвазивного и метастатического потенциала опухолей [9, 23, 35]. Установлено, что тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП) играют важную роль в развитии опухолей различной локализации [15, 16]. В настоящее время выявлена прогностическая значимость определения экспрессии ММП-2 и ММП-9 при раке простаты [42] и желудка [21]. Определение уровня ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови дает достоверный прогноз выживаемости при раке легкого [39], а уровня ММП-2 – при раке желудка [20]. Установлена прогностическая значимость определения уровня активности ММП-9 при раке кишечника [8] и почек [17], ТИМП-1 при раке яичников [28]. В отношении ПКГШ работ по выявлению прогно-

стической значимости определения ММП и ТИМП в крови или опухолевой ткани пока немного, однако в этом направлении ведется активный поиск.

Повышенную экспрессию ММП-2 в ткани опухолей головы и шеи по сравнению со здоровой слизистой оболочкой наблюдали ряд исследователей [7, 18, 24, 34, 35, 38]. Результаты позволили считать наличие этого фермента в опухоли индикатором злокачественности ПКГШ. В последующем была выявлена корреляция между уровнем экспрессии ММП-2 и наличием лимфогенных метастазов [10, 18, 19, 24, 38, 41]. Экспрессия ММП-2 в значительной степени была связана и с отдаленными метастатическими опухолевыми поражениями [41]. Следует отметить, что к настоящему времени определена прогностическая значимость ММП-2 у больных ПКГШ. Высокий уровень экспрессии фермента в опухолевой ткани или его активности в сыворотке крови является маркером плохого прогноза общей выживаемости [10, 40, 41], а высокий уровень про-ММП-2 в плазме – показателем низкой 5-летней выживаемости независимо от пола, возраста и стадии заболевания [37].

Было установлено, что концентрация ММП-9 в крови у больных ПКГШ выше, чем у здоровых людей [5, 27, 29], а уровни экспрессии ММП-9 в опухолевой ткани выше, чем в образцах нормальной слизистой оболочки органов головы и шеи [7, 19, 38]. Кроме того, у больных ПКГШ была выявлена связь между уровнями экспрессии ММП-9 и наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах [24]. При инвазивных формах опухолевого роста наблюдалась увеличенная экспрессия ММП-9 в гистологических препаратах [14], также была обнаружена положительная корреляционная связь между сосудистой инвазией и активацией ММП-9 [19]. Исследования последних лет доказали важную роль ММП-9 как регулятора опухолевого ангиогенеза, поддерживающего интраваскулярную опухолевых клеток при ПКГШ [11, 25, 29]. Поэтому у пациентов с высокой активностью ММП-9 в опухолях наблюдалось более короткое время жизни без рецидивов, чем у пациентов с низкой активностью фермента в опухолевой ткани [25, 40]. Кроме того, у пациентов без метастазов в регионарных лимфатических узлах иммуногистохимическим методом выявлена положительная экспрессия ММП-9, которая была связана с низкой выживаемостью пациентов [33].

В ряде исследований проведен сравнительный анализ по выявлению прогностической значимости определения ММП-2 и ММП-9 у больных ПКГШ, который показал, что определение уровня ММП-9 может играть более важную роль, чем определение ММП-2 в качестве полезного предсказательного маркера для клинического контроля за пациентами с данной локализацией опухолевого процесса [13, 29].

Рассматривая роль металлопротеаз в опухолевой прогрессии нельзя не уделить внимание их тка-

невым ингибиторам, которые также принимают участие в прогрессии злокачественных опухолей головы и шеи. Сегодня известно 4 представителя семейства тканевых ингибиторов металлопротеаз: ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4, из которых наиболее изучены ТИМП-1 и ТИМП-2 [35]. Показано, что у больных ПКГШ в опухолевой ткани уровни ТИМП-1 значительно выше, чем в образцах нормальной слизистой оболочки [24], а экспрессия ТИМП-1 в опухолевых гистологических препаратах выше при N0, чем в случаях с регионарными метастазами [14]. Ранее нами было установлено значительное повышение уровня ТИМП-1 в сыворотке крови больных с опухолями головы и шеи по сравнению с уровнем ингибитора в крови здоровых лиц. Содержание ТИМП-1 в сыворотке крови не зависело от размеров новообразования, но было связано с регионарным метастазированием [4, 5].

ТИМП-2 был идентифицирован рядом исследователей во всех изучаемых опухолевых и смежных тканевых образцах карцином головы и шеи [6]. Другие исследователи находили ТИМП-2 только в опухолевых клетках [31]. Экспрессия ТИМП-2 коррелировала с местной инвазией опухолей головы и шеи [26], была связана с локальным и отдаленным метастатическим поражением и плохим прогнозом у пациентов с опухолями языка [41]. Анализ выживаемости объединенной группы всех локализаций опухолей головы и шеи не выявил значительных различий между временем жизни пациентов в группах с разными уровнями экспрессии ТИМП-2 [10], однако при исследовании только ранних стадий (T1-2) ПКГШ было показано значение высокой экспрессии ТИМП-2 для прогноза развития опухолевых метастазов и снижения времени жизни этих больных [16].

Подводя итог современным данным о роли металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в прогнозе развития злокачественных опухолей головы и шеи, следует отметить, что в работах были использованы разные методы исследований на небольших группах больных. Кроме того, исследования серологических уровней металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у больных с опухолями головы и шеи в качестве прогностических критериев представлены лишь единичными работами. Поэтому целью нашего исследования явилось комплексное изучение содержания ММП-2, ММП-9 и их тканевых ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови для выявления показателей, значимых для прогноза общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости больных ПКГШ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены у 112 больных со злокачественными опухолями головы и шеи (гортань, глотка, органы полости рта, полости носа и придаточных пазух) в стадии T1-3N0-3M0 (T1 – 13%

пациентов, Т2 – 26%, Т3 – 61% больных) с сентября 2003 г. по август 2007 г. Возраст больных – от 31 до 77 лет (средний возраст 55,7 лет). Гистологическая структура опухоли – плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки (высокодифференцированный – 31%, умеренно дифференцированный – 47%, низкодифференцированный – 22%). По поводу основного заболевания пациентам проведено комбинированное лечение (предоперационная химиолучевая терапия и операция), в самостоятельном варианте – лучевая терапия по радикальной программе или оперативное вмешательство.

Срок наблюдения за больными – от 1 до 53 мес. Материалом для исследования послужила сыворотка крови больных, забранная до начала лечения. Сыворотку хранили при -50°C не более 6 мес. и размораживали не более 1 раза для исследования уровня ферментов. Исследование уровня ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови проводили с использованием наборов для твердофазного иммуноферментного анализа (Human Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit, Human Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, USA) на ИФА-анализаторе ANTHOS 2020 (Австрия).

Статистический анализ был проведен с использованием программы STATISTICA 6.0. Для оценки прогностической значимости определения ферментов и ингибиторов в сыворотке крови больных ПКГШ использовали однофакторный анализ прогностической значимости признаков, который был выполнен с использованием критерия Гехана-Вилкоксона и log-рангового критерия. Сравнение выживаемости в группах проводили с помощью критерия Гехана-Вилкоксона и log-рангового критерия. Показатели 2-летней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости оценивали с помощью построения кривых выживаемости по методу Каплана-Майера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При наблюдении в течение 53 мес. с момента постановки диагноза за 112 больными ПКГШ отмечено прогрессирование опухолевого процесса у 34 (30,4%) больных за счет развития рецидивов опухоли в период от 2 до 40 мес. (14 мес. в среднем) и у 21 (18,8%) пациента за счет формирования регионарных метастазов (срок обнаружения метастазов от 2 до 26 мес., в среднем 10,9 мес.). Смерть наступила у 61 (54,5%) больного в период от 1 до 38 мес. (в среднем через 15 мес.).

В представленном исследовании была выявлена прогностическая значимость всех четырех изучаемых параметров и определены пороговые уровни значения показателей в сыворотке крови, превышение которых сопровождалось статистически достоверным снижением показателей выживаемости больных ПКГШ.

При оценке 2-летней общей выживаемости были выявлены два статистически значимых критерия: уровень содержания ТИМП-1 и ММП-9 в сыворотке крови. Так, общая выживаемость была достоверно выше у больных ПКГШ при уровне ТИМП-1 в сыворотке крови до 230 нг/мл, чем у больных с более высоким содержанием ингибитора ($p = 0,039$, тест Gehan's Wilcoxon; $n = 102$) (рис. 1А). Кроме того, общая выживаемость была достоверно выше у больных ПКГШ при уровне фермента в сыворотке крови до 550 нг/мл по сравнению с больными с более высоким содержанием фермента ($p = 0,009$, тест Gehan's Wilcoxon; $p = 0,016$, тест Log-Rank; $n = 89$) (рис. 2А). Таким образом, высокие концентрации ТИМП-1 и ММП-9 в сыворотке крови достоверно ухудшают прогноз общей 2-летней выживаемости.

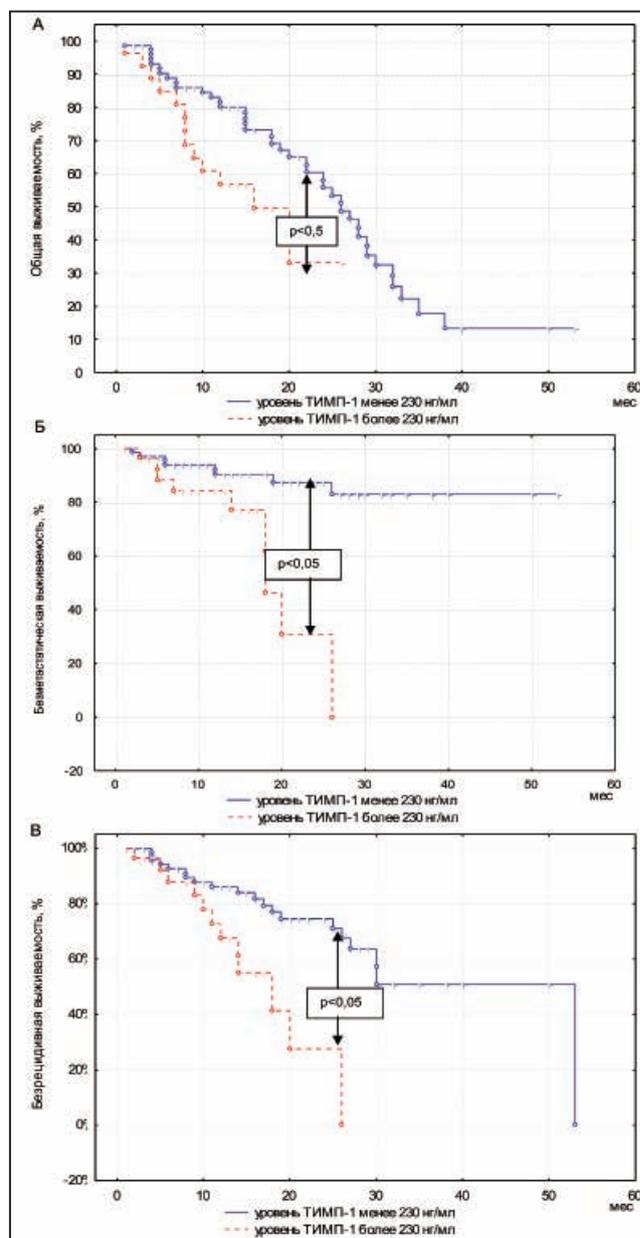


Рис. 1. Общая (А), безметастатическая (Б) и безрецидивная (В) выживаемость больных ПКГШ в зависимости от порогового уровня ТИМП-1 в сыворотке крови, равного 230 нг/мл.

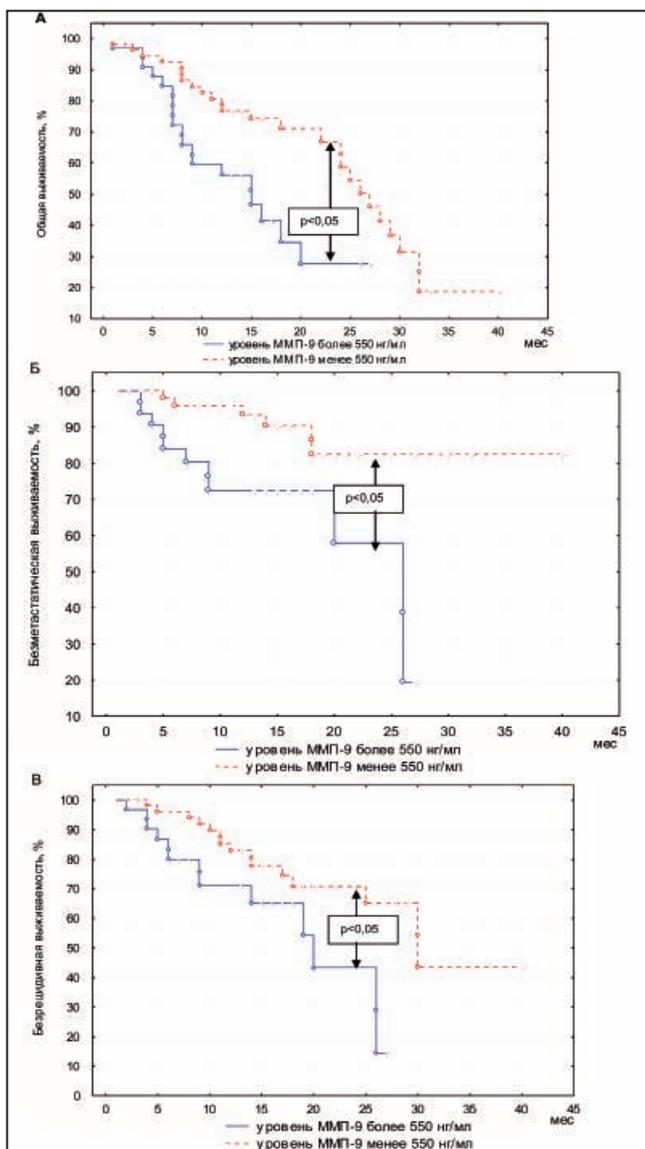


Рис. 2. Общая (А), безметастатическая (Б) и безрецидивная (В) выживаемость больных ПКГШ в зависимости от порогового уровня ММП-9 в сыворотке крови, равного 550 нг/мл.

Учитывая, что прогрессирование опухолевого процесса у 30,4% больных происходило за счет развития рецидивов опухоли, была проведена оценка безрецидивной выживаемости данной категории пациентов. При оценке прогностической значимости металлопротеиназ у больных ПКГШ было выявлено, что статистически значимыми критериями в отношении безрецидивной выживаемости также являются ТИМП-1 и ММП-9. Так, безрецидивная выживаемость была достоверно выше у больных при уровне содержания ингибитора в сыворотке крови ниже 230 нг/мл, чем у больных с более высоким содержанием ингибитора ($p=0,027$, тест Gehan's Wilcoxon; $p=0,007$, тест Log-Rank; $n=103$) (рис. 1Б), и при уровне содержания фермента в сыворотке крови ниже 550 нг/мл по сравнению с больными с более высоким содержанием ММП-9 ($p=0,031$, тест Gehan's Wilcoxon; $p=0,022$, тест Log-Rank; $n=91$) (рис. 2В). Таким образом, рецидивы чаще выявлялись среди больных,

в сыворотке крови которых содержались высокие уровни ТИМП-1 и ММП-9.

Нами был проведен анализ безметастатической выживаемости больных ПКГШ и выявлено четыре значимых критерия и их пороговые концентрации:

1. ТИМП-1: безметастатическая выживаемость оказалась достоверно выше у больных при уровне содержания ингибитора в сыворотке крови до 230 нг/мл, чем у больных с более высоким содержанием ингибитора ($p=0,030$, тест Gehan's Wilcoxon; $p=0,002$, тест Log-Rank; $n=103$) (рис. 1Б);

2. ТИМП-2: безметастатическая выживаемость оказалась достоверно выше у больных при уровне содержания ингибитора в сыворотке крови до 120 нг/мл, чем у больных с более высоким содержанием ингибитора ($p=0,034$, тест Gehan's Wilcoxon; $p=0,004$, тест Log-Rank; $n=52$) (рис. 3);

3. ММП-2: безметастатическая выживаемость оказалась достоверно выше у больных с уровнем содержания фермента в сыворотке крови до 250 нг/мл, чем у больных с более высоким содержанием фермента ($p=0,022$, тест Log-Rank; $n=52$) (рис. 4);

4. ММП-9: безметастатическая выживаемость оказалась достоверно выше у больных при уровне содержания фермента в сыворотке крови менее 550 нг/мл, чем у больных с высоким содержанием фермента ($p=0,004$, тест Gehan's Wilcoxon; $p=0,002$, тест Log-Rank; $n=90$) (рис. 2Б).

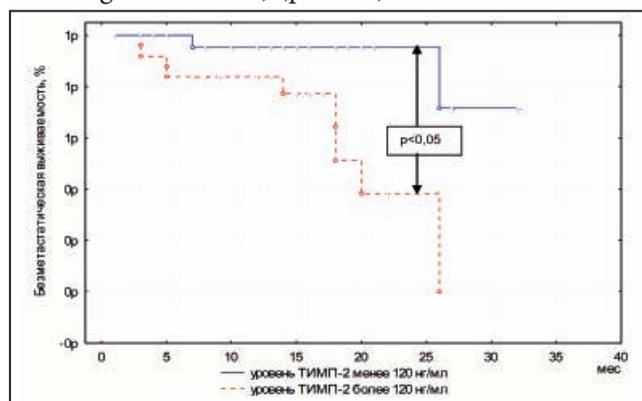


Рис. 3. Безметастатическая выживаемость больных ПКГШ в зависимости от порогового уровня ТИМП-2 в сыворотке крови, равного 120 нг/мл.

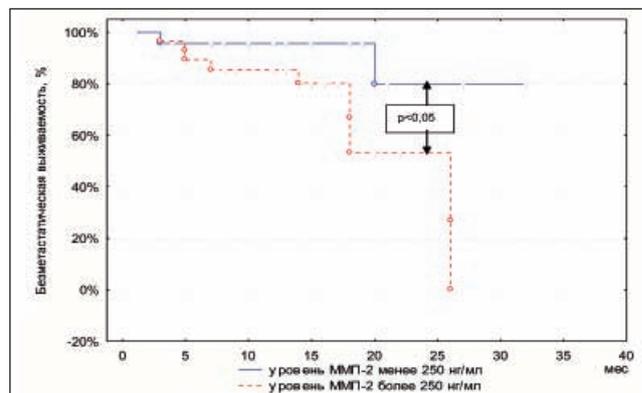


Рис. 4. Безметастатическая выживаемость больных ПКГШ в зависимости от порогового уровня ММП-2 в сыворотке крови, равного 250 нг/мл.

Таким образом, метастазы появлялись чаще у тех больных ПКГШ, у которых в сыворотке крови до лечения обнаруживается более 120 нг/мл ТИМП-2, более 550 нг/мл ММП-9, более 230 нг/мл ТИМП-1 и более 250 нг/мл ММП-2.

Подводя итог, следует отметить, что на показатели общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости больных ПКГШ оказывает наибольшее влияние фоновый уровень содержания ТИМП-1 и ММП-9 в сыворотке крови. Более агрессивный характер течения заболевания отмечается у больных ПКГШ с содержанием фермента более 550 нг/мл содержанием ингибитора более 230 нг/мл в сыворотке крови. В работах ряда исследователей также отмечалась роль высокой активности ММП-9 у пациентов ПКГШ при более коротком времени безрецидивной выживаемости [25, 40], однако значимость ТИМП-1 как прогностического критерия нами показана впервые.

Высокие концентрации всех четырех изучаемых параметров в сыворотке крови у больных ПКГШ связаны с большей вероятностью возникновения метастазов. Следует отметить, что в работах других авторов указывается прогностическое значение возникновения опухолевых метастазов только высокого содержания ТИМП-2 [16]. Учитывая, что среди 4 выявленных значимых критериев достоверность безметастатической выживаемости оказалась максимальной у больных с низким содержанием ТИМП-2 ($p=0,004$, тест Log-Rank; $n=52$) (рис. 3), можно предположить, что вклад этого ингибитора в вероятность возникновения метастазов действительно велик.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что высокие уровни тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ ТИМП-1 и матриксной металлопротеиназы ММП-9 в сыворотке крови являются признаком плохого прогноза 2-летней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи. Высокая вероятность возникновения регионарных метастазов у больных злокачественными опухолями головы и шеи связана с высоким содержанием как металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9, так и их ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови, исследованной до начала противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боровиков В.П., Боровиков П.П. STATISTICA – статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филин. 1998; 608.
2. Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Карасева В.В. Злокачественные опухоли головы и шеи. Томск: СТТ. 1998; 384.
3. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Васильева О.С. Прогностическая значимость протеаз у боль-

- ных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Бюллетень СО РАМН. 2005; 2: 82-91.
4. Клишо Е.В., Савенкова О.В., Кондакова И.В. и др. Оценка содержания металлопротеиназ и их эндогенных ингибиторов в раке гортани. Вопросы онкологии. 2007; 53: 1: 26-31.
5. Кондакова И.В., Клишо Е.В., Савенкова О.В. и др. Содержание матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови и опухолях при их метастазировании. Вестник национальной академии наук Белоруссии. 2008; 2: 88-92.
6. Birkedal-Hansen B., Pavelic Z.P., Gluckman J.L. MMP and TIMP gene expression in head and neck squamous cell carcinomas and adjacent tissues. Oral Dis. 2000; 6: 376-382.
7. Bogusiewicz M., Stryjecka-Zimmer M., Szymanski M. Activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 in advanced laryngeal cancer. Otolaryngol Head Neck. 2003; 128(1): 132-136.
8. Cho Y.B., Lee W.Y., Song S.Y. et al. Matrix metalloproteinase-9 activity is associated with poor prognosis in T3-T4 node-negative colorectal cancer. Hum. Pathol. 2007; 38(11): 1603-1610.
9. Christofory G. New signals from the invasive front. Nature. 2006; 441: 444-450.
10. Danilewicz M., Sikorska B., Wagrowska-Danilewicz M. Prognostic significance of the immunorexpression of matrix metalloproteinase MMP2 and its inhibitor TIMP2 in laryngeal cancer. Med. Sci. Monit. 2003; 9(3): 42-47.
11. Franchi A., Santucci M., Masini E. et al. Expression of matrix metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 in carcinoma of the head and neck. Cancer. 2002; 95(9): 1902-1910.
12. Grandis J.R., Pietenpol J.A., Greenberger J.S. Head and neck cancer: meeting summary and research opportunities. Cancer Res. 2004; 64(21): 8126-8129.
13. Hong S.D., Hong S.P., Lee J.I., Lim C.Y. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 in oral squamous cell carcinomas with regard to the metastatic potential. Oral. Oncol. 2000; 36(2): 207-213.
14. Ikebe T., Shinohara M., Takeuchi H. Gelatinolytic activity of matrix metalloproteinase in tumor tissues correlates with the invasiveness of oral cancer. Clin. Exp. Metastasis. 1999; 4: 315-323.
15. Jiang J., Goldberg I.D., Shi Y.E. Complex roles of tissue inhibitors of metalloproteinases in cancer. Oncogene. 2002; 21: 2245-2252.
16. Katayama A., Bandoh N., Kishibe K. et al. Expressions of matrix metalloproteinases in early-stage oral squamous cell carcinoma as predictive indicators for tumor metastases and prognosis. Clin. Cancer. Res. 2004; 10(2): 634-640.
17. Kawamura K., Kamiya N., Suyama T. et al. In situ gelatinolytic activity correlates with tumor progression and prognosis in patients with bladder cancer. J. Urol. 2004; 172: 1480-1484.
18. Kawata R., Shimada T., Maruyama S. et al. Enhanced production of matrix metalloproteinase-2 in human head and neck carcinomas is correlated with lymph node metastasis. Acta Otolaryngol. 2002; 122(1): 101-106.
19. Koyama H., Iwata H., Kuwabara Y. Gelatinolytic activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in oesophageal carcinoma; a study using in situ zymography. Eur. J. Cancer. 2000; 16: 2164-2170.
20. Leppä S., Saarto T., Vehmanen L. et al. A high serum matrix metalloproteinase-2 level is associated with an adverse prognosis in node-positive breast carcinoma. Clin. Cancer. Res. 2004; 10(3): 1057-1063.
21. Li H.C., Cao D.C., Liu Y. et al. Prognostic value of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in patients with lymph node-negative breast carcinoma. Breast. Cancer. Res. Treat. 2004; 88(1): 75-85.

22. Liu W.W., Zeng Z.Y., Wu Q.L. et al. Overexpression of MMP-2 in laryngeal squamous cell carcinoma: a potential indicator for poor prognosis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2005; 132(3): 395-400.
23. Lynch C.C., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases in tumor-host cell communication. *Differentiation.* 2002; 70: 561-573.
24. O-Charoenrat P., Rhys-Evans P.H., Eccles S.A. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors correlates with invasion and metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2001; 127(7): 813-820.
25. O-Charoenrat P., Rhys-Evans P., Modjtahedi H. et al. Overexpression of epidermal growth factor receptor in human head and neck squamous carcinoma cell lines correlates with matrix metalloproteinase-9 expression and in vitro invasion. *Int. J. Cancer.* 2000; 86(3): 307-317.
26. Ondruschka C., Buhtz P., Motsch C. et al. Prognostic value of MMP-2, -9 and TIMP-1,-2 immunoreactive protein at the invasive front in advanced head and neck squamous cell carcinomas. *Pathol. Res. Pract.* 2002; 198(8): 509-515.
27. Ranuncolo S.M., Matos E., Loria D. et al. Circulating 92-kilodalton matrix metalloproteinase (MMP-9) activity is enhanced in the euglobulin plasma fraction of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2002; 94(5): 1483-1491.
28. Rauvala M., Puistola U., Turpeenniemi-Hujanen T. Gelatinases and their tissue inhibitors in ovarian tumors; TIMP-1 is a predictive as well as a prognostic factor. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99(3): 656-663.
29. Riedel F., Gotte K., Schwalb J., Hormann K. Serum levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer. Res.* 2000; 5A: 3045-3049.
30. Ruokolainen H., Paakko P., Turpeenniemi-Hujanen T. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 is prognostic in head and neck squamous cell carcinoma: comparison of the circulating and tissue immunoreactive protein. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 3257-3264.
31. Shimada T., Nakamura H., Yamashita K. et al. *Clin Exp Metastasis.* 2000; 18(2): 179-188.
32. Stewart B.W., Kleihues P. Enhanced production and activation of progelatinase A mediated by membrane-type 1 matrix metalloproteinase in human oral squamous cell carcinomas: implications for lymph node metastasis. *World Cancer Report.* Geneva: International Agency for Research on Cancer. 2003; 232-236.
33. Vicente J.C., Fresno M.F., Villalain L. Expression and clinical significance of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2005; 41(3): 283-293.
34. Vuotila T., Ylikontiola L., Sorsa T. The relationship between MMPs and pH in whole saliva of radiated head and neck cancer patients. *J. Oral. Pathol. Med.* 2002; 31(6): 329-338.
35. Werner J.A., Rathcke I.O., Mandic R. The role of matrix metalloproteinases in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin. Exp. Metastasis.* 2002; 19(4): 275-282.
36. Wiegand S., Dunne A.A., Muller H.H. et al. Metaanalysis of the significance of matrix metalloproteinases for lymph node disease in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2005; 104: 94-100.
37. Wong T.S., Kwong D.L., Sham J.S. et al. Clinicopathologic significance of plasma matrix metalloproteinase-2 and -9 levels in patients with undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004; 30(5): 560-564.
38. Xu Y.P., Zhao X.Q., Sommer K., Moubayed P. Correlation of matrix metalloproteinase-2, -9, tissue inhibitor-1 of matrix metalloproteinase and CD44 variant 6 in head and neck cancer metastasis. *J. Zhejiang. Univ. Sci.* 2003; 4: 491-501.
39. Ylisirnio S., Hoyhtya M., Turpeenniemi-Hujanen T. Serum matrix metalloproteinases -2, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases -1, -2 in lung cancer-TIMP-1 as a prognostic marker. *Anticancer Res.* 2000; 2B: 1311-1316.
40. Yorioka C.W., Coletta R.D., Alves F. et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 activities correlate with the disease-free survival of oral squamous cell carcinoma patients. *Int. J. Oncol.* 2002; 20(1): 189-194.
41. Yoshizaki T., Maruyama Y., Sato H., Furukawa M. Expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 correlates with activation of matrix metalloproteinase-2 and predicts poor prognosis in tongue squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2001; 95(1): 44-50.
42. Zhong W.D., Han Z.D., He H.C., Bi X.C. et al. CD147, MMP-1, MMP-2 and MMP-9 protein expression as significant prognostic factors in human prostate cancer. *Oncology.* 2008; 75(3-4): 230-236.

Адрес для корреспонденции:

Клишо Е.В.
НИИ Онкологии СО РАМН,
Томск, Россия
biochem@oncology.tomsk.ru

Correspondence to:

Klisho E.V.
Cancer Research Institute, Siberian Branch
of the Russian Academy of Medical Sciences,
Tomsk, Russia
biochem@oncology.tomsk.ru

ИНДУКЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ
РАКЕ НОСОГЛОТКИ

Болотина Л.В., Корниецкая А.Л.

*Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена,
Москва, Россия*INDUCTION CHEMOTHERAPY
IN TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED
NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

Bolotina L.V., Kornietskaya A.L.

*P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia*

Оценена эффективность индукционной химиотерапии с включением доцетаксела, цисплатина и доксорубина при местнораспространенном раке носоглотки. В исследование включен 51 больной в возрасте от 20 до 77 лет (средний возраст 42 года), 27 мужчин и 13 женщин. Носоглоточный рак диагностирован у 29 больных, малодифференцированный плоскоклеточный – у 20. У всех больных диагностирована III (5,9%) или IV (94,1%) стадия заболевания. Схема лечения: доцетаксел 75 мг/м² – 1 день, цисплатин 75 мг/м² – 1 день, доксорубин 45 мг/м² – 1 день. Интервал между курсами – 21 день. Всего проведено 340 курсов полихимиотерапии (от 1 до 5 – у 6 пациентов, 6 и 8 курсов – у 19 и 26 больных соответственно). Эффективность оценивалась на основании данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии, эндоскопического и ультразвукового исследований после каждого четного курса.

Токсичность химиотерапии оценена у всех больных, непосредственная эффективность – у 50 человек. Общий ответ (ВОЗ) на лечение составил 88%: полная резорбция опухоли у 48% (24 больных), в т. ч. при T4N2, частичная – у 40% (20 человек). После окончания химиотерапии всем пациентам проведена лучевая терапия, при наличии метастазов в лимфатических узлах на шее – лимфаденэктомия. Стабилизация или прогрессирование заболевания в процессе полихимиотерапии отмечены у 5 человек (12%). Живы без признаков прогрессирования 26 больных в сроки наблюдения до 80 мес. Локорегионарный рецидив зарегистрирован у 14, генерализация опухолевого процесса – у 3 больных (медиана – 10,2 мес.). Без признаков прогрессирования находятся 17 больных. Основным проявлением токсичности 3–4 степени была нейтропения (73,8%).

Высокая эффективность индукционной химиотерапии при местнораспространенном раке носоглотки позволяет реализовать план комбинированного лечения у данной категории пациентов.

Ключевые слова: доцетаксел, рак носоглотки, индукционная химиотерапия.

The objective. To assess the efficacy of neoadjuvant docetaxel, cisplatin and doxorubicin for treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma.

51 patients (34 males, 17 females), age 20–77 years (median 42 years). Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma was diagnosed in 29 patients, low differentiated squamous cancer in 20 patients. All patients were stage III (5,9%) or IV (94,1%). Treatment regimen included docetaxel 75 mg/m² – 1 day, cisplatin 75 mg/m² – 1 day, doxorubicin 45 mg/m² – 1 day. Interval between cycles was 21 days. Altogether 340 maintenance chemotherapy courses were carried out (from 1 to 5 courses – 6 pts, 6 – 19 pts, 8 courses – 26 pts). The efficiency was evaluated based on the CT and MRI, endoscopic and ultrasound examinations, and biopsy following every even-numbered course.

51 patients were evaluated for toxicity and 50 patients were evaluated for response. Overall response (WHO) was 88% – 44 patients (CR 48% – 24 pts including those referred to T4N2, PR was in 20 pts – 40%). After chemotherapy completion all the patients underwent radiotherapy, and for positive neck lymph nodes lymphadenectomy was performed. Stabilization of disease was in 3 (6%) pts and inefficiency of chemotherapy occurred in 3 (6%) pts. 26 patients were alive without disease at 80 months (median follow-up – 27 months). At median follow-up of 10,2 months (range, 2 to 24 months), 3 distant and 14 locoregional recurrence occurred. Grade 3 to 4 acute toxicities included neutropenia in 73,8%.

This trial demonstrated the significant efficiency of induction chemotherapy in the first stage of a combined modality treatment in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma.

Key words: docetaxel, nasopharyngeal cancer, induction chemotherapy.

Для большинства регионов мира рак носоглотки (РН) представляет собой относительно редкую патологию с четкими особенностями эпидемиологии и географического распространения, не определяющую структуру заболеваемости и смертности населения от рака. Так, в 2006 г. на долю РН в мире

пришлось 80 тыс. впервые выявленных случаев заболевания, что составило 0,7% среди всех злокачественных опухолей. Однако смертность от данной патологии превысила 50 тыс. в год [1].

В эндемичных регионах (Южный Китай, Сингапур, Северная Африка, этническое население

Аляски) заболеваемость РН колеблется в пределах 30–80 человек на 100 тыс. населения и занимает 4 место в структуре онкологической заболеваемости [2, 3]. В Европе заболеваемость не превышает 1,1 на 100 тыс. населения: от 0,8 в северной Европе до 2,2 в странах Средиземноморья. Мужчины болеют чаще, чем женщины (2,3:1). Пик заболеваемости РН приходится на возраст 40–60 лет среди азиатского населения и на 30 лет в Европе и Америке [4].

В РФ заболеваемость РН на протяжении последнего десятилетия находится на стабильном уровне, составляя 0,41 на 100 тыс. населения. При этом удельный вес данной нозологии в общей структуре онкологической заболеваемости не превышает 0,1–0,2% [5].

Для новообразований носоглотки распространенность первичной опухоли и степень поражения регионарных лимфатических узлов являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза [6–8]. Так, 5-летняя выживаемость при опухоли T1 равна 76%, T2 – 68%, T3 и T4, что подразумевает инвазию костных структур черепа и обширное интракраниальное распространение опухоли – 55 и 0% соответственно [6]. 5-летняя выживаемость при поражении лимфатических узлов шеи, соответствующем N0, N1, N2 и N3, составляет 74, 66, 57,6 и 29,3% соответственно [6, 9–13].

«Золотым стандартом» лечения ранних стадий (T1–2N0–1M0) остается лучевая или химиолучевая терапия, что обеспечивает высокую 5-летнюю безрецидивную выживаемость (86%), а также высокую общую 5-летнюю выживаемость при I и II стадиях (70–80,8 и 50–71,5% соответственно). Однако примерно у трети больных в течение первого года после завершения лучевой терапии диагностируют отдаленные метастазы.

Следует принять во внимание и тот факт, что значительную распространенность опухоли (T3–4N0–3) к моменту начала лечения выявляют более чем у 80% больных. Это существенно увеличивает частоту местных рецидивов заболевания и процент выявления отдаленных метастазов, приводя в ряде случаев к отказу от проведения лучевой терапии [14] и необходимости использования комбинированного лечения, включающего высокоэффективную химиотерапию на максимально ранних этапах лечения.

В результате мета-анализа 8 крупнейших рандомизированных исследований было доказано, что одновременное проведение лучевой и химиотерапии (цисплатин, 5-фторурацил) у больных с III–IV стадиями заболевания уменьшает риск смерти на 18% и увеличивает 5-летнюю выживаемость на 4–6% [15–17]. И хотя различия в общей 5-летней выживаемости статистически не достоверны, подобная стратегия является стандартом лечения местнораспространенного РН (МРРН) в странах Северной Америки и Европы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2004 по 2010 г.г в исследование включен 51 пациент с МРРН день (мужчин – 34, или 67%, женщин – 17, или 33%), которым проведена индукционная химиотерапия по схеме: доцетаксел 75 мг\м² в 1 день после стандартной премедикации, цисплатин 75 мг\м² в 1 день с общепринятой методикой гипергидратации и доксорубин 50 мг\м² в 1 день. Возраст больных – от 20 до 77 лет (медиана 42 года). Возрастные категории были представлены пациентами 20–30 лет (13 больных – 25,5%) и 41–50 лет (15 больных – 29,4%).

Токсичность химиотерапии оценена у всех больных, непосредственная эффективность – у 50 человек.

В соответствии с классификацией ВОЗ умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак (I тип) диагностирован у 2 человек, низкодифференцированный плоскоклеточный рак (II тип) и недифференцированный рак носоглоточного типа (III тип) – у 20 и 29 больных соответственно.

Распространенность процесса согласно Международной классификации по системе TNM (Union Against Cancer (UICC) and American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system 2009) и морфологический вариант опухоли приведены в таблице 1.

Таблица 1

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА (UICC AND AJCC)					
Стадия процесса	Морфология			Число больных	
	I тип	II тип	III тип	Абс.	%
III стадия T2N2M0	–	1	2	3	5,9
IV A стадия T4N0M0	–	11	13	24	47,1
T4N1M0	–	4	2	6	11,7
T3N2M0	1			1	2
T4N2M0	1	2	4	7	13,7
IV B стадия T4N3M0	–	2	3	5	9,8
T2N3M0	–	–	5	5	9,8
Всего:	2	20	29	51	100

Противоопухолевое лечение ранее никто из пациентов не получал. Объем обследования включал: физикальный осмотр, морфологическую или иммуногистохимическую верификацию диагноза, ультразвуковое исследование (шеи, передневерхнего средостения, органов брюшной полости), рентгенографию органов грудной клетки, компьютерную и/или магнитно-резонансную томографию лицевого скелета, скинтиграфию костей скелета.

Проводили не более 6–8 курсов индукционной химиотерапии (от 1 до 8) до достижения максимального эффекта или развития неприемлемой токсичности. Всего проведено 340 курсов лекар-

ственного лечения: от 1 до 5 – у 6 больных, 6 и 8 курсов – у 19 и 26 больных соответственно.

Регрессию клинических симптомов у большинства больных отмечали после первого введения цитостатиков. В зависимости от исходной клинической симптоматики она выражалась в уменьшении болевого синдрома и экзофтальма, восстановлении слуха, носового дыхания и зрения.

Непосредственные результаты индукционной химиотерапии представлены в таблице 2.

Эффект лечения	Число больных	
	Абс.	%
Полная резорбция (ПР)	24	48
Частичная резорбция (ЧР)	20	40
Общий ответ (ОО)	44	88
Стабилизация процесса (СП)	3	6
Прогрессирование процесса (ПП)	3	6

Проведенный корреляционный анализ с использованием метода Пирсона достоверной взаимосвязи между эффективностью лечения и степенью распространенности опухолевого процесса не выявил ($r=-0,09$, $p=0,5$). Нами оценена взаимосвязь между степенью достигнутого эффекта и гистологической структурой новообразования. Оказалось, что частота полных резорбций была выше в группе больных с недифференцированным плоскоклеточным РН, при недифференцированном носоглоточном раке чаще всего отмечали частичную резорбцию опухоли.

Несмотря на то, что основной целью исследования являлась оценка непосредственных результатов химиотерапии, нам удалось оценить отдаленные результаты комбинированного лечения в целом. Время до прогрессирования заболевания и выживаемость больных определяли как период с момента окончания всех этапов лечения до начала прогрессирования или смерти пациента.

У 43 больных с объективным ответом (полная резорбция – ПР и частичная резорбция – ЧР) был реализован комбинированный план лечения с проведением на втором этапе лучевой терапии. Одному больному, несмотря на ЧР опухоли, в проведении лучевой терапии было отказано в связи со значительным объемом остаточной опухоли.

Живы без признаков прогрессирования 26 человек. Длительность периода наблюдения в этой группе составила от 3 до 80 мес. (медиана – 27 мес.).

Нужно отметить, что исходный дизайн исследования не предусматривал выполнение лимфаденэктомии (ЛАЭ) на шее, однако в процессе динамического наблюдения у 3 больных отмечен рецидив заболевания в регионарных лимфатических узлах в сроки от 8 до 22 мес. (1 больной с распространенностью N2, 2 больных – N3). После

выполнения ЛАЭ больные живы (28, 64 и 74 мес.). В дальнейшем ЛАЭ была включена в план лечения всех пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов N2-3.

Прогрессирование процесса выявлено у 17 больных (у 11 – продолженный рост/рецидив первичной опухоли в зонах, не вошедших в поля облучения; у 3 – рецидив в регионарных лимфатических узлах; у 3 – отдаленные метастазы). Медиана времени до прогрессирования составила 10,2 мес. (от 2 до 24 мес.). Следует подчеркнуть, что реализация отдаленных метастазов зарегистрирована только у 3 больных, из них у 2 – в группе неблагоприятного прогноза (N3).

Живы после прогрессирования 7 человек, всем проводилось лечение в зависимости от характера поражения (лимфаденэктомия, удаление очага из головного мозга, химиотерапия). Медиана наблюдения составила 37,3 мес. (7–4 мес.).

Умерли 14 больных, в т. ч. 3 человека по причинам, не связанным с основным заболеванием.

Подавляющее число курсов химиотерапии (80%) сопровождалось развитием гематологической токсичности различной степени выраженности (2 ст. – 6,2%; 3 ст. – 64,4%, 4 ст. – 9,4%) преимущественно со стороны белого ростка костного мозга, что потребовало применения колониестимулирующих факторов, а в ряде случаев (фебрильная нейтропения – 12,4%) антибактериальной и инфузионной терапии. Изменения со стороны красного ростка костного мозга (анемия и тромбоцитопения) зарегистрированы при проведении 22% курсов химиотерапии; значимый уровень токсичности 3-й степени, потребовавший введения эритропоэтинов, отмечен только в 1,2%.

Таким образом, индукционная химиотерапия с включением доцетаксела, цисплатина и доксорубицина у больных с МРРН обладает высокой непосредственной эффективностью, приемлемым и управляемым профилем токсичности, позволяя в подавляющем большинстве случаев реализовать план комбинированного лечения и существенно снизить риск отдаленного метастазирования. Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи, соответствующее N2-3 распространенности процесса, в связи с высоким риском регионарного рецидива диктует необходимость выполнения лимфаденэктомии после завершения индукционной химио- и лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer. J. Clin.* 2005; 55: 74–108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74 2005 American Cancer Society.
2. *Chang E.T., Adami H.-O.* The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention.* 2006; 15: 17–65.
3. *Chan A.T., Teo P.M., Johnson P.J.* Nasopharyngeal carcinoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1007–1015.

4. Richey L.M., Olshan A.F., George J., Shores C.G., Zana-tion A.M., Cannon T., Weissler M.C. Incidence and Survival Rates for Young Blacks with Nasopharyngeal Carcinoma in the United States Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006; 132: 1035–1040.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году. Заболеваемость и смертность. М.: 2009.
6. Hoppe R.T., Goffinet D.R., Bagshaw M.A. Carcinoma of the nasopharynx: Eighteen years experience with megavoltage radiation therapy. Cancer. 1976; 37: 2605–2612.
7. Mao Yan-Ping, Liang Shao-Bo, Liu Li-Zhi, Chen Y., Sun Y., Tang Ling-Long, Tian L. et al. The N Staging System in Nasopharyngeal Carcinoma with Radiation Therapy Oncology Group Guidelines for Lymph Node Levels Based on Magnetic Resonance Imaging. Clinical. Cancer Research. 2008; 14: 7497.
8. Hu Yu-Chang, Chang Ching-Hsiung, Chen Chien-Hsun, Ger Luo-Ping, Liu Wen-Shan, Lin Li-Ching, Leung Chung-Man, Chang Kuo-Chen. Impact of Intracranial Extension on Survival in Stage IV Nasopharyngeal Carcinoma: Identification of a Subset of Patients with Better Prognosis. Jpn. J. Clin. Oncol. 2010; 18: 171.
9. Chan A.T., Teo P.M., Ngan R.K. et al. Concurrent chemotherapy–radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 2038–2044.
10. Wee J., Tan E.H., Tai B.C. et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer. International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 6730–6738.
11. Lee A.W., Lau W.H., Tung S.Y. et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 6966–6975.
12. Chen Y., Liu M.Z., Liang S.B. et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of China. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008; 71: 1356–1364.
13. Chen C.Y., Han F., Zhao C., Lu L.X., Sun Y., Liu X.F., Lu T.X. Treatment results and late complications of 556 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. Brit. J. Radiol. 2009; 82 452–458.
14. Chan A.T. Head and neck cancer: treatment of nasopharyngeal cancer. Annals. Oncology. 2005; 16: ii265–ii268.
15. Chan A.T., Teo P.M., Ngan R.K. et al. Concurrent chemotherapy–radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 2038–2044.
16. Langendijk J.A., Leemans C.R., Buter J. et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 4604–4612.
17. Chan A.T., Grégoire V., Lefebvre J.-L., Licitra L., Felip E. On behalf of the EHNS–ESMO–ESTRO Guidelines Working Group Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2010; v187–v189.

Адрес для корреспонденции:

Корниецкая А.Л.
125284 г. Москва 2-ой Боткинский проезд дом 3,
ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
E-mail: kornietskaya@mail.ru

Correspondence to:

Kornietskaya A.L.
125284 Moscow 2nd Botkinskiy Proezd, 3,
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
E-mail: kornietskaya@mail.ru

**ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСТОЧНИКА
ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ В ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ
РАКОМ ГОРТАНИ**

Васильченко И.Л., Пастушенко Д.А., Решетникова Д.А.,
Вавилов К.В., Самсонова Н.Н.

*Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
Кемерово, Россия*

**HIGH-DOSE-RATE INTRAOPERATIVE
RADIATION THERAPY
IN TREATMENT FOR PATIENTS
WITH LOCALLY ADVANCED
LARYNGEAL CANCER**

Vasiltchenko I.L., Pastushenko D.A., Reshetnikov D.A.,
Vavilov K.V., Samsonova N.N.

*Kemerovo Regional Cancer Clinic,
Kemerovo, Russia*

Проведен анализ результатов клинического применения радиохирургического метода лечения – комбинации органосохраняющей операции с сочетанной дистанционной пред- и интраоперационной контактной лучевой терапией у 48 больных с местнораспространенным раком гортани. В ходе оперативного вмешательства осуществляли одномоментное изготовление индивидуального тканеэквивалентного аппликатора и проводили брахитерапию с высокой мощностью дозы (HDR). Разделительная функция гортани восстановилась у 100% больных в двухдневный срок, при этом нарушение функции глотания наблюдалось у 8%. Восстановление функции дыхания отмечено у 98% пациентов в сроки от 2 до 6 мес. после окончания лечения. Трехлетний показатель безрецидивной выживаемости составил 95,8%.

Ключевые слова: *интраоперационная лучевая терапия высокой мощности дозы (HDR), органосохраняющий метод, местнораспространенный рак гортани.*

The analysis of outcomes of the clinical radiosurgical method – combination of the organ-preserving surgical treatment with preoperative external radiotherapy and intraoperative high dose-rate (HDR) brachytherapy – was performed. A single-step manufacturing of individual tissue-equivalent applicator followed by intraoperative high dose-rate (HDR) brachytherapy was carried out in 48 patients with locally advanced laryngeal cancer. The separating function of larynx was restored in 100% of patients within 2 days, the swallowing disfunction being observed in 8%. Restoration of breath function was noted in 98% of patients within 2–6 months after a completion of combined treatment. The three-year recurrence-free survival rate was up to 95,8%.

Key words: *intraoperative high dose-rate radiotherapy, organ-preserving surgical treatment, locally advanced laryngeal cancer.*

Ведущим методом лечения больных раком гортани Т3N0M0 остается комбинированный вариант с пред- и/или послеоперационной лучевой терапией [1, 6–8]. Применение такого метода лечения позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость до 50–70% [1–3]. Возможности лучевой терапии и/или хирургического лечения в самостоятельном варианте скромнее: 5 лет и более живут 40–60% больных. Основной причиной неудовлетворительных результатов лечения является регионарное метастазирование, которое наблюдается у 15–70% больных [4–6]. Следовательно, прогресс в этом направлении может быть достигнут путем усиления локального противоопухолевого эффекта за счет превентивных мероприятий в ложе удаленной опухоли.

Классическое комбинированное лечение больных местнораспространенным раком гортани, как правило, ведет к потере функции органа и приводит к стойкой утрате трудоспособности, так как оперативное вмешательство в основном производят в объеме ларингэктомии. Утрата основных функций гортани резко снижает возможность личной

и социальной реабилитации больных, что является частой причиной отказа от ларингэктомии. Улучшение показателей отдаленных результатов путем усовершенствования комбинированного лечения и разработка функционально органосохраняющих оперативных вмешательств остается актуальной проблемой в лечении больных местнораспространенным раком гортани. Одним из перспективных путей повышения эффективности лечения данной патологии, позволяющим сохранить функцию гортани и снизить количество местных рецидивов, является использование интраоперационной лучевой терапии. Интраоперационное облучение осуществляется в основном на ускорителях или бетатронах, генерирующих электронное излучение.

Однако эти методики имеют ряд недостатков:

- неомогенное изодозное распределение по плоскости в пределах поля облучения;
- малая пропускная способность;
- высокая стоимость.

Специальные системы для низкоэнергетического рентгеновского интраоперационного облучения

в основном используются при опухолях молочной железы и центральной нервной системы. Таким образом, разработка методики контактной интраоперационной лучевой терапии с одномоментным изготовлением индивидуального тканеэквивалентного аппликатора при использовании аппаратов с высокой мощностью дозы (HDR) может явиться одним из перспективных направлений в лечении больных раком гортани.

Обоснование данного способа предполагает оценку влияния интраоперационной лучевой терапии на частоту местных рецидивов и проведение сравнительного анализа безрецидивной выживаемости рассматриваемой и контрольных групп больных раком гортани, получавших комбинированное лечение с использованием других методик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 48 больных (все мужчины) раком гортани стадии Т3N0M0 (Международная классификация по системе TNM шестого пересмотра, 2002 г.), получавших лечение за период с сентября 2006 г. по июнь 2009 г. Средний возраст больных – 54 года. Диагноз и распространенность опухолевого процесса уточняли на основании клинических, морфологических, эндоскопических, рентгенологических и ультразвуковых методов исследования; при необходимости применяли компьютерную томографию гортани с прилежащими тканевыми структурами. У всех больных установлена плоскоклеточная форма рака гортани: плоскоклеточный ороговевающий рак – у 85,4% (41 больной), неороговевающий – у 14,6% (7 больных). Преобладающее место занимал рак среднего отдела гортани (62,5% – 30 человек), опухоль исходила из надскладочного отдела гортани у 25% больных, у 12,5% (6 человек) объем поражения двух смежных отделов гортани был одинаковым.

Экзофитная форма роста опухоли отмечена у 14,6% (7 больных), инфильтративная – у 43,7% (21 человек), смешанная – у 41,7% (20 человек).

На первом этапе всем больным проводили дистанционную лучевую терапию с использованием аппарата «Рокус-АМ» через два боковых противоположных поля площадью 6–8×8–12 см. В зону 90% изодозы включали гортань и пути регионарного лимфооттока. Ритм облучения – 5 раз в неделю, разовая очаговая доза составляла 2,5 Гр, суммарная – 35 Гр. Через 14 дней оценивали непосредственную реакцию опухоли на облучение. Всем больным была выполнена органосохраняющая операция, заключающаяся в различных вариантах резекции гортани в зависимости от локализации опухоли, с одномоментным изготовлением индивидуального аппликатора, полностью повторяющего ложе резецированной гортани (рис. 1). Материалом для изготовления аппликатора служила силиконовая слепочная масса Speedex putty. Тканеэквивалентность материала была подтверждена



Рис. 1. Изготовленный индивидуальный тканеэквивалентный аппликатор.

дозиметрическими измерениями. После изготовления аппликатора в него помещали интрастаты для проведения интраоперационной лучевой терапии. Количество и длина активной части интрастатов соответствовали объему резецированной гортани. Изготовленный аппликатор помещали в просвет резецированной гортани. Следующим этапом являлось определение объемов мишени с помощью компьютерной топометрии на томографе Philips CT Aura (рис. 2). Полученные изображения передавали на систему планирования «Abacus» через проекционный сканер. В планируемый объем облучения включали ложе резецированной гортани с отступами порядка 5 мм по периферии. Контактную интраоперационную лучевую терапию проводили на аппарате «Гаммамед плюс» (рис. 3).

На рис. 4 представлены полученные изодозные распределения, из которых оценивали облучаемый

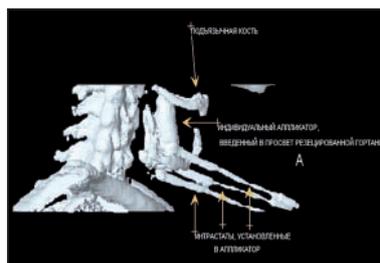


Рис. 2. 3D-реконструкция резецированной гортани с индивидуальным тканеэквивалентным аппликатором и жесткими интрастатами с шагом 1 см.



Рис. 3. Проведение интраоперационной ВПЛТ с высокой мощностью дозы (HDR) через жесткие интрастаты.



Рис. 4. Изодозное распределение от введенных жестких интрастатов.

объем гортани. Изодозные распределения показывают характерный для источника Иридий-192 резкий спад поглощенной дозы за пределами опухоли. Разовая очаговая доза составляла 10 Гр, после чего из аппликатора извлекали интрастаты. По прошествии 10-14 суток после резекции аппликатор удаляли из просвета гортани.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лечения оценивали по степени восстановления функций гортани (глотание, дыхание, речь); частоте и характеру послеоперационных осложнений; длительности безрецидивного периода после комбинированного лечения.

Показателем восстановления разделительной функции гортани (глотание-дыхание) являлся срок удаления назогастрального зонда и перевод больного на питание естественным путем. Назогастральный зонд был удален в сроки до 2 дней у 100% (48 человек) пациентов. Нарушение функции глотания в виде поперхивания жидкой пищей отмечалось у 4 человек (8,3%). В 91,7% (44 человека) наблюдений разделительная функция гортани была сохранена в полном объеме в ближайшем послеоперационном периоде.

Реабилитация функции дыхания характеризовалась временем деканюлирования больных после проведенной резекции гортани с последующей контактной интраоперационной лучевой терапией. Так, 47 пациентов (97,9%) деканюлировали в сроки от 2 до 6 мес. с момента окончания комбинированного лечения.

Один больной (2,1%) деканюлирован не был, т.к. у него возник стойкий рубцовый стеноз гортани (срок наблюдения 3 года 8 мес. при отсутствии рецидива опухоли). Попытки консервативного лечения с последующим хирургическим лечением стеноза гортани эффекта не дали.

В сроки от 6 мес. до 2 лет 8 больным (16,7%) проведена пластика точечных трахеофиссур, сформировавшихся вследствие вторичного заживления трахеостомы.

Трехлетний показатель безрецидивной выживаемости составил 95,8%. У 2 (4,2%) пациентов в течение шести месяцев возник продолженный рост опухоли. Обоим была выполнена экстирпация гортани. Один из повторно прооперированных больных умер от отдаленных метастазов.

Таким образом, интраоперационная лучевая терапия высокой мощности дозы (HDR) при ле-

чении больных местнораспространенным раком гортани улучшает показатели безрецидивной и общей 3-летней выживаемости, позволяет выполнять органосохраняющие оперативные вмешательства, что способствует улучшению качества жизни.

ВЫВОДЫ

1. Предложенная методика комбинированного лечения пациентов с местнораспространенным раком гортани показала высокую эффективность и хорошую переносимость.

2. Несмотря на относительную технологическую простоту, контактная интраоперационная лучевая терапия позволяет создать равномерное изодозное распределение в облучаемом объекте.

3. Использование контактной интраоперационной лучевой терапии высокой мощности дозы (HDR) при комбинированном лечении больных с местнораспространенным раком гортани способствует улучшению отдаленных результатов без местного прогрессирования процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Актова А.П., Любаев В.Л., Пачес А.И.* и др. Дифференцированный подход к выбору тактики лечения рака гортани. Труды III съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Том 2. Минск 2004; 4-5.
2. *Андреев В.Г.* Мегавольтная лучевая терапия местнораспространенного первичного и рецидивного рака гортани, пути повышения ее эффективности: Дис. д-ра мед. наук. Обнинск 1987.
3. *Бойков В.П.* Рак гортани (клинико-морфологические особенности, эффективность лечения и индивидуальный прогноз): Дис. д-ра мед. наук. М 1989.
4. *Бойков В.П.* Результаты лечения больных раком гортани с метастазами в лимфоузлы шеи. Труды III съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Том 2. Минск 2004; 7.
5. *Матякин Е.Г.* Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани: Дис. д-ра мед. наук. М 1988.
6. *Огольцова Е.С.* Злокачественные опухоли верхних дыхательных путей. М: Медицина, 1984.
7. *Огольцова Е.С., Матякин Е.Г., Пачес А.И.* и др. Комбинированное лечение рака гортани III стадии с различной последовательностью облучения и операции, оценка превентивных методов воздействия на регионарные зоны (по материалам кооперативного рандомизированного исследования). Вестник отоларингологии 1990; 4: 52-57.
8. *Сенюков М.В., Голдобенко Г.В., Мардынский Ю.С.* Тактика и результаты комбинированного лучевого и хирургического лечения больных раком гортани. Медицинская радиология 1983; 9: 17-22.

Адрес для корреспонденции:
Васильченко И.Л.
Кемеровский областной клинический
онкологический диспансер,
г. Кемерово, Россия
ivasi74@yandex.ru3,

Correspondence to:
Vasilchenko I.L.
Kemerovo Regional Cancer Clinic,
Kemerovo, Russia
ivasi74@yandex.ru

УДАЛЕНИЕ 6-Й ГРУППЫ ЛИМФОУЗЛОВ ШЕИ
ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ
РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – ДА ИЛИ НЕТ?Шевченко С.П.^{1,2}, Сидоров С.В.^{1,2}, Дымов А.А.²,
Карпинская Е.В.², Ровенских Д.Н.²¹ Новосибирский государственный университет,
² ГКБ №1, отделение хирургической онкоэндокринологии
Новосибирск, РоссияLYMPHADENECTOMY IN THE LEVEL VI
OF THE NECK FOR DIFFERENTIATED
THYROID CANCER – YES OR NO?Shevchenko S.P.^{1,2}, Sidorov S.V.^{1,2}, Dymov A.A.²,
Karpinskaya E.V.², Rovenskikh D.N.²¹ Medical Faculty of Novosibirsk State University,
² City Clinical Hospital N.1, department of surgical oncoendocrinology,
Novosibirsk, Russia

Рак щитовидной железы является одной из наиболее часто метастазируемых в регионарные лимфатические узлы злокачественной опухолью. При дифференцированном раке щитовидной железы высока послеоперационная выявляемость субклинических регионарных метастазов. Преимущественно поражаются лимфатические узлы VI уровня, что делает актуальным вопрос о показаниях к их превентивной диссекции.

Проведен анализ хирургического лечения 90 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы: 82 женщины (91,1%) и 8 мужчин (8,9%) в возрасте от 17 лет до 71 года (средний возраст – 45 лет).

Всем больным выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия с диссекцией центральной клетчатки шеи в превентивном варианте.

Установлено, что превентивная диссекция центральной клетчатки шеи абсолютно показана при папиллярном раке щитовидной железы T₃, T₄ (по TNM от 2002 г.) и локализации опухоли в ср/3 и н/3 доли щитовидной железы. В ограничении показаний нуждаются возрастные пациенты. При фолликулярном раке щитовидной железы показания к вмешательству на VI уровне регионарного метастазирования следует определять после интраоперационного гистологического исследования.

Ключевые слова: диссекция центральной клетчатки шеи, дифференцированный рак щитовидной железы.

Thyroid cancer is one of the most common malignant tumors which spread to regional lymph nodes. Post-operative detectability of subclinical lymph node metastases of differentiated thyroid cancer is high. Lymph nodes in the level VI are mainly affected, thus, the issue of indications for preventive anterior neck dissection is topical.

The objective of the study was to prove the necessity for differentiated approach to preventive anterior neck dissection in patients with thyroid cancer.

Surgical treatment outcomes in 90 patients with differentiated thyroid cancer: 82 women (91,1%), 8 men (8,9%), from 17 to 71 y.o. (mean age – 45), was reviewed.

All patients underwent extrafacial thyroidectomy with anterior neck dissection. There were no preoperative data on affection of lymph nodes in level VI. In all cases anterior neck dissection was preventive.

We found papillary thyroid cancer with T₃, T₄ tumor (TNM classification, 2002) and localization in middle and lower thirds of thyroid lobe to be an absolute indication for preventive anterior neck dissection. For older patients the indications for this dissection should be limited. In other cases and for follicular thyroid cancer the indications for surgery on level VI of regional metastases should be determined after additional intraoperative investigation.

Key words: anterior neck dissection, differentiated thyroid cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы является одной из наиболее встречаемых и метастазируемых в регионарные лимфатические узлы злокачественных опухолей эндокринной системы. Частота регионарных метастазов при дифференцированном раке щитовидной железы (ДРЩЖ) составляет от 30 до 80% [1]. Особенно часто их выявляют при всех гистологических типах рака щитовидной железы в VI уровне лимфатических узлов – паратрахеальных, преларингеальных, претрахеальных (Дельфиана) [2, 3]. При папиллярном раке щитовидной железы частота пальпируемых метастазов в лимфатических узлах шеи составляет от 15 до 40%, при этом до 90% больных имеют скрытые метастазы [4–8]. Если при выявлении до- и интраоперационно метастатического поражения лимфатических узлов VI

уровня показания к диссекции практически определены, то необходимость диссекции центральной клетчатки шеи (ДЦКШ) в превентивном варианте вызывает множество вопросов.

Задача исследования – обосновать необходимость дифференцированного подхода к выполнению превентивной ДЦКШ при раке щитовидной железы, определить показания к ее проведению. Высокая частота субклинического метастазирования [4–8] диктует активную тактику – выполнение диссекции в превентивном варианте.

При анализе результатов выполнения тотальной тиреоидэктомии у 235 пациентов [9] и латеральной лимфодиссекции у 523 больных [10] 76 различий в частоте последующего рецидива опухоли не обнаружено. Эти данные дают основание предполагать, что скрытые метастазы в лимфатических

узлах не обязательно могут быть определены клинически, особенно в случае рутинно применяемой радиойодтерапии [11].

Изучив результаты лечения более чем двухсот больных, исследователи отмечают 19% рецидивов у пациентов, имевших очевидные шейные метастазы, против 2% при скрытых метастатических изменениях [12].

Преимущества профилактической лимфодиссекции «единым блоком» (*en block*) центральной клетчатки, выполненной при отсутствии доказательств ее метастатического поражения на пред- или интраоперационном этапе, являются спорными. Нет оснований полагать, что это улучшает выживаемость или обеспечивает безрецидивное течение болезни [13].

Однако, учитывая большой процент субклинических метастазов в лимфатических узлах центральной клетчатки шеи, большинство членов Согласительной комиссии проекта национальных рекомендаций по диагностике и лечению ДРЩЖ рекомендуют их превентивное удаление [14].

Проведение превентивной ДЦКШ чревато увеличением таких специфических осложнений, как паралич возвратных нервов и гипопаратиреоз. Однако отмечается большее количество послеоперационных осложнений и у пациентов, перенесших только тиреоидэктомию, по сравнению с группами, имевшими те или иные варианты центральных лимфодиссекций (табл. 1) [15]. Есть и другие положительные моменты превентивной ДЦКШ при ДРЩЖ: лечебный эффект; возможность уточненного стадирования с использованием адекватной тактики дальнейшего лечения (центральная лимфодиссекция → N1 → радиойодтерапия), хирургическая профилактика повреждений возвратного нерва при необходимости повторных операций в случае прогрессирования заболевания.

В мире нет однозначного мнения исследователей относительно влияния регионарных метастазов на выживаемость больных раком щитовидной железы. В ряде работ показано отсутствие статистически значимого снижения долговременной выживаемости при наличии регионарных метастазов [16–18], но в кейсконтроль-

ном исследовании 195 больных ДРЩЖ, которым была выполнена центральная лимфодиссекция, десятилетняя выживаемость была значительно выше (98,4%), чем в контрольной группе (88,9–91,6%) [19]. В другом исследовании, включающем 5123 больных раком щитовидной железы, было выявлено 2,5-кратное увеличение показателей смертности при наличии регионарных метастазов в лимфатических узлах шеи [20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ хирургического лечения 90 пациентов с ДРЩЖ: 82 женщин (91,1%) и 8 мужчин (8,9%) в возрасте от 17 лет до 71 года (средний возраст – 45 лет).

Всем больным выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия с ДЦКШ. Дооперационных данных о метастатическом поражении лимфатических узлов VI уровня не было. ДЦКШ выполняли в превентивном варианте.

С целью дополнительной интраоперационной диагностики у 15 пациентов была применена хромолимфография: у семи больных (46,7%) были выявлены метастазы в «сторожевом» и при последующем гистологическом исследовании в «несторожевых» лимфатических узлах центральной клетчатки шеи, у семи пациентов (46,7%) метастазы отсутствовали в обеих группах лимфатических узлов, у одного (6,6%) имелся ложноотрицательный результат.

Синий лимфотропный краситель (bleu patente V) вводили по 0,3 мл в четырех точках паранодулярно, рядом с опухолью щитовидной железы. Эту манипуляцию проводили интраоперационно, после выполнения доступа и обнажения центральной клетчатки шеи. Затем прослеживалось распространение препарата по лимфатическим капиллярам до ближайшего лимфатического узла. До момента окрашивания последнего прошло в среднем около 3-х мин. Первый лимфатический узел, который контрастировался препаратом, удаляли и отправляли на экстренное и плановое цитологическое и гистологическое исследование. После этого выполнялась стандартная лимфодиссекция центральной клетчатки шеи.

Общая информативность интраоперационной лимфографии составила 93,4%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После завершения гистологического исследования выявлено, что папиллярный рак встречался в 78 случаях (86,7%), фолликулярный – в 12 (13,3%). В 55,6% (50 пациентов) случаев отмечено метастатическое поражение лимфатических узлов центральной клетчатки шеи. При анализе этих групп по гистологическому варианту опухоли выявлено: фолликулярный рак у 16,7% (2 больных из 12); папиллярный рак у 61,5% (48 пациентов из 78). Таким образом, необходимость превентивной ДЦКШ при

Таблица 1

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ДРЩЖ [15]

Осложнения	Общее количество (%)	Группы больных		
		А	В	С
Временный паралич ВГН	12 (3,9)	5 (7,8)	5 (5,4)	2 (1,4)
Постоянный паралич ВГН	2 (0,7)	0	0	2 (1,4)
Временный гипопаратиреоз	64 (21,0)	20 (31,2)	25 (26,9)	19 (12,8)
Постоянный гипопаратиреоз	4 (1,3)	0	0	4 (2,7)
Послеоперационное кровотечение	3 (1,0)	0	1 (1,1)	2 (1,4)

ВГН – возвратный гортанный нерв;
группа А – билатеральная центральная диссекция;
группа В – ипсилатеральная центральная диссекция;
группа С – тиреоидэктомия

фолликулярном раке щитовидной железы без применения дополнительных интраоперационных методов исследования подвергается сомнению.

При анализе частоты метастатического поражения папиллярного рака в лимфатические узлы VI уровня в зависимости от локализации опухоли в доле (24 пациента) выявлена следующая закономерность: при локализации опухоли только в верхнем полюсе доли (2 больных) метастазы в центральной клетчатке не найдены; при опухоли в средней трети метастазы выявлены в 84,6% (11 больных из 13); в нижней трети – 77,8% (7 из 9). У остальных 24 пациентов опухоль занимала больше, чем треть доли. Они исключены из анализа для объективизации исследования по данной характеристике.

Частота метастазирования в лимфатические узлы центральной клетчатки шеи зависит и от характеристики первичной опухоли по символу Т (Международная классификация TNM, 200): при T1 – у 40% (10 из 25); при T2 – 64,1% (25 из 39); при T3-T4 – у 92,9% (13 из 14).

Собственные результаты специфических осложнений после выполнения ДЦКШ приведены в табл. 2, 3 (группа А: выполнена тиреоидэктомия с ДЦКШ; группа В: выполнена тиреоидэктомия. Оценивались следующие параметры: нарушение фонации; уровень кальция в крови; жалобы на чувство дискомфорта, боли в области операции).

ВЫВОДЫ

1. Показания к выполнению превентивной ДЦКШ с позиции категорического заключения «да или нет?» неоправданны – необходим дифференцированный подход.

2. Превентивная ДЦКШ при папиллярном раке щитовидной железы абсолютно показана при опу-

холях T3-T4 и локализации последних в средней или нижней трети доли щитовидной железы.

3. При фолликулярном раке щитовидной железы показания к вмешательству на VI уровне регионарного метастазирования следует определять после получения результатов интраоперационного исследования.

4. Интраоперационная лимфография достаточно информативна (93,4%) и может быть рекомендована как дополнительный метод определения объема оперативного вмешательства на регионарном лимфатическом аппарате шеи (VI уровень).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Mazzaferrri E., Harmer C., Mallik K., Kendall-Taylor P.* Practical management of thyroid cancer. A multidisciplinary approach. London: Springer-Verlag. 2006; 256 p.
2. *Uchino S., Noguchi S., Yamashita H., Watanabe S.* Modified radical neck dissection for differentiated thyroid cancer: operative technique. *World. J. Surg.* 2004; 28(12): 1199-1203.
3. *White M.L., Gauger P.G., Doherty G.M.* Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World. J. Surg.* 2007; 31(5): 895-904.
4. *Noguchi S., Noguchi A., Murakami N.* Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis. *Cancer.* 1970; 26 (5): 1053-1060.
5. *Attie J.N., Khafif R.A., Steckler R.M.* Elective neck dissection in papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1971; 122(4): 464-471.
6. *Grebe S.K., Hay I.D.* Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 1996; 5(1): 43-63.
7. *Mazzaferrri E.L., Kloos R.T.* Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(4): 1447-1463.
8. *Davidson H.C., Park B.J., Johnson J.T.* Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope.* 2008; 118(12): 2161-2165.
9. *Wada N., Duh Q.Y., Sugino K. et al.* Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann. Surg.* 2003; 237(3): 399-407.
10. *Ito Y., Tomoda C., Uruno T. et al.* Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World. J. Surg.* 2004; 28(5): 498-501.
11. *Kloos R.T.* Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(5): 1519-1525.
12. *McHenry C.R., Rosen I.B., Walfish P.G.* Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am. J. Surg.* 1991; 162(4): 353-356.
13. Европейский консенсус по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы. Афины 2005.
14. Проект согласительной комиссии проекта национальных рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы. М.: 2007.
15. *Palestini N., Borasi A., Cestino L., Freddi M., Odasso C., Robecchi A.* Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. *Langenbecks Arch. Surg.* 2008: 12-13.
16. *Hughes C.J., Shaha A.R., Shah J.P., Loree T.R.* Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head. Neck.* 1996; 18(2):

Таблица 2
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ДРЦЖ
(СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Осложнения	Группа А (n=20)		Группа В (n=20)	
	Через 10 дней после операции	Через 1 год после операции	Через 10 дней после операции	Через 1 год после операции
Односторонний парез гортани	2 (10%)	1 (5%)	2 (10%)	2 (10%)
Двусторонний парез гортани	1 (5%)	–	–	–
Средний уровень кальция в крови (моль/л)	2,0	2,2	2,1	2,35
Дискомфорт, боли в области шеи	11 (55%)	1 (5%)	10 (50%)	–

Группа А – тиреоидэктомия с ДЦКШ;
группа В – тиреоидэктомия.

Таблица 3
УРОВЕНЬ КАЛЬЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ ДЦКШ

Сроки, прошедшие после операции	Уровень кальция в крови пациентов, моль/л			
	20-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-70 лет
10 суток	2,0	2,0	2,0	1,9
12 месяцев	2,3	2,2	2,2	2,0

- 127-132.
17. *Cady B.* Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 1998; 7(4): 633-644.
 18. *Shaha A.R.* Prognostic factors in papillary thyroid carcinoma and implications of large nodal metastasis. *Surgery.* 2004; 135(2): 237-239.
 19. *Tisell L.E., Nilsson B., Molne J.* et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World. J. Surg.* 1996; 20(7): 854-859.
 20. *Lundgren C.I., Hall P., Dickman P.W., Zedenius J.* Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer.* 2006; 106(3): 524-531.

Адрес для корреспонденции:

Шевченко С.П.
Городская клиническая больница №1,
отделение хирургической онкоэндокринологии,
630110 г.Новосибирск ул.Менделеева д.4 кв.208
Тел. 225 37 11 Моб.: 8-913 913 10 77
E-mail.: shevchenko_sp@mail.ru

Correspondence to:

Shevchenko S.P.
City Clinical Hospital N.1
department of surgical oncoendocrinology,
630110 Novosibirsk, Mendeleeva st.,4-208,
Tel. 225 37 11 Mob.: 8-913 913 10 77
E-mail.: shevchenko_sp@mail.ru

КРЕМНИЕВЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ СОНОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКА

Осминкина Л.А.¹, Гонгальский М.Б.¹, Тимошенко В.Ю.¹, Кудрявцев А.А.²

¹ Физический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пушино, Россия

SILICON NANOPARTICLES AS EFFECTIVE SONOSENSITIZER FOR TREATMENT IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Osminkina L.A.¹, Gongalsky M.B.¹, Timoshenko V.Yu.¹, Kudryavtsev A.A.²

¹ Moscow State M.V. Lomonosov University, Physics Department, Moscow, Russia

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushino, Russia

Обнаружено, что биосовместимые наночастицы кремния способны значительно повысить эффективность действия ультразвука, направленного на селективное разрушение раковых клеток. Кремниевые наночастицы были получены методами механического измельчения кристаллического и пористого кремния и использовались в качестве соносенсибилизаторов для уничтожения клеток рака гортани человека Hep 2 в экспериментах *in vitro*. Показано, что сочетанное действие наночастиц кремния и ультразвука ведет, в зависимости от выбранной мощности ультразвуковой волны, либо к полному уничтожению раковых клеток, либо к появлению в них дефектов, приводящих к потере свойств пролиферации и гибели клеток. Проведен анализ структурных и оптических свойств получаемых наночастиц, а также их биосовместимости в экспериментах *in vitro*. Установлено, что в процессе механического измельчения пленок получается кремниевый нанопорошок, представляющий собой 2 мкм ÷ 60 нм агломераты наночастиц с размерами около 2 ÷ 5 нм. Поверхность кремниевых наночастиц преимущественно покрыта кислородом, что позволяет получать их стабильные водные суспензии.

Ключевые слова: биосовместимые наночастицы, ультразвук, раковые клетки.

In this paper we report that biocompatible silicon nanoparticles can significantly improve the efficiency of the ultrasound used for selective destruction of cancer cells. Silicon nanoparticles were produced by mechanical grinding of crystalline and porous silicon and used as sonosensitizer for the destruction of human larynx cancer cells Hep 2 in experiments in vitro. The combined effect of silicon nanoparticles and ultrasound was found to be resulted either in complete destruction of cancer cells or in the appearance of defects, leading in turn to loss of cell proliferation properties and cell death depending on the chosen power of ultrasound waves. The analysis of structural and optical properties of the obtained nanoparticles, and the properties of their biocompatibility was done in experiments in vitro. It was found that in the process of mechanical grinding of the films silicon nanopowder was produced, which was a 2 micron ÷ 60 nm agglomerates of nanoparticles with size of about 2 ÷ 5 nm. The surface of silicon nanoparticles mainly covered with oxygen, which allowed to receive its stable water suspensions.

Key words: biocompatible nanoparticles, ultrasound, cancer cells.

Известно, что высокое проникающее и направленное действие ультразвука (УЗ) широко используется в диагностике и лечении различных заболеваний. Использование УЗ для лечения онкологических заболеваний, в частности, разрушения массивных опухолей и отдельных клеток, ограничено недостаточной селективностью УЗ-воздействия при мощностях, требуемых для достижения лечебного эффекта. Применение наночастиц кремния в диагностике и лечении онкологических заболеваний открывает ряд неоспоримых преимуществ перед используемыми в настоящее время методами. Так, доказано свойство биосовместимости и биodeградируемости кремниевых наночастиц [1-3]: наночастицы пористого кремния постепенно

деградируют в живом организме, образуя кремниевые кислоты [1]. С помощью *in vivo* экспериментов продемонстрирована биосовместимость термически окисленных пленок пористого кремния с тканями глаза [2], что может быть использовано для совершенствования существующих терапевтических методик у больных с дисфункцией роговицы и болезнями глазной поверхности. Общее содержание кремния в теле здорового взрослого человека весом 70 кг в норме составляет 0,5-1,0 г, что делает кремний одним из наиболее распространенных микроэлементов в организме человека [3]. Известно, что кремниевые наночастицы могут выступать как активаторы (сенсibiliзаторы) кислорода [4] при фотодинамической терапии рака.

Однако данный способ лечения рака имеет существенные ограничения ввиду малой глубины проникновения света в биологические ткани.

Целью настоящей работы являлась разработка метода создания кремниевых наночастиц с помощью механического измельчения пластин кристаллического и пористого кремния, исследование структурных свойств и биосовместимости получаемых наночастиц, а также изучение нового способа уничтожения раковых клеток при сочетанном действии кремниевых наночастиц и ультразвука в экспериментах *in vitro*.

Наночастицы кристаллического (nc-cSi) и пористого (nc-pSi) кремния изготавливали с помощью метода механического измельчения пластин кристаллического и пленок пористого кремния в планетарной мельнице FRITZSCH «Pulverisette 7 premium line». В свою очередь пленки пористого кремния формировались стандартным методом электрохимического травления пластин кристаллического кремния (100) p⁺⁺ 25 мОм•см в растворе HF (50%):C₂H₅OH при плотности тока травления 60 мА/см² и времени травления 60 мин. Пленка отслаивалась кратковременным увеличением плотности тока до 600 мА/см². Размеры кремниевых наночастиц определяли в просвечивающем электронном микроскопе LEO912 AB OMEGA. Состав поверхностного покрытия наночастиц исследовали с помощью ИК-спектрометра Bruker IFS 66v/S. Затем изучали воздействие кремниевых наночастиц и ультразвука (УЗВ6-0,063/37) на клетки линии Нер 2 рака лёгкого человека.

Согласно данным микроскопии, порошки nc-cSi и nc-pSi представляют собой 2 мкм ± 60 нм пористые агломераты слипшихся в процессе помола мелких наночастиц с размерами около 2-5 нм (рис. 1 а, б). При этом поверхность наночастиц, по данным ИК-спектроскопии, преимущественно покрыта кислородом, о чем свидетельствуют линии поглощения на деформационных (800 см⁻¹) и валентных (1050-1200 см⁻¹) колебаниях Si-O-Si. Оксидное покрытие поверхности обуславливает гидрофильные свойства получаемых кремниевых частиц, что делает возможным изготовление их стабильных водных суспензий.

Исследование цитотоксического действия порошков nc-cSi и nc-pSi, взятых в различных концентрациях, на раковые клетки *in vitro* показало,

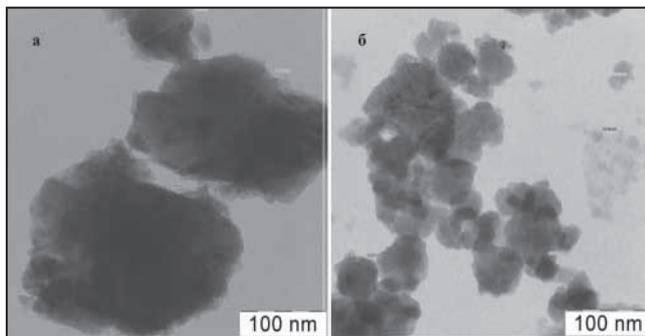


Рис. 1. Микроснимки порошков наночастиц nc-cSi (а) и nc-pSi (б).

что они не обладают токсичностью при концентрациях, меньше 2,5 мг/мл. Цитотоксическое действие наночастиц на клетки при больших концентрациях связано, вероятно, с адсорбцией питательных веществ на их поверхности. При этом, клетки не разрушаются, а лишь замедляют скорость своей пролиферации. Для изучения токсичности кремниевых наночастиц было также проведено исследование генотоксической и тератогенной активности получаемых образцов *in vivo* [5]. Для этого препараты, содержащие порошок наночастиц, вводили внутрибрюшинно мышам или беспородным белым крысам в дозах 5 и 25 мг/кг. В проведенном исследовании не было выявлено цитогенетических и тератогенных эффектов nc-pSi, что указывает на биосовместимость кремниевых наночастиц.

Было также изучено влияние сочетанного действия порошков кремниевых наночастиц nc-cSi и nc-pSi в концентрации 1 г/л, и ультразвука на раковые клетки Нер 2 в экспериментах *in vitro*. Показано, что после получасового сеанса УЗ-воздействия (озвучивания при плотности мощности УЗ до 5 Вт/см²) в присутствии наночастиц наблюдается уменьшение численности раковых клеток вплоть до их полного уничтожения. При этом в контроле (озвучивание без наночастиц) число клеток практически не изменялось. Так, в опытах с nc-cSi в контроле количество клеток после получасового озвучивания составляло 240 тыс. на чашку, в то время как число клеток после озвучивания в присутствии nc-cSi составляло 55 ± 4 тыс. на чашку (рис. 2).

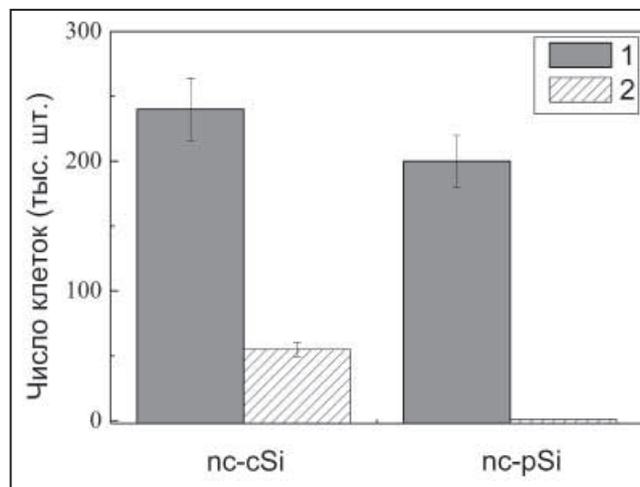


Рис. 2. Число раковых клеток после получасового озвучивания в контроле (столбцы 1), и в присутствии наночастиц nc-cSi и nc-pSi (столбец 2).

В опытах с nc-pSi после получасового сеанса озвучивания при микроскопическом изучении ростовой поверхности Карреля и объема культуральной среды клеток не обнаружено ни на поверхности Карреля, ни в культуральной среде (рис. 2). Для обнаружения сохранившихся раковых клеток культуральная среда была высеяна в чашки Петри. Через трое суток клеток на поверхности чашек не обнаружено.

В последующих опытах исследовалась гибель клеток при уменьшенных мощностях ультразвуковой волны (озвучивание при плотности мощности УЗ до 0.5 Вт/см²). Показано, что ультразвуковое озвучивание чашек в контроле (клетки без добавления *nc-pSi*) не препятствовало клеточной пролиферации. Сразу после озвучивания число клеток в контроле и в экспериментальных образцах было примерно одинаковым. Клетки контрольной и экспериментальной групп были высеяны в чашки Петри. Замечено, что рост числа клеток в экспериментальной группе практически отсутствует по сравнению с контролем. В частности, в одной из серий экспериментов число клеток в экспериментальной группе после озвучивания продолжало уменьшаться, и через 84 часа клетки практически полностью исчезли. Представленные данные могут свидетельствовать о том, что в клетках после озвучивания в присутствии *nc-pSi* появляются дефекты, которые препятствуют их дальнейшей пролиферации или инициируют их гибель по механизму апоптоза.

Таким образом, обнаружено, что сочетанное действие кремниевых наночастиц и ультразвука приводит к уничтожению раковых клеток. Данный эффект можно объяснить следующим образом: 1) раковые клетки гибнут вследствие их локального разогрева

колеблющимися под УЗ-воздействием кремниевыми наночастицами, т. е. вследствие гипертермии; 2) наночастицы выступают в роли наноскальпеля и разрезают раковые клетки; 3) наночастицы могут служить центрами возникновения кавитирующих пузырьков внутри раковых клеток, что приводит к уничтожению последних. Дальнейшие эксперименты помогут уточнить механизмы наблюдаемого эффекта, а также обеспечат возможность проведения исследований *in vivo* и разработки новых технологий лечения онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Park J., Gu L., von Maltzahn G., Ruoslahti E. et al. Biodegradable luminescent porous silicon nanoparticles for *in vivo* applications. *Nature Materials*. 2009; 8: 331-336.
2. Low S.P., Voelcker N.H., Canham L.T. et al. The biocompatibility of porous silicon in tissues of the eye. *Biomaterials*. 2009; 30: 2873-2880.
3. Canham L.T. Nanoscale semiconducting silicon as a nutritional food additive. *Nanotechnology*. 2007; 18: 1-6.
4. Тимошенко В.Ю., Кудрявцев А.А., Осминкина Л.А. и др. Кремниевые нанокристаллы как фотосенсибилизаторы активного кислорода для биомедицинских применений. *Письма ЖЭТФ*. 2006; 83 (9): 492-495.
5. Дурнев А.Д., Соломина А.С., Даугель-Дауге Н.О. и др. Исследование генотоксической и тератогенной активности нанокристаллов кремния. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010; 149(4): 429-433.

Адрес для корреспонденции:

Осминкина Л.А.
Физический факультет
Московского Государственного Университета
им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Россия,
E-mail: smile1111@mail.ru

Correspondence to:

Osminkina L.A.
Lomonosov M.V. Moscow State University,
Physics Department,
119991 Moscow, Russia
E-mail: smile1111@mail.ru

**РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ
ПАРААНГЛИОМЫ ПЕРЕДНЕ-ВЕРХНЕГО
СРЕДОСТЕНИЯ**

Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А.,
Глушко В.А., Багров В.А.

Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена,
Москва, Россия

**RARE PRESENTATION OF MALIGNANT
PARAGANGLIOMA OF ANTERIOR
MEDIASTINUM**

Pikin O.V., Trakhtenberg A.Kh., Frank G.A.,
Glushko V.A., Bagrov V.A.

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia

Представлено наблюдение злокачественной параанглиомы с локализацией в переднем средостении. Параанглиома – относительно редкая опухоль, развивающаяся из нехромоаффинных ганглиев симпатической и парасимпатической нервной системы. Показано, что при локализации опухоли за сосудами дуги аорты необходим адекватный оперативный доступ для радикального удаления новообразования.

Ключевые слова: злокачественная параанглиома, средостение, хирургическое лечение.

A brief report of malignant paraganglioma of anterior mediastinum is presented in the article. Paraganglioma is a relatively rare tumor arising from non-chromaffin ganglions of sympathetic and parasympathetic system. It is shown that adequate surgical approach is necessary to achieve negative resection margins, especially in a case of paraaortic tumor localization.

Key words: malignant paraganglioma, mediastinum, surgery.

Параанглиома – опухоль, развивающаяся в нехромоаффинных параанглиях симпатической и парасимпатической нервной системы. Как самостоятельная нозологическая форма параанглиома впервые описана в 1891 г. F. Marchand, который отнес ее к опухолям симпатической нервной системы [1].

На основании эмбриогенеза, топографии, иннервации и гистологического строения G. Glenner и P. Grimley (1974) выделили 4 группы параанглиом: 1) бронхиомерные, возникающие в параанглиях, эмбриогенетически связанных с жаберными дугами; 2) интравагальные – в вагусных тельцах по ходу *n. vagus*; 3) аортико-симпатические – в параанглиях по ходу симпатической нервной цепочки; 4) автономно-висцеральные – в параанглиях висцеральных органов [2].

В настоящее время параанглиомы подразделяют на две группы: парасимпатические и симпатические. Параанглиомы бронхиомерной и интравагальной локализации относят к группе парасимпатических опухолей. По предложению R. Mulligan (1950), новообразования этой группы, развивающиеся в области хеморецепторов, принято обозначать как хемодектомы. Опухоли аортико-симпатической локализации составляют группу симпатических параанглиом, которые чаще бывают злокачественными [1].

Параанглиомы встречаются в любом возрасте с частотой 2 случая на 1 000 000 населения в год. Примерно у 30% больных отмечают повышенную секрецию катехоламинов в суточной моче, что клинически проявляется гиперкортицизмом и артериальной гипертензией [1, 3]. При сборе анамнеза

необходимо обращать внимание на случаи возникновения параанглиом у родственников, поскольку у 12,0% больных отмечают наследственную предрасположенность. Важной особенностью параанглиом является их способность к мультицентрическому росту, который диагностируют у 16,0% больных. Параанглиома средостения встречается крайне редко, ее частота в структуре опухолей медиастинальной локализации не превышает 1%. D. Ericsson и соавт. (2001) из клиники Мейо за 20 лет наблюдали 236 больных с верифицированным диагнозом параанглиомы, из них медиастинальная локализация опухоли отмечена лишь у 6 пациентов (2,5%) [3]. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

В МНИОИ им. П.А. Герцена обратилась больная П., 58 лет. При профилактическом осмотре по месту жительства выявлено образование в передне-верхнем средостении, которое трактовалось как загрудинный зуб. Рекомендовано динамическое наблюдение. При контрольном рентгенологическом исследовании через 3 мес. отмечена отрицательная динамика в виде увеличения образования в размерах. Больная направлена в областной онкологический диспансер с подозрением на опухоль средостения. Там же в ноябре 2007 г. выполнена диагностическая торакотомия слева, биопсия опухоли. При интраоперационной ревизии опухоль расценена как нерезектабельная из-за вовлечения ветвей дуги аорты. Гистологическое исследование: злокачественная параанглиома.

Больная обследована в МНИОИ им. П.А. Герцена. По данным КТ органов грудной клетки с болюсным контрастным усилением (рис. 1) и УЗИ, в передне-верхнем средостении, слева над дугой аорты определяется солидной гипоехогенной

структуры бугристое образование. Нижний край образования находится на уровне дуги аорты, верхний несколько выше верхней грудной апертуры. Опухоль расположена между медиастинальными отделами левой подключичной и левой общей сонной артерий. Подключичная артерия дугообразно отклонена кзади, сонная артерия – кпереди и медиально. Артерии распластаны по образованию, в процесс не вовлечены. Левая плечеголовная вена отеснена вперед, интактна. При глотании и дыхании образование подвижно относительно грудной стенки, трахеи. Внутригрудные лимфатические узлы не изменены.



Рис. 1. КТ органов грудной клетки б-ой П. в мягкотканном окне.

Гистологические препараты пересмотрены в институте (член-корр. РАМН Г.А. Франк): злокачественная параганглиома.

Операция (02.02.2008): стернотомия, удаление опухоли передне-верхнего средостения.

Выделена левая плечеголовная вена, плечеголовной артериальный ствол, обнажена передняя поверхность трахеи. При ревизии опухоль располагается кзади от левой общей сонной артерии и оттесняет подключичную артерию кзади и вниз, медиально прилежит к боковой стенке трахеи и пищеводу. Выделена левая общая сонная артерия. Опухоль отделена от боковой стенки трахеи, пищевода и предпозвоночной фасции. При выделении пищевода отмечено нарушение его мышечной стенки, без вскрытия просвета. Дефект ушит узловыми швами. Поэтапно опухоль отделена от дуги аорты и начального отдела левой подключичной артерии, которая выделена на протяжении выше места отхождения позвоночной артерии. Из-за интимного прилегания опухоли к блуждающему нерву последний резецирован. В области слияния левой подключичной вены и внутренней яремной вены – выраженный рубцовый процесс вследствие предшествующей операции. Латерально опухоль интимно прилежит к медиастинальной плевре. Вскрыта плевральная полость, в которой определяется выраженный спаечный процесс. На ограниченном участке произведен пневмолиз, резецирована плевра в месте контакта с опухолью (рис. 2). Острым путем опухоль отделена от внутренней яремной вены, препарат удален (рис. 3).

Послеоперационное гистологическое исследование №П 50358-71/оп: злокачественная параганглиома с выраженным полиморфизмом эндокринных клеток (I типа), наличием большого количества клеток II типа. На большом протяжении опухолевый узел ограничен фиброзной псевдокапсулой с участками инвазивного роста в прилежащую фиброзированную жировую клетчатку с подрастанием к крупным нервным стволам и сосудам (без инвазии в них) (рис. 4 а, б).

Адрес для корреспонденции:
ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
Пикин О.В.
25284 г. Москва 2-ой Боткинский проезд дом 3,
Тел.: (495) 945 41 20
E-mail: pikin_ov@mail.ru

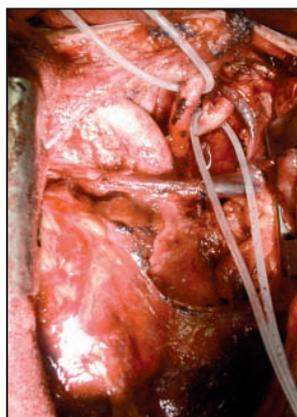


Рис. 2. Вид средостения после удаления опухоли (под левую общую сонную и подключичную артерии подведены держалки).



Рис. 3. Злокачественная параганглиома (удаленный макропрепарат).

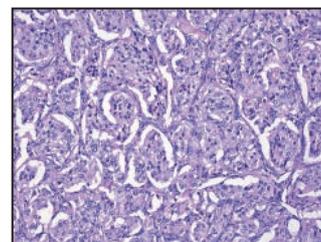
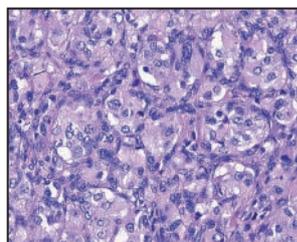


Рис. 4 а,б. Микрофото: злокачественная параганглиома, окраска гематоксилин-эозином x 100.

В одном из 7 исследованных лимфатических узлов средостения – метастаз опухоли с частичным замещением лимфоидной ткани с врастанием в капсулу (без выхода за нее).

Послеоперационный период без осложнений. Учитывая гистологическую структуру опухоли, характер выполненной операции, дополнительное противоопухолевое лечение решено не проводить. Больная обследована через 2 года после операции. Данных за рецидив и отдаленные метастазы нет.

Данное клиническое наблюдение показывает необходимость тщательной дооперационной оценки истинной распространенности опухолевого процесса с использованием современных методов лучевой диагностики (КТ, УЗИ) и возможностей хирургии при локализации опухоли в сложной анатомической зоне средостения в случае выбора адекватного оперативного доступа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Young W. Paragangliomas: clinical overview. Ann. NY Acad. Sci. 2006; 1073: 21-29.
2. Glener G., Grimley P. Tumors of the extra-adrenal paraganglioma system: Atlas of tumor pathology. Washington. 1974; 257-280.
3. Erickson D., Kudva Y., Ebersold M. et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcome in 236 patients. J. Clin. Endocrin. Metab. 2001; 86 (11): 6210-6216.

Correspondence to:

Pikin O.V.
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
125284 Moscow 2nd Botkinskiy Proezd, 3,
Тел.: (495) 945 41 20
E-mail: pikin_ov@mail.ru

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШВОВ
ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНОГО
ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО АНАСТОМОЗА
МЕТОДОМ ВНУТРИПРОСВЕТНОГО
СТЕНТИРОВАНИЯ

Куликов Е.П.¹, Каминский Ю.Д.^{1,2}, Карпов Д.В.¹,
Мерцалов А.С.², Мастюгин М.В.², Буданов А.Н.^{1,2},
Носов С.А.², Мирчетич А.С.²

¹ Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

² Рязанский областной клинический
онкологический диспансер,
Рязань, Россия

SUCCESSFUL TREATMENT
FOR INTRAPLEURAL
ESOPHAGOGASTRIC
ANASTOMOSIS DEHISCENCE
BY INTRALUMINAL STENTING

Kulikov E.P.¹, Kaminskiy Y.D.^{1,2}, Karpov D.V.¹,
Mertsalov A.S.², Mastjugin M.V.², Budanov A.N.^{1,2},
Nosov S.A.², Mirchetich A.S.²

¹ Ryazan state medical university named after acad. I.P. Pavlov

² Ryazan Regional Oncological Dispensary,
Ryazan, Russia

Несостоятельность швов пищеводно-желудочного анастомоза является фатальным осложнением, более трети пациентов погибают от эмпиемы плевры. До последнего времени предпринимаемые усилия ограничивались консервативными мероприятиями, а активная хирургическая тактика в условиях гнойного воспаления оказывалась малоэффективной. Представлено клиническое наблюдение несостоятельности швов внутриплеврального пищеводно-желудочного анастомоза в ближайшем послеоперационном периоде после хирургического лечения рака кардиального отдела желудка с переходом на пищевод. Показана тактика комплексного ведения этой тяжёлой категории больных с применением современных возможностей эндоскопического стентирования.

Ключевые слова: рак проксимального отдела желудка, рак пищевода, пищеводный стент, недостаточность швов анастомоза.

The dehiscence of esophagogastric anastomosis (DEGA) is fatal complication. When this complication occurs more than one third of patients die of pleural empyema. Until recently possibilities of DEGA management have been limited by conservative therapy, and aggressive surgical approach in the setting of purulent inflammation is usually ineffective. The case report of intrapleural esophagogastric anastomosis dehiscence in the acute postoperative period after surgery for gastric cardia cancer invading the esophagus is represented. The method of multimodality treatment with modern endoscopic stenting in patients of this severe group is shown.

Key words: proximal gastric cancer, esophageal cancer, esophageal stent, esophagogastric anastomosis dehiscence.

Рак желудка (РЖ) в России составляет 8,3% всех злокачественных новообразований и занимает четвертое место в структуре онкозаболеваемости. В 2008 г. абсолютное число заболевших РЖ в России составило 40 615 (в 2007 г. – 41 941), из них 56,3% – мужчины [1].

В эпидемиологических исследованиях отмечено увеличение частоты рака проксимального отдела желудка. Локализация опухоли в проксимальном отделе определяет наиболее пессимистические результаты лечения по сравнению с РЖ других локализаций: 5-летняя выживаемость оперированных пациентов составляет от 13 до 42%.

Одним из грозных и часто фатальных осложнений хирургического лечения рака проксимального отдела желудка и рака пищевода является недостаточность швов пищеводно-желудочного анастомоза (в 1,8–33% наблюдений) с развитием перитонита, а в случае внутриплеврального наложения анасто-

моза – эмпиемы плевры, приводящей в большинстве случаев к гибели пациента [2, 3].

Представляем клиническое наблюдение рака проксимального отдела желудка с переходом на пищевод с развитием после операционном периоде несостоятельности швов пищеводно-желудочного анастомоза.

Клиническое наблюдение

Б-ой Е., 69 лет, обратился в поликлиническое отделение Рязанского областного клинического онкологического диспансера (РОКОД) 05.05.2010 с жалобами на затруднение прохождения твердой пищи, слабость, похудание.

Эзофагогастродуоденоскопия (05.05.2010): пищевод проходим до абдоминального отдела. Кардия ригидна, проходима с некоторым усилием. Слизистая контактно кровоточива. Биопсия. Мазок. При биопсии ткань плотная. Желудок содержит жидкость, хорошо расправляется воздухом. Слизистая гиперемирована, складки извиты. Привратник проходим. Лукови-

ца двенадцатиперстной кишки не изменена. Заключение: рак кардиального отдела желудка с переходом на пищевод. Гистологическое исследование гастробиоптата №4453-54 (5.05.2010): низкодифференцированная аденогенная карцинома.

Рентгеноскопия органов грудной клетки, пищевода и желудка (12.05.2010): органы грудной клетки в пределах возрастной нормы. Акт глотания не нарушен. Пищевод проходим для жидкого сульфата бария, не изменён в грудном отделе. В абдоминальном отделе просвет последнего сужен (~30 мм), преимущественно по левой стенке. На рельефе периодически визуализируется депо бария ~ 13×7 мм. Эвакуация последнего из пищевода в желудок затруднена, происходит мелкими порциями. В желудке много слизи. Желудок имеет изгиб кзади в виде каскада. На фоне газового пузыря дополнительная тень ~ 12×45 мм. При тугом заполнении перистальтика желудка прослеживается. Эвакуация своевременная. Двенадцатиперстная кишка без особенностей. Заключение: рак кардии с переходом на пищевод, каскадный желудок.

УЗИ органов брюшной полости (13.05.2009): патологии со стороны печени, почек, поджелудочной железы, забрюшинных лимфатических узлов не выявлено.

Пациент госпитализирован в хирургическое отделение РОКОД 17.05.2010, проведено дообследование: лапароскопия (26.05.2010) – отдалённых метастазов в брюшной полости не обнаружено; эхокардиография (28.05.2010) – фракция выброса левого желудочка 60%, признаки уплотнения восходящего отдела аорты, кальциноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана I-II степени; спирография (2.06.2010) – функция внешнего дыхания не нарушена. В лабораторных анализах крови и мочи патологии не выявлено.

После предоперационной подготовки 3.06.2010 выполнена операция срединным лапаротомическим доступом. При ревизии органов брюшной полости в области кардии определяется циркулярная блюдцеобразная опухоль, инфильтрация задней стенки желудка занимает верхнюю треть, ближе к малой кривизне, с переходом на абдоминальный и диафрагмальный сегменты пищевода. Диафрагмотомия по Савиных, при ревизии средостения выявлен парааортальный лимфатический узел диаметром 2 см, отдавливающий наддиафрагмальный сегмент пищевода по задней стенке. Выполнена D2-субтотальная проксимальная резекция желудка с трансторакальной резекцией пищевода в средне-грудном отделе и медиастинальной лимфодиссекцией. Желудок мобилизован с D2-лимфодиссекцией и перемещён в средостение. Брюшная полость дренирована в обоих подреберьях и послойно ушита. Передне-боковая торакотомия в VI межреберье справа. Пересечена непарная вена. Пищевод мобилизован до уровня непарной вены с грудной парааортальной лимфодиссекцией. Сформирован узкий желудочный стелеб. Наложен инвагинационный эзофаго-гастроанастомоз типа Берёзкина-Цацианиди на уровне пересечения непарной вены. Контроль аэро- и гемостаза. Плевральная полость дренирована в VII и IX межреберьях. Торакотомная рана ушита послойно.

Гистологическое исследование №14751-69 (8.06.2010): низкодифференцированная аденокарцинома желудка с переходом на пищевод. Опухоль прорастает все слои стенки желудка с диссеминацией в клетчатку малой кривизны. Метастазы в 4 лимфатических узлах малой кривизны с выходом за пределы капсулы. Гиперплазия и антракоз медиастинальных лимфатических узлов.

Ближайший послеоперационный период протекал без особенностей. Назо-энтеральный зонд удалён на 6-е сутки, разрешено пить, на 8 сутки удалены плевральные дренажи. На 11 сутки больной пожаловался на боли в спине в грудном отделе позвоночника, чувство нехватки воздуха, повышение температуры тела до 38°C. Анализ крови (14.06.2010): лейкоцитоз до $16,9 \cdot 10^9$, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы крови до 9%, СОЭ – 51 мм/ч. Рентгеноскопия органов грудной и брюшной полостей (14.06.2010): правое лёгочное поле затемнено до I ребра. Сквозь затемнения видна лёгочная ткань. Средостение смещено влево. При приеме урографина *per os* контраст поступает в свободную правую плевральную полость. Заключение: несостоятельность швов пищеводно-желудочного анастомоза, эмпиема плевры.

УЗИ правой плевральной полости: определяется жидкость с густой взвесью. Листки плевры утолщены, плевральная щель до 30–40 мм. Произведена разметка границ полости эмпиемы и мест торакоцентеза. Торакоцентез во II межреберье справа по средне-ключичной линии и в VII межреберье справа по средне-лопаточной линии с постановкой хлорвиниловых дренажей, получено 1600 мл гнойного выпота. Налажена система активной аспирации и промывания правой плевральной полости.

Питание через рот прекращено, кормление только через назо-гастральный зонд.

Эзофагогастроуденоскопия (18.06.2010): пищевод проходим. В области анастомоза широкое отверстие несостоятельности (½ полуокружности), свободно пропускающее аппарат. 19.06.2010 под наркозом наложена подвесная энтеростома на отключённой петле с межкишечным соустьем для обеспечения адекватного энтерального питания больного.

В течение 2-х недель проводили промывание правой плевральной полости растворами антисептиков, антибиотикотерапию с незначительной положительной динамикой. Питание дробное до 6–8 раз в день через энтеростому. При рентгено-эндоскопическом контроле тенденции к закрытию несостоятельности не отмечено. Принято решение постановки пищеводного стента.

30.06.2010 при эзофагогастроуденоскопии установлен нитилоновый саморасправляющийся пищеводный стент HANAROSTENT с антирефлюксным клапаном и антимиграционным механизмом диаметром 18 мм и длиной 120 мм (рис. 1, 2).



Рис. 1. Внешний вид пищеводного стента

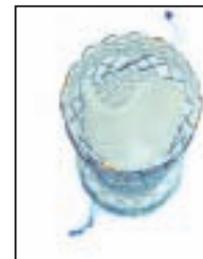


Рис. 2. Антирефлюксный клапан.

Нижний край стента стоит в культе желудка. Верхний край в пищеводе на уровне 25 см от резцов. Отверстие несостоятельности закрыто стентом (рис. 3).

В дальнейшем проводили промывание правой плевральной полости с формированием торакостомы, питание через энтеростому. Полость абсцесса уменьшилась. Температура тела нормализовалась.

26.07.2010 плевральные дренажи удалены.

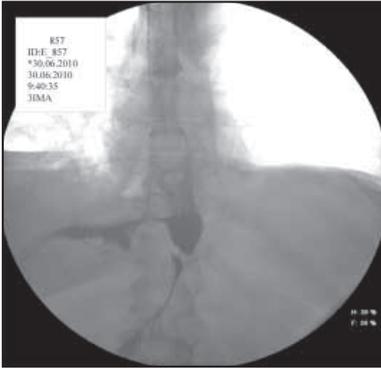


Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки. Стент в зоне несостоятельности.

30.07.2010 больной выписан в относительно удовлетворительном состоянии для амбулаторного наблюдения с рекомендациями питания через энтеростому 6-8 раз в день.

При контрольном осмотре 31.08.2010 проведена рентгенокопия органов грудной полости, пищевода и желудка. Справа

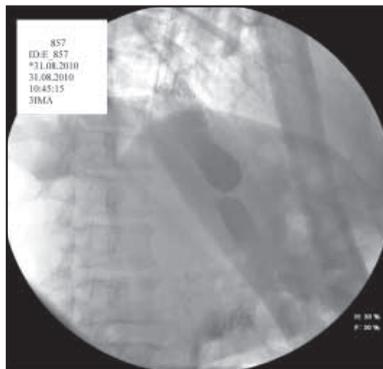


Рис. 4. Контрольная рентгенограмма органов грудной клетки.

выраженные плевральные спайки. Лёгкое расправлено. Жидкость в плевральных полостях не определяется. При приёме регос водорастворимого контрастного препарата Отпирас стоя и лёжа затёков в области анастомоза не определяется. Эвакуация из культи желудка через привратник своевременная (рис. 4).

Эзофагогастродуоденоскопия (13.09.2010): пищевод свободно проходим, хорошо расправляется воздухом, миграции стента не выявлено. Стент свободно проходим. Разрешено питание через рот, энтеростома закрыта.

Больной обследован в октябре 2010 г. Чувствует себя удовлетворительно, питается через рот. При УЗИ органов брюшной полости, рентгенокопии пищевода и желудка признаков рецидива заболевания не выявлено. Показатели крови удовлетворительные.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует целесообразность применения пищевода стента HANAROSTENT с антирефлюксным клапаном и антимиграционным механизмом при возникновении несостоятельности швов внутриплеврального пищеводно-желудочного анастомоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. **Чиссов В.И.** и др. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М.: 2009; 256.
2. **Черноусов А.Ф.** и др. Хирургия пищевода. М.: 2000; 352.
3. **Чернявский А.А., Лавров Н.А.** Хирургия рака желудка и пищеводно-желудочного перехода. Нижний Новгород. 2008; 360.

Адрес для корреспонденции:

Карпов Д.В.
ГОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра онкологии
Адрес: 390006, г. Рязань, ул. Затинная, д.11, кв.27.,
Тел.: 8 (906) 544 71 26, 8 (4912) 30 12 28.
E-mail: dmitry_karpov@inbox.ru

Correspondence to:

Karpov D.V.
Ryazan state medical university named after acad. I.P. Pavlov
390006, Ryazan, Zatinnaja st. 11-27.
Tel.: 8 (906) 544 71 26, 8 (4912) 30 12 28.
E-mail: dmitry_karpov@inbox.ru

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕОРГАНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА

Вашакмадзе Л.А., Черемисов В.В., Хомяков В.М.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва, Россия

CURRENT CLINICAL ASPECTS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NONORGANIC RETROPERITONEAL TUMORS

Vashakmadze L.A., Cheremisov V.V., Khomyakov V.M.

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow, Russia

Лечение неорганных забрюшинных опухолей (НЗО) – одна из наиболее сложных и актуальных проблем современной клинической онкологии. Хирургический метод при НЗО является основным, однако непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения НЗО остаются неудовлетворительными. В обзоре приводятся современные представления о морфологическом строении, особенностях клинического течения и диагностики НЗО. Проведен анализ данных литературы, касающихся определения прогноза течения заболевания на основании изучения молекулярно-биологических и клинических характеристик опухолей, приводится критический анализ различных вариантов клинических и морфологических классификаций.

Ключевые слова: неорганные забрюшинные опухоли, ретроперитонеальные саркомы, клиническая картина, диагностика, хирургическое лечение, прогноз.

Treatment of nonorganic retroperitoneal tumors (NRT) is one of the most difficult and immediate contemporary clinical oncological problem. Nowadays surgical treatment of NRT is the main method, but short- and long-term outcomes of surgical and combined modality treatment in patients with NRT remain unsatisfactory. The set of outstanding issues concerning to diagnostic and therapeutic approaches persists. Contemporary concepts of NRT morphology, clinical aspects and diagnosis are outlined in the article. We focused on the literature data analysis concerning to estimation of disease prognosis in terms of biomolecular and clinical characteristics studying. The critical analysis of different modifications of clinical and morphological classifications has been reported. Different authors data for short- and long-term outcomes of surgical and combined modality treatment in patients with NRT are outlined and analyzed in detail.

Key words: nonorganic retroperitoneal tumors, retroperitoneal sarcomas, clinical presentation, diagnosis, surgical treatment, prognostic factors.

Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) представляют собой новообразования, не имеющие органной принадлежности. Они развиваются из мягких тканей, расположенных в забрюшинном пространстве [8] и отличаются многообразием гистогенеза.

Первое описание забрюшинной опухоли принадлежит Benivieni (1507), обнаружившему ее при аутопсии. Термин «забрюшинная саркома» был предложен в 1829 г. Lobstein, предположившим, что источником этих новообразований являются тела позвонков [30, 95]. В России первое сообщение об опухолях, развивающихся из мягких тканей забрюшинного пространства, было сделано в 1890 г. Н.Н. Филипповым и М.М. Кузнецовым. Первая успешная операция по поводу забрюшинной опухоли была выполнена в 1824 г. Lizar [8].

Забрюшинное пространство (*cavum retroperitoneum*) заключено между задним листком париетальной брюшины и задней стенкой брюшной полости. Верхней границей забрюшинного пространства является диафрагма, нижней – мышцы тазового дна [8]. Забрюшинное пространство выполнено жировой клетчаткой, разделенной

фасциальными листками, и содержит множество жизненно важных органов, магистральных сосудов, нервных стволов и сплетений, а также лимфатических коллекторов [8, 30].

В.В. Цвиркун [28] предложил делить забрюшинное пространство на пять анатомических зон в зависимости от расположения опухоли по отношению к аорте, почечным и подвздошным сосудам (рис. 1). Подобное деление позволяет четко определить локализацию опухоли, ее взаимоотношения с прилежащими структурами и адекватно спланировать объем оперативного вмешательства [29, 91].

По морфологическому строению ретроперитонеальные опухоли чрезвычайно разнообразны. Их источником может служить жировая, соединительная, мышечная, сосудистая, нервная ткани, эктопированные гистологические структуры, а также эмбриональные элементы [8]. С целью систематизации ретроперитонеальных сарком был предложен ряд морфологических классификаций, которые предусматривали деление новообразований на первичные и вторичные (метастатические), органогенные и неорганные, злокачественные и доброкачественные, опухоли и кисты [14].

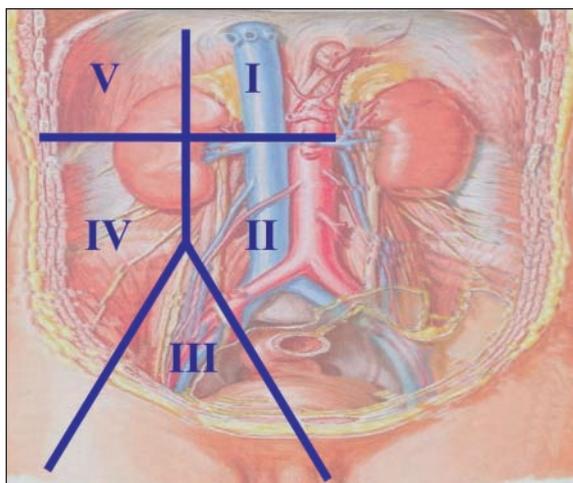


Рис. 1. Схема зонального деления забрюшинного пространства [28].

В настоящее время широко используется классификация опухолей мягких тканей ВОЗ, согласно которой новообразования подразделяются на доброкачественные, промежуточные (местно агрессивные) и злокачественные [94]. Однако указанная классификация имеет ряд существенных недостатков по отношению к НЗО. Она весьма громоздка, и, кроме того, многие гистологические виды опухолей, описанные в ней, либо не встречаются в забрюшинном пространстве вовсе, либо встречаются как казуистика.

Повсеместно используется международная гистологическая классификация TNM, согласно которой выделяют 16 видов опухолей мягких тканей. Последняя также не лишена недостатков: в ней отсутствуют опухоли сосудистой природы (ангиосаркомы), эмбриональные опухоли и новообразования, развивающиеся из эктопированных тканей [23].

Наиболее удобной и максимально приближенной к клинической практике представляется предложенная L.V. Askerman в 1954 г. гистологическая классификация опухолей мягких тканей, согласно которой опухоли подразделяются на мезенхимальные, нейрогенные и эмбриональные. Приведенная классификация наиболее четко отражает источник происхождения новообразования и хорошо применима к саркомам забрюшинной локализации [8].

Степени злокачественности (критерий G) придается в настоящее время особое значение. Она определяется по совокупности ряда морфологических признаков:

- количество митозов;
- выраженность клеточного состава;
- наличие атипичных клеток;
- присутствие гигантских клеток и число ядер в них;
- степень некрозов в опухоли;
- наличие опухолевых эмболов в сосудах опухоли.

Следует подчеркнуть, что стадирование сарком мягких тканей основано как на гистологических, так и на клинических данных (размер опухоли, глубина инвазии, степень дифференцировки). Многие

используемые в настоящее время классификации не удовлетворяют в полной мере требованиям клинической онкохирургии. Они не отражают истинную распространенность и локализацию опухоли (ее размер, количество узлов, вовлеченность окружающих анатомических структур). Кроме того, некоторые гистологические типы опухолей в забрюшинном пространстве не встречаются. Между тем, локализация, размеры, вовлечение окружающих структур, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли (G) являются наиболее значимыми факторами прогноза заболевания [18].

Сегодня уделяется большое внимание изучению факторов прогноза при различных злокачественных опухолях, в т. ч. при неорганных опухолях забрюшинного пространства [38, 59, 72, 75, 76]. Так, E. Stoeckle (2001) считает основными прогностическими факторами, влияющими на 5-летнюю выживаемость, степень дифференцировки опухоли (G), объем резекции (полная, неполная) и наличие метастазов. При этом автор отмечает обратную корреляцию низкой «grade» с частотой возникновения местных рецидивов, прогрессированием заболевания по лимфогенному и гематогенному пути и общей выживаемостью больных [90]. Другие исследователи настаивают на значимости размеров и гистологических типов опухоли [75, 95]. Практически полное единодушие пока достигнуто только в отношении наименьшей роли пола и возраста пациента и их влияния на прогноз заболевания [59, 72, 75, 76, 87].

Научные группы по изучению опухолей мягких тканей отмечают, что, несмотря на значительные проблемы, за последние 10 лет удалось достичь существенно большего понимания как в области формальной морфологии опухолей мягких тканей, так и в плане их молекулярно-биологических особенностей и клинического поведения. Взаимодействие диагностов, хирургов-онкологов и патологоанатомов привело к улучшению результатов лечения, в частности, к увеличению безрецидивного периода, в т. ч. для опухолей, ранее считавшихся фатальными, т. к. 75% пациентов, страдавших ими, погибли, не пережив 5-летний рубеж [27].

В последние годы ведется активное изучение генома опухолевых клеток, что позволило выявить множество опухолеспецифических генетических повреждений. Некоторые из них, такие, как изменения хромосом в виде транслокации, делеции и амплификации, уже достаточно подробно изучены. Эти генетические изменения, свидетельствующие о дестабилизации контроля роста клеток и служащие промоторами неконтролируемой клональной пролиферации, могут приводить к озлокачествлению доброкачественных опухолей и неопухолевых пролифератов. В процессе канцерогенеза участвуют как позитивные регуляторы роста и деления клетки – протоонкогены, так и гены-супрессоры – антионкогены. В ходе опухо-

левого роста нарушается несколько механизмов регуляции клеточного цикла, и сам процесс малигнизации является многоступенчатым. В настоящее время выявлены повреждения различных участков хромосом клеток сарком, которые содержат, прежде всего, гены, кодирующие белки-супрессоры. При этом повышается экспрессия ряда протоонкогенов (Ras, Muc, Raf). Кроме того, причиной онкологических заболеваний может быть нарушение эпигенетической регуляции активности генов вследствие аномального метилирования и деметилирования. Оказалось, что генетические повреждения могут быть не только специфичными для определенного гистологического типа опухоли, но и коррелировать с благоприятным или плохим прогнозом. Транслокация локуса t(X;17)(p11.2;q25) характерна для альвеолярной саркомы мягких тканей, локуса t(12;22)(q13;q12) – для светлоклеточной саркомы, локуса t(X;18)(p11;q11) – для синовиальной саркомы. В высокодифференцированной липосаркоме отмечена амплификация локусов 12q21-22, 1q21-25 и 12q14-15 [13, 48]. Для миксоидной липосаркомы в 85-95% случаев характерна специфическая транслокация локуса t(12;16)(q13;p11) [79]. Подобные нарушения установлены и для многих других опухолей мягких тканей, и их выявление помогает окончательно верифицировать диагноз. Так, при нейрофиброматозе первого типа происходят генетические нарушения в гене NF1, локализирующемся в 17q11.2, в то время, как при нейрофиброматозе второго типа – в гене NF2, локализирующемся в 22q12.2. Одним из новейших методов, представляющих собой комбинацию молекулярно-генетических и цитогенетических подходов, является флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH). По данным Кекевой Т.В. (2009), использование методики FISH подтверждает наличие амплификации 12q14 при дедифференцированной липосаркоме, экспрессию специфического химерного гена FUS/CHOP при миксоидных липосаркомах. Дальнейшее изучение генетических нарушений при саркомах забрюшинного пространства позволит, по-видимому, открыть новые возможности верификации гистологического диагноза, оценки прогноза заболевания и лечебных подходов [13].

Ретроперитонеальная локализация сарком мягких тканей наблюдается в 10-20% [80]. Большинство опухолей забрюшинного пространства (до 80%) являются злокачественными [16, 20, 64, 83]. Обладая большой вариабельностью клинической картины, эти новообразования медленно прогрессируют и часто рецидивируют. Частота рецидивирования превышает 50% [1, 2, 75]. Наиболее часто рецидивы появляются в течение первых двух лет, однако в отдельных случаях наблюдаются спустя 6-9 лет [1, 2].

Причин частого рецидивирования НЗО несколько [24]:

- отсутствие истинной капсулы опухоли;
- склонность к инфильтративному росту;
- мультицентричность зачатков;
- нерадикальные операции.

От 19 до 32% злокачественных забрюшинных новообразований способны давать отдаленные метастазы, главным образом, в печень и легкие [42, 46, 53, 84]. Наиболее высоким потенциалом к гематогенному метастазированию обладают лейомиосаркомы, параганглиомы, ангиосаркомы (20-28%), меньшим – мезенхимомы (14%) и липосаркомы (5,5%) [1, 2, 8] (рис. 2). Повышенная склонность к лимфогенному метастазированию отмечена у рабдомиосарком, синовиальных сарком, светлоклеточных сарком. Вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов является плохим прогностическим фактором. Так, 5-летняя выживаемость больных с саркомами мягких тканей с метастазами в регионарных лимфатических узлах составляет только 24%, а некоторые авторы приводят еще более низкий показатель (6,6%) [59].

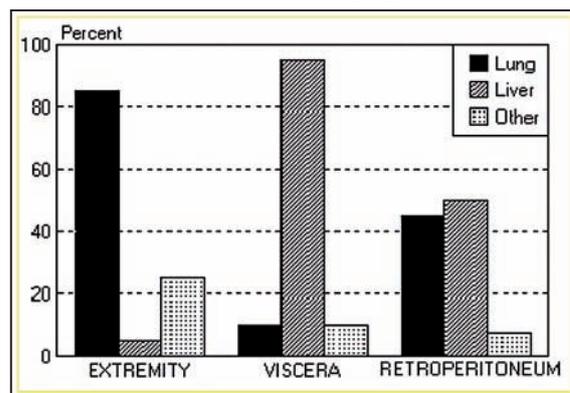


Рис. 2. Гематогенное метастазирование сарком мягких тканей [59].

Большинство забрюшинных опухолей имеет мезодермальный генез (70%). На первом месте среди них – НЗО жировой природы (липомы и липосаркомы). Реже встречаются нейроэктодермальные опухоли (20%) и новообразования, возникающие из эмбриональных элементов [4, 9].

Липосаркома составляет 14-16% злокачественных новообразований мягких тканей [1, 2]. Источником забрюшинных липосарком чаще является паранефральная клетчатка, клетчатка латеральных каналов и брыжейки толстой или тонкой кишки. Как правило, липосаркомы ретроперитонеальной локализации выглядят инкапсулированными, округлыми или дольчатыми, зачастую многоузловыми образованиями. Для НЗО жировой природы характерна мультицентричность зачатков, определяющих высокую частоту их рецидивирования [8].

Клинические признаки НЗО неспецифичны, они проявляются симптомами, связанными с компрессией или инвазией органов брюшной полости, магистральных сосудов, нервных стволов, а также интоксикационным и паранеопластическим синдромом и, как правило, возникают при достижении опухоли значительных размеров. Следует

отметить, что в большинстве случаев больные НЗО имеют длительный анамнез. В среднем сроки установления диагноза с момента появления первых симптомов заболевания колеблются от 6 до 12 месяцев. По данным А.А. Юсупбекова [35], длительность анамнеза у 88% больных злокачественными формами НЗО не превышала 1 года, тогда как при доброкачественных формах у 81% пациентов она составляла более 1 года.

Симптомы неорганных опухолей забрюшинного пространства достаточно хорошо изучены и описаны многими авторами (табл. 1).

Симптом	Частота, %
пальпируемое образование	86
боли в животе	69
потеря массы тела	32–55
диспептические расстройства	46
увеличение живота	11–35
боли в поясничной области	30
повышение температуры тела	17
боли и отеки нижних конечностей	8–15
дизурические явления	10–14

В целом клиническая симптоматика НЗО, особенно на ранних стадиях заболевания, скудна и неопределенна, что значительно затрудняет установление диагноза и удлиняет путь пациента от врача общей лечебной сети до онколога [1, 8].

Как известно, диагностический процесс при опухолях подразделяется на два этапа: первичная и уточняющая диагностика. У больных с НЗО к задачам первичной диагностики относят: установление факта наличия опухоли забрюшинного пространства, определение ее происхождения (первичная, метастатическая; органогенная, неорганная) и гистогенеза. На этапе уточняющей диагностики определяется локализация, распространенность опухоли и заинтересованность соседних анатомических структур. Зачастую забрюшинные саркомы выявляются случайно при обследовании у гинеколога (при тазовой локализации опухоли), при УЗИ органов брюшной полости, при лапаротомии по поводу гинекологического или хирургического заболевания.

Диагностический комплекс, отвечающий требованиям современной клинической онкологии, при НЗО должен включать полноценное физикальное обследование, общеклинические, инструментальные исследования (УЗИ, УЗДГ магистральных сосудов забрюшинного пространства и нижних конечностей, СКТ, МРТ с контрастным усилением), рентгенологические исследования (рентгеноконтрастное исследование желудка, ирригоскопия, экскреторная урография), эндоскопические исследования (ЭГДС, колоноскопия, цистоскопия и пр.), трепанобиопсия опухоли под ультразвуковой или КТ навигацией.

Помимо физикального обследования, длительное время основными методами диагностики НЗО считались рентгенологические [1, 29]. Основной методикой являлась обзорная рентгенография органов брюшной полости. В настоящее время в современной клинической практике широко используются рентгенконтрастные исследования пищеварительного тракта и мочевыделительной системы (рентгенография желудка, ирригография, экскреторная урография) [9, 29]. Описанные исследования дополняют диагностическую картину данными о топографии органов пищеварительного тракта и мочевыделительной системы, а также о степени их вовлеченности в патологический процесс (оттеснение, сдавление, прорастание).

Не вызывает сомнения целесообразность применения эндоскопических методов (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, эндосконография) при наличии данных о вовлечении в патологический процесс полых органов брюшной полости и забрюшинного пространства [6, 9].

Основным инструментальным методом исследования, позволяющим визуализировать опухоль, оценить ее размеры, форму, структуру, степень вовлеченности в патологический процесс соседних органов и структур в реальном времени является комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза [17, 29]. Данный метод позволяет существенно улучшить раннюю и дифференциальную диагностику неорганных опухолей забрюшинного пространства и может быть применен на первом этапе обследования в качестве скринингового (чувствительность — 84,6%) [6]. Ультразвуковые методы позволяют решать проблему более раннего распознавания первичных и рецидивных опухолей и могут использоваться в качестве основного средства инструментального мониторинга в процессе динамического наблюдения пациентов [30]. В настоящее время широко используются эндосконографические (трансректальное, трансвагинальное УЗИ, эндоскопическое УЗИ) и доплеровские методики (чувствительность — 74,6–99,3%, специфичность — 78,6–88,4%, точность — 75,4–94,4%) [6, 35].

Компьютерная томография (КТ), наряду с ультразвуковым и морфологическим исследованиями, является стандартом в диагностике неорганных опухолей забрюшинного пространства [28, 29]. Вопрос о необходимости ее применения в настоящее время не обсуждается [12, 73, 97]. В своем современном исполнении спиральная компьютерная томография (СКТ) с внутривенным и пероральным контрастированием может с высокой разрешающей способностью давать информацию о локализации, размерах, плотности и степени васкуляризации исследуемых патологических объектов. Ее чувствительность по некоторым данным составляет от 83 до 88,1%, специфичность — от 67 до 94,7%, точность —

от 80 до 90,2% [6, 12, 73].

Внедрение в широкую клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) открыло очередную страницу в диагностике новообразований забрюшинного пространства [73, 92]. МРТ обладает рядом преимуществ перед другими методами лучевой диагностики, в частности, дает возможность получения многопроекционных изображений патологического образования в любой плоскости, более четкой оценки взаимоотношения опухоли с магистральными сосудами и костными структурами [34]. По данным многих авторов, чувствительность МРТ с в/в усилением достаточно высока и составляет от 81,2 до 94,9%, специфичность – от 75 до 95,5%, точность – от 79 до 95,1% [34, 44, 69].

В последние годы появились сообщения об успешном использовании позитронно-эмиссионной томографии в диагностике НЗО. Авторами отмечается высокая эффективность 18FDG-PET (ПЭТ с использованием радиоизотопной фтордезоксиглюкозы) в выявлении субклинических рецидивных опухолей, лимфогенных и гематогенных метастазов высокозлокачественных ретроперитонеальных сарком, а также в оценке результатов проводимой терапии [49, 60, 61].

В настоящее время в распоряжении клинического онколога имеются высокоинформативные диагностические методы прямой визуализации (СКТ и МРТ), поэтому использование таких инвазивных диагностических процедур, как аортография, каваграфия, нижняя лимфография, рентгенография органов брюшной полости в условиях ретропневмоперитонеума, диагностическая лапароскопия, теряют свою актуальность. Рентгеноконтрастные методики нашли широкое применение в эндоваскулярной хирургии и используются в лечебных целях при селективной эмболизации опухолевых сосудов, селективной внутриартериальной химиотерапии и т. д. [5]. Особенно важно, что современная диагностика позволяет на дооперационном этапе приблизиться к интра- и послеоперационной (морфологической) характеристике опухолей. Это позволяет более обоснованно планировать как лечебную тактику вообще, так и предстоящее оперативное вмешательство, в частности.

Обязательным условием планирования лечения является морфологическая верификация с уточнением степени дифференцировки опухоли (G).

Варианты получения материала для морфологического исследования:

- тонкоигольная биопсия под контролем УЗИ, КТ (цитологическое, иммуноцитологическое исследование);
- трепанобиопсия под контролем УЗИ, КТ (гистологическое, иммуногистохимическое исследование);
- открытая биопсия (цитологическое, иммуноцитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование).

Установление морфологического диагноза с ис-

пользованием цитологического материала, полученного при тонкоигольной пункционной биопсии, по мнению некоторых авторов, может представлять определенные трудности. Это объясняется гетерогенностью опухоли по строению и плотности и возможным отсутствием однородного клеточного состава в зоне пункции опухоли [8].

Следует отметить, что имеющийся сегодня арсенал диагностических исследований весьма сложен и многообразен. Описанные методы являются взаимодополняющими, и интерпретация полученных данных должна осуществляться на основании комплексного подхода. Выполнение необходимого объема обследования позволяет получить полноценное представление о локализации опухоли, ее размерах, структуре, количестве узлов, степени вовлеченности в патологический процесс органов и магистральных сосудов брюшной полости и забрюшинного пространства.

При планировании лечения больных НЗО предполагается не только радикальное удаление первичной или рецидивной опухоли и ее метастазов, но и борьба с осложнениями опухолевого процесса.

Методы лечения НЗО:

- хирургическое лечение;
- лучевая терапия;
- химиотерапия;
- комбинированное лечение (о + х/т, о + л/т);
- комплексное лечение (о + х/т + л/т).

История развития хирургии опухолей забрюшинного пространства насчитывает почти два столетия [8]. Благодаря использованию данного метода были достигнуты определенные успехи (табл. 2).

ЭВОЛЮЦИЯ РАДИКАЛИЗМА ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ НЗО			
Автор	Год	Число больных (n)	Резектабельность (%)
Кузин М.И. и др.	1971	43	67
Даниель-Бек К.В., Шафир И.И. (МНИОИ им. П.А. Герцена)	1976	285	60
Бачиашвилли А.К. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина)	1988	498	62
Catton C.N. et al.	1994	104	43
Kilkenny J.W. et al.	1996	63	78
Цвиркун В.В. (НИИ хирургии им. А.В. Вишневского)	2000	165	88,7
Стилиди И.С., Губина Г.И. и др. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина)	2007	142	84,4

По данным А.К. Бачиашвилли (1988), операбельность при НЗО составляет 68,7%, резектабельность – 62% при общей послеоперационной летальности 8% [2]. При этом рецидивы наблюдаются в 64,6%, а общая 5-летняя выживаемость составляет 46%. В то же время, по данным НИИ хирургии им. А.В. Вишневского, операбельность при НЗО составляет 97,8%, резектабельность – 88,7%, а 5-летняя выживаемость – 64,12%. При липосаркомах через год после операции жили 95% больных, через 2 года – 85%, через 3-78%, через 4-70%, через 5-60% [28].

Действительно, показатели частоты выполнения радикальных и условно радикальных операций при НЗО, по данным различных авторов, достаточно противоречивы и колеблются от 43 до 95% [4, 20, 25, 28, 45, 56, 95]. Видимо, это связано с определенным субъективизмом при оценке характера проведенной операции, различиями в контингенте пациентов и погрешностями в расчетах.

Операции при НЗО относятся к числу наиболее технически сложных и травматичных вмешательств с высокой степенью операционного риска, что объясняется сложными топографо-анатомическими взаимоотношениями жизненно важных органов и структур забрюшинного пространства и возможным их вовлечением в патологический инфильтрат. Практически все оперативные вмешательства по поводу забрюшинных новообразований являются нестандартными [4, 5]. Необходимым условием для проведения оперативного вмешательства по поводу ретроперитонеальной саркомы служит наличие высокой квалификации оперирующего хирурга, владеющего методиками хирургических манипуляций на всех органах брюшной полости и малого таза, магистральных сосудах, костных структурах. Немаловажным фактором успешного выполнения операции при НЗО является работа анестезиологической, реанимационной и трансфузиологической служб с применением современных технологий кровезамещения, в частности, забора и реинфузии аутокрови и ее компонентов [4, 5].

Одним из условий адекватного выполнения оперативного вмешательства при НЗО является правильный выбор оперативного доступа. По мнению многих авторов, чрезбрюшинный доступ обеспечивает наиболее широкие возможности для ревизии, решения вопроса о резектабельности опухоли и выполнения комбинированных операций [71, 81]. В ряде случаев применяются комбинированные доступы: при расположении опухоли в полости таза – брюшно-промежностный, при торако-абдоминальной локализации опухоли – лапаро-френо-торакотомия, при выходе опухоли на бедро – пахово-бедренный доступ [53, 98]. А.М. Никитин и др. (1986), располагающие большим опытом выполнения оперативных вмешательств при неорганных опухолях тазовой локализации, предложили рациональные критерии выбора доступа. Промежностный доступ применяется при расположении опухоли в ишиоректальной клетчатке, абдоминальный – при локализации ее в пельвиоректальной клетчатке, комбинированный – при распространении на обе области.

Установление характера опухолевого процесса имеет прямое отношение к решению вопроса о его резектабельности. Большинство авторов в настоящее время не считают большие размеры, неподвижность опухоли, интимную связь с органами желудочно-кишечного тракта, мочевым пузырем, мочеточниками, почкой и крупными сосудами

противопоказанием к выполнению оперативного вмешательства [32, 52]. Лигирование или селективная эмболизация питающих опухоль сосудов в значительной мере может уменьшить величину кровопотери [22, 25].

Наличие верифицированных метастазов в лимфатических узлах различных анатомических зон диктует необходимость выполнения соответствующей лимфодиссекции (подвздошная, парааортальная, лимфаденэктомия Д2 и пр.) [95].

Анализ литературы подтверждает оправданность выполнения циторедуктивных операций при метастатическом поражении легких и печени. Так, с 25 до 39% увеличивается 5-летняя выживаемость больных с метастазами в легких, с 11 до 30 месяцев – медиана выживаемости при метастазах в печени [62, 84, 85].

Одним из ведущих факторов прогноза при саркомах забрюшинной локализации является полнота резекции первичной опухоли. Контроль хирургических краев резекции имеет неоспоримую связь с отдаленными результатами лечения [56, 95]. Так, при резекции в объеме R0 97% больных переживают 18 месяцев, в то время как при резекции R1/2 данный интервал переживают только 15% [75]. По данным Hiller et al. (1996), 5-летняя выживаемость при резекции в объеме R0 составляет 75%, а при R1/R2 – 34%. Kilkenny et al. (1996) сообщают о медиане выживаемости после резекции в объеме R0 в 41 месяц, после резекции в объеме R1/R2 – 9 месяцев, а после биопсии – лишь 5 мес. По данным Bonvalot (2009), одно-, трех- и пятилетняя общая выживаемость больных после полных резекций составляет 86, 66 и 57% соответственно, а медиана выживаемости – 72 месяца. Многофакторный анализ продемонстрировал связь прогноза течения заболевания со степенью злокачественности (G), гистологической структурой опухоли и объемом циторедукции [38]. В целом же прогноз при НЗО считается неблагоприятным, и основными факторами, определяющими неблагоприятное течение заболевания, являются: неполная резекция (R1/R2), низкая степень дифференцировки опухоли (G2-G4) и наличие регионарных и отдаленных метастазов [90].

В табл. 3 приведены отдаленные результаты оперативных вмешательств при НЗО по данным разных авторов.

Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с местно-распространенными формами ретроперитонеальных опухолей подтверждает оправданность активной хирургической тактики [15, 19, 26, 58, 73]. Увеличение объема оперативных вмешательств за счет разработки и внедрения методик расширенных комбинированных операций в настоящее время показало их высокую эффективность [45]. Частота выполнения комбинированных операций колеблется, по разным данным, от 37 до 75% [28]. Наиболее часто выполняют нефрэктомия, резекции различных отделов

Таблица 3

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЗО

Автор	Год	Кол-во набл. (n)	Резекции R0	5-летняя выжив. (%)	10-летняя выжив. (%)
Lewis et al., 1998 [72]	1982–1997	231	80	54	35
Stoeckle et al., 2001 [90]	1980–1994	145	65	49	–
Ferrario, Karakousis, 2003 [47]	1977–2001	130	95	60	48
Dalton et al., 1989 [43]	1963–1982	116	54	59	–
Catton et al., 1994 [41]	1975–1988	104	43	36	14
Singer et al., 1995 [87]	1970–1994	83	–	60	50
Kilkenny et al., 1996 [68]	1970–1994	63	78	48	37
Gronchi et al., 2004 [56]	1982–2001	167	88	54	27

пищеварительного тракта, поджелудочной железы, поясничных мышц, магистральных сосудов. При вовлечении в опухолевый инфильтрат окружающих анатомических структур не всегда представляется возможным дифференцировать истинную инвазию от интимного спаяния. В подобных ситуациях сомнения часто решаются в пользу комбинированного вмешательства [25]. По данным Russo et al. (1997), у 75 больных из 371 (20%) была выполнена нефрэктомия из-за местного распространения опухолевого процесса и вовлечения в него почки. При плановом гистологическом исследовании истинная инвазия капсулы почки выявлена лишь в 15%, паренхимы – в 9%, почечной вены – в 3% наблюдений.

Выделяют следующие виды взаимоотношения опухоли с прилежащими анатомическими структурами [5]:

- истинная инвазия;
- сдавление/смещение;
- интимное прилегание.

Истинное прорастание магистрального сосуда характеризуется наличием видимой инвазии его стенки и наличием опухолевых или тромботических масс в просвете. Частота вовлечения в патологический процесс магистральных сосудов достигает 40% [68]. Заинтересованность крупных сосудов длительное время считалась противопоказанием к проведению хирургического лечения. Сообщения об успешных резекциях магистральных сосудов, в частности, аорты и подвздошных артерий, появились еще в начале прошлого века (Braun, 1908; Crawford, De Bakey 1956) [28]. В настоящее время вовлечение магистрального сосуда является показанием к его резекции [7, 10, 19, 25, 33, 52, 68, 73, 78]. При НЗО выполняются все возможные варианты ангиопластики – формирование сосудистого анастомоза, сосудистого шва, протезирование с помощью полимерных сосудистых протезов, протезирование фрагментом аутовены. Массивное вовлечение в опухолевый процесс нижней полой вены в инфра- и супраренальном сегменте до недавнего времени

лимитировало возможность выполнения радикальной операции, однако сотрудники Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена А.Л. Виноградов и Л.А. Вашакмадзе в 1987 г. продемонстрировали возможность циркулярной резекции нижней полой вены на протяжении и резекции вены с нефрэктомией со стороны поражения почечных сосудов (рис. 3) [7]. В последние годы появились также сообщения о протезировании различных сегментов нижней полой вены [10].

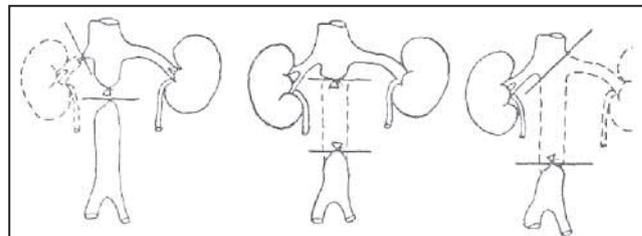


Рис. 3. Варианты резекции нижней полой вены (схема).

Несмотря на заметные успехи хирургии в лечении локализованных и местно-распространенных неорганных опухолей забрюшинного пространства, основным путем прогрессирования заболевания остается местный рецидив. В среднем рецидив после хирургического лечения развивается более чем у 50% больных [59, 62, 75].

По терминологии в отношении рецидивов забрюшинных опухолей в настоящее время единого мнения нет. Как правило, под «рецидивом» понимают появление опухоли в зоне проведенной операции, которое зачастую является продолженным ростом после неполной резекции или ростом в другой анатомической области забрюшинного пространства вследствие реализации множественных зачатков [1, 2].

Целесообразность многократных повторных операций по поводу упорно рецидивирующих опухолей признается многими авторами [66, 99]. По данным И.С. Стилиди и соавтр. (2007), наличие рецидивной опухоли существенно увеличивает долю паллиативных вмешательств: из 48 больных они произвели 22 (45,8%), операции в радикальном объеме выполнены только в 21 наблюдении (43,8%). При этом отмечается зависимость количества операций, выполненных в радикальном объеме, от порядкового номера рецидива. Если при первом рецидиве удалось радикально удалить опухоль в 54,6% случаев, при втором – в 40%, то при третьем и более – только у 10% больных (рис. 4). Однако выполнение повторных оперативных вмешательств при рецидивах заболевания является оправданным, т. к. достоверно увеличивает продолжительность жизни данной группы больных [3, 27, 68].

И сегодня возможности хирургии не безграничны. По-прежнему остается значительной доля неудачных операций, почти каждая десятая из них (9%) носит эксплоративный характер [28].

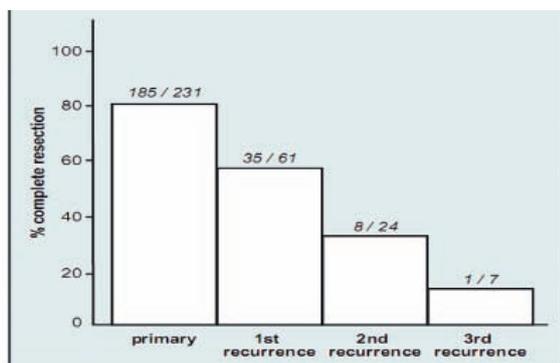


Рис. 4. Частота полных резекций в зависимости от порядкового номера рецидива заболевания [72]

Основными причинами отказа от радикального хирургического лечения являются [5]:

- связь опухоли с органами брюшной полости и забрюшинного пространства;
- связь опухоли с магистральными сосудами;
- связь опухоли с костными структурами;
- рецидив заболевания.

В доступной нам литературе отсутствуют сведения о причинах неоправданных пробных операций. По нашему мнению, анализ диагностических и лечебно-тактических ошибок позволит оптимизировать результаты лечения этого тяжелого контингента больных и избежать необоснованных эксплоративных и нерадикальных операций.

Бесспорно, хирургический метод при лечении НЗО является безальтернативным. Несмотря на это, в мире активно ведутся поиск новых методов лечения и изучение роли дополнительных методов воздействия. Одним из таких методов является лучевая терапия, которая используется в различных режимах. Проведение предоперационной дистанционной лучевой терапии теоретически направлено на снижение злокачественного потенциала опухолевых клеток и уменьшение опухолевой инфильтрации окружающих структур с целью создания оптимальных условий для выполнения оперативного вмешательства [95]. Для повышения показателей локального контроля заболевания используют интраоперационную, послеоперационную дистанционную лучевую терапию [56]. Проведение лучевой терапии оправдано при низкокодифференцированных (G3-G4) саркомах забрюшинного пространства, преимущественно мезенхимальной и нейрогенной природы [56]. Вариабельность радиочувствительности забрюшинных опухолей связана с полиморфностью их гистологической структуры, поэтому прогнозирование эффективности лучевой терапии остается проблематичным. Кроме того, подведение адекватной дозы к опухоли сопряжено с превышением толерантности органов брюшной полости и высоким риском развития лучевых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (лучевые энтериты и пр.) [56, 59, 95].

Sindelar et al. опубликовали результаты многоцентрового проспективного рандомизированного

исследования (Z9031), проведенного в США в 1993 году, в котором изучалась роль предоперационной и интраоперационной лучевой терапии [70, 86]. В результате исследования получено достоверное снижение количества местных рецидивов при проведении неоадъювантной дистанционной лучевой терапии, однако увеличения общей и безрецидивной выживаемости достигнуто не было. Имеются также сообщения о многообещающих результатах интра- и послеоперационной лучевой терапии, химиолучевой терапии при некоторых морфологических формах НЗО, однако данные работы носят пилотный характер или находятся во II или III фазе клинического испытания [31, 67, 72, 97, 100]. Кроме того, по некоторым данным, использование лучевой терапии после паллиативных операций, а также в качестве самостоятельного паллиативного лечения дает выраженный анальгезирующий эффект и тормозит рост опухоли [1].

Результаты комбинированного лечения НЗО с использованием лучевой терапии, по данным разных авторов, представлены в табл. 4.

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ НЗО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ					
Исследование (год)	Лечение	Число пац. (n)	Рец. (%)	Предопер. ДЛТ	Послеопер. ДЛТ
Sindelar et al. (1993)	ИОЛТ без ИОЛТ	15 20	40 80	-- --	да да
Pisters et al. (2003)	ИОЛТ	35	нет данных	да	нет
Bobin et al. (2003)	ИОЛТ	22	50	да	да
Gieschen et al. (2001)	ИОЛТ без ИОЛТ	20 17	17 51	да да	нет нет
Alektiar et al. (2000)	ИОЛТ	32	38	нет	да
Gunderson et al. (1993)	ИОЛТ	19	15	нет	да
Willet et al. (1991)	ИОЛТ	12	25	да	нет

Эффективность химиотерапии в значительной степени зависит от гистологической структуры и степени дифференцировки опухоли. Проведение химиотерапии оправдано при низкокодифференцированных опухолях (G3-G4). Эффективность ее составляет от 20 до 30% [21]. Доксорубицин, ифосфамид и дакарбазин считаются наилучшими препаратами, оказывающими эффект при НЗО. Наиболее активной является комбинация МАИД (месна + доксорубицин + ифосфамид + дакарбазин). Менее активны дактиномицин, циклофосфамид, цисплатин, метатрексат, этопозид, блеомицин, винкристин, винорельбин.

В 1997 г. был проведен метаанализ эффективности адъювантной химиотерапии, объединяющий исследования 14 разных центров, в которые были включены 1568 больных с локализованными резектабельными формами сарком мягких тканей всех локализаций. Анализ выявил незначительное улучшение (на 10%) безрецидивной выживаемости

сти больных в группе с адъювантной химиотерапией по сравнению с группой больных, которые получали только хирургическое лечение. Отметим, что в данное исследование включались пациенты с саркомами всех локализаций, и мы не можем экстраполировать его результаты на ретроперитонеальные саркомы [50, 51, 77, 81, 88].

Таким образом, по данным рандомизированных исследований, улучшения отдаленных результатов при проведении неоадъювантной и адъювантной химиотерапии у пациентов с локализованными и местно-распространенными формами неорганных забрюшинных опухолей не выявлено [21, 25, 39, 40, 65, 72, 95]. Опубликованы результаты целого ряда исследований, включавших изучение схем и методик лекарственной и лучевой терапии. Однако до сегодняшнего дня существенного улучшения выживаемости больных при комбинированном и комплексном лечении по сравнению с только хирургическим методом не получено [25, 55, 57, 82].

Приведенные данные литературы подтверждают наличие множества нерешенных вопросов в диагностике, выборе лечебной тактики и методах ведения больных первичными и рецидивными неорганными опухолями забрюшинного пространства. Анализ существующей литературы свидетельствует о заметных успехах современной онкологии в лечении неорганных опухолей забрюшинного пространства. В основном эта заслуга принадлежит хирургии. За последние годы удалось добиться значительного улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения за счет расширения показаний к хирургическому лечению при местно-распространенных формах заболевания, освоения и внедрения методик комбинированных оперативных вмешательств, высокого уровня анестезиолого-реанимационного сопровождения и повышения уровня технической оснащенности хирургической клиники. Несмотря на это, остается высокой частота неоправданных эксплоративных и нерадикальных оперативных вмешательств. Кроме того, пациентам зачастую необоснованно отказывают в специализированном лечении вследствие больших размеров первичной или рецидивной опухоли или выраженного местного распространения заболевания. На наш взгляд, работа именно в этом направлении может коренным образом переломить ситуацию и улучшить результаты лечения этой тяжелой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Бабаян Л.А.* Неорганные забрюшинные опухоли. Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М 2000.
2. *Бачиаишвилли А.К.* Комплексная диагностика, лечение и прогноз неорганных опухолей забрюшинного пространства: Дис. ... д-ра мед. наук. М 1988.
3. *Васильев С.Н., Важенин А.В., Котляров Е.В.* и др. Хирургическое и комбинированное лечение сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2002; 1: 54-55.
4. *Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Сидоров Д.В., Черемисов В.В.* Повторные операции при первичных и рецидивных неорганных опухолях забрюшинного пространства. Онкохирургия. 2008; 1: 4.
5. *Вашакмадзе Л.А., Черемисов В.В., Бутенко А.В.* Онкология: Национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: 2008; 739-748.
6. *Виниковецкая А.В.* Комплексная лучевая диагностика неорганных опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2005.
7. *Виноградов А.Л., Вашакмадзе Л.А., Никитаев Н.С.* Хирургическая тактика при опухолях забрюшинного пространства, связанных с нижней полой веной. Советская медицина. 1987; 8: 69-72.
8. *Даниель-Бек К.В., Шафир И.И.* Забрюшинные опухоли. М.: 1976; 192.
9. *Закиряходжаева Г.А.* Возможности ультразвуковой томографии в комплексной диагностике неорганных забрюшинных опухолей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.: 2004.
10. *Затевахин И.И., Мишугин С.В., Рытин И.Э.* Протезирование нижней полой вены при саркоме забрюшинного пространства. Флебология. 2008; 2.
11. *Какиаишвили Н.Н.* Методы лучевой диагностики в оптимизации диагностической и хирургической тактики при неорганных забрюшинных опухолях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2008.
12. *Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д., Вилявин М.Ю., Цвиркун В.В.* Компьютерная томография в диагностике неорганных опухолей забрюшинного пространства. М.: 2000; 261-295.
13. *Кекеева Т.В., Рязанцева А.А., Андреева Ю.Ю.* и др. Молекулярная диагностика липосарком: идентификация химерных генов FUS/CHOP и EWS/CHOP. Архив патологии. 2009; 5: 32-35.
14. *Клименков А.А., Губина Г.И.* Неорганные забрюшинные опухоли: основные принципы диагностики и хирургической тактики. Практическая онкология. 2004; 5: 286-290.
15. *Кныш И.Т., Кононенко Н.Г.* Хирургическое лечение больных с неорганными опухолями таза. Вестник хирургии. 1981; 127 (12): 72-78.
16. *Колесник Е.А.* Онкология. 2003; 5 (1): 63-68.
17. *Люлинский Д.М., Цвиркун В.В.* Возможности ультразвукового исследования в диагностике внеорганных забрюшинных опухолей: Материалы Международной конференции по ультразвуковой и рентгеновской компьютерной томографии. М.: 1991; 40-43.
18. *Мавричев С.А.* Роль системной электромагнитной высокочастотной гипертермии в лечении неорганных забрюшинных опухолей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск. 2004.
19. *Мороз В.Ю.* Лечение опухолей мягких тканей, расположенных в области магистральных сосудов: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 1979.
20. *Наврзуов С.Н., Юсупбеков А.А., Джураев М.Д.* Хирургическое лечение первичных неорганных забрюшинных опухолей. Российский онкологический журнал. 2006; 2: 38-41.
21. *Переводчикова Н.И.* Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: 2005.
22. *Пецко А.Р.* Ангиография при забрюшинных органических и внеорганных опухолях: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 1981.
23. *Н.Н. Блинова.* TNM: Классификация злокачественных опухолей. 6-е изд. СПб. 2003; 107-117.
24. *Решетов И.В., Махсон А.Н., Дрошинева И.В., Рахманин Ю.А.* Реконструктивные и пластические операции при саркомах мягких тканей конечностей. Практиче-

- ская онкология 2004; 5 (4): 268-275.
25. **Стилиди И.С., Губина Г.И., Неред С.Н.** и др. Непосредственные результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей. Вестник Московского онкологического общества. 2006; 5.
 26. **Столяров В.И.** Неорганные опухоли малого таза. Вопросы онкологии. 1984; 30 (4): 48-51.
 27. **Франк Г.А.** Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. Практическая онкология. 2004; 5 (4): 231-236.
 28. **Цвиркун В.В.** Неорганные забрюшинные образования: диагностика, хирургическое лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 2000.
 29. **Цвиркун В.В., Кармазановский Г.Г., Кокова Н.И.** Дифференциация новообразований забрюшинного пространства, печени и поджелудочной железы современными методами лучевой диагностики. Анналы хирургической гепатологии 1996; 1 (прил. 1): 260-261.
 30. **Цуркан А.М., Столяров В.И., Колосов А.Е.** Первичные и рецидивные неорганные опухоли забрюшинного пространства и малого таза. Кишинев. 1992; 150.
 31. **Черный В.В.** Изучение факторов, влияющих на рецидивирование забрюшинных опухолей // Вестник научных исследований. Киев. 1997.
 32. **Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Черемисов В.В.** Ошибки в диагностике и лечении неорганных забрюшинных опухолей. Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. 3-е изд., испр. и доп. М 2009; 552-560.
 33. **Шалимов С.А., Дрюк Н.Ф., Пушкин В.Г.** и др. Аллопротезирование почечной и нижней полой вен при резекции у больных с опухолями забрюшинного пространства. Клиническая хирургия. 1984; 5: 34-36.
 34. **Юсифов Р.Г.** Клиническое значение МРТ в диагностике забрюшинных неорганных опухолей: Дис. ... канд. мед. наук. М.: 2002.
 35. **Юсупбеков А.А.** Современные аспекты диагностики и лечения неорганных опухолей забрюшинного пространства: Дис. ... канд. мед. наук. Ташкент. 2008.
 36. **Alektiar K.M., Hu K., Anderson L.** et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000; 47: 157-161.
 37. **Bobin J.Y., Al-Lawati T., Granero L.E.** et al. Surgical management of retroperitoneal sarcomas associated with external and intraoperative electron beam radiotherapy. Eur. J. Surg. Oncol. 2003; 29: 676-681.
 38. **Bonvalot S., Rivoire M., Castaing M., Stoeckle E., Le Cesne A., Blay J.Y., Laplanche A.** Primary retroperitoneal sarcomas: A multivariate analysis of surgical factors associated with local control. J. Clin. Oncol. 2009; 27 (1): 31-37.
 39. **Borden E.C., Amato D.A., Edmonson J.H., Ritch P.S.** et al. Randomized comparison of doxorubicin and vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft tissue sarcomas. Cancer. 1990; 66: 862-867.
 40. **Branwell V.H.C., Anderson D., Charette M.L.** Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with local advanced or metastatic soft-tissue sarcomas. The Cochrane Library. 2004; 2.
 41. **Catton C.N., O'Sullivan B., Kotwall C.** et al. Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994; 29: 1005-1010.
 42. **Cheng E.Y., Springfield D.S., Mankin H.J.** Frequent incidence of extrapulmonary sites of initial metastasis in patients with liposarcoma. Cancer. 1995; 75: 1120.
 43. **Dalton R.R., Donohue J.H., Mucha P., van Heerden J.A.** et al. Management of retroperitoneal sarcomas. Surgery. 1989; 106 (4): 725-733.
 44. **Engelken P.D., Ros P.R.** Retroperitoneal MR imaging. Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am. 1997; 5: 165-178.
 45. **Erzen D., Sencar M., Novak J.** Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana. J. Surg. Oncol. 2005; 91 (1): 1-9.
 46. **Estourgie S.H., Nielsen G.P., Ott M.J.** Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome. J Surg Oncol 2002; 80: 89.
 47. **Ferrario T., Karakousis C.P.** Retroperitoneal sarcomas: grade and survival. Arch. Surg. 2003; 138: 248-251.
 48. **Fletcher C., Unni K., Mertons F.** Pathology and Genetics. Tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARS Press. 2002; 19-46.
 49. **Folpe A.L., Lyles R.H., Sprouse J.T., Conrad E.U., Eary J.F.** (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma. Clin. Cancer. Res. 2000; 6 (4): 1279-1287.
 50. **Frustaci S., De Paoli A., Bidoli E.** et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. Oncology 2003; 65 (suppl 2): 80-84.
 51. **Frustaci S., Gherlinzoni F., De Paoli A.** et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. J. Clin. Oncol. 2001; 19 (5): 1238-1247.
 52. **Furugaki K., Yoshida J., Chijiwa K., Naito S.** et al. Inferior vena caval thrombus associated with double neoplasms of the retroperitoneum and kidney: report of a case. Surg. Today. 1996; 26 (8): 658-661, 948-950.
 53. **Gaynor J.J., Tan C.C., Casper E.S.** et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: A study of 423 adults. J. Clin. Oncol. 1992; 10: 1317.
 54. **Gieschen H.L., Spiro I.J., Suit H.D.** et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001; 50: 127-131.
 55. **Gilbeau L., Kantor G., Stoeckle E.** et al. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. Radiother. Oncol. 2002; 65 (3): 137-143.
 56. **Gronchi A., Casali P.G., Fiore M.** et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas. Patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. Cancer. 2004; 100 (11): 2448-2455.
 57. **Hassan I., Park S.Z., Donohue J.H.** et al. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. Ann. Surg. 2004; 239 (2): 244-250.
 58. **Heimbach D., Winter P., Buszello H., Schoeneich G.** Maximal displacement of the ureter by a liposarcoma. Scand. J. Urol. Nephrol. 1995; 29 (4): 517-518.
 59. **Heslin M., Lewis J., Nadler E., Newman E., Woodruff J.** et al. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: Implication for management. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 2832-2839.
 60. **Iagaru A., Chawla S., Menendez L., Conti P.S.** 18F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. Nucl. Med. Commun. 2006; 27: 795-802.
 61. **Francis I.R., Cohan R.H., Varma D.G.K., Sondak V.K.** Retroperitoneal sarcomas. Cancer. Imaging. 2005; 5 (1): 89-94.
 62. **Jaques D., Coit D., Casper E.** et al. Hepatic metastases from soft-tissue sarcoma. Ann. Surg. 1995; 221: 392-397.
 63. **Jemai A., Murray T., Samuels A.** et al. Cancer statistics 2003. CA. Cancer. J. Clin. 2003; 53: 25-26.
 64. **Jones J.J., Catton C.N., O'Sullivan B.** et al. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma. Ann. Surg. Oncol. 2002; 9 (4): 324-325.
 65. **Junginger T., Budach V., Harms D.** et al. Weichteil sarcome der Extremitäten, der Brust und Bauchwand, und des retroperitoneus. Diagnostik und Therapie bei Erwachsenen. Dtsch. Arztebl. 2001; 98 (50): 2641-2646.
 66. **Karakousis C.P., Velez A.F., Gerstenbluth R., Driscoll D.L.** Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. Ann. Surg. Oncol. 1996; 3 (2): 150-158.

67. *Kenneth S.H., Harrison L.B.* Adjuvant radiation therapy of retroperitoneal sarcoma: the role of intraoperative radiotherapy (IORT). *Sarcoma*. 2000; 4: 11-16.
68. *Kilkenny J.W., Bland K.I., Copeland E.M.* Retroperitoneal sarcoma: the University of Florida experience. *J. Am. Coll. Surg* 1996; 182 (4): 329-339.
69. *Kimura S., Iwai M., Fukuda T., Akamatsu T.* et al. Combination chemotherapy for malignant paraganglioma. *Intern. Med.* 1997; 36 (1): 35-39.
70. *Kinsella T.J., Sindelar W.F., Lack E., Glatstein E., Rosenberg S.A.* Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1988; (1): 18-25.
71. *Lawrence W., Neifeld J.P., Terz J.J.* Manual of soft-tissue tumor surgery. *Comprehensive manuals of surgical specialties*. R.H. Egdahl, ed. New York: Springer-Verlag, 1983; 214.
72. *Lewis J.J., Leund D.N.Y., Woodruff J.* et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann. Surg.* 1998; 228-365.
73. *Li S.* Primary retroperitoneal tumors. *Chung Hua Wai Ko Tsai Chih* 1992; 30 (11): 648-650; *Russo P., Kim Y., Ravindran S., Huang W., Brennan M.* Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma. *Ann. Surg. Oncol.* 1997; 4 (5): 421-424.
74. *Lopez M., Vici P., Di Lauro L.* et al. Increasing single epirubicin doses in advanced soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1329-1334.
75. *Manal M., El-Baradi, Ahmad M., Mostafa* et al. Prognostic factors for retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *J. Egypt. Nat. Cancer. Inst.* 2003; 15 (4): 265-274.
76. *Marinello P., Montresor E., Iacono C.* et al. Long-term results of aggressive surgical treatment of primary and recurrent retroperitoneal liposarcomas. *Chir. Ital.* 2001; 53 (2): 149-57.
77. *Maurel J., Fra J., Lopez-Pousa A.* et al. Sequential dose-dense doxorubicin and ifosfamide for advanced soft tissue sarcomas. A phase II trial by the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer.* 2004; 100: 1498-1506.
78. *McGrath P.C.* Retroperitoneal sarcomas. *Semin Surg Oncol* 1994; 10 (5): 364-368; *Song S., Wang P., Liang F.* Operative management of retroperitoneal tumors involving major blood vessels: a report of 20 cases. *Chung. Hua. Wai. Ko. Tsai. Chih.* 1995; 33 (6): 342-344.
79. *Modenhall W.M., Zlotecki R.A., Hochwald S.N.* et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2005; 104: 669-674.
80. *NCCN Practice Guidelines in Oncology* 2002; 1.
81. *Patel S.R., Vadhan-Raj S., Burgess M.A.* et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am. J. Clin. Oncol.* 1998; 21: 317-321.
82. *Pirayesh A., Chee Y., Helliwell T.R.* et al. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27 (5): 491-497; *Wong S., Brennan M.F.* Therapeutic management of intra-abdominal and retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Chirurg.* 2004; 75: 1147-1181.
83. *Rydholm A., Berg N.O., Gullberg B.* et al. Epidemiology of soft tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based study of the inter-relationships between clinical and morphologic variables. *Acta. Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 1984; 92: 363.
84. *Saltzman D.A., Snyder C.L., Ferrell K.L.* et al. Aggressive metastasectomy for pulmonary sarcomatous metastases: a follow-up study. *Am. J. Surg.* 1993; 166: 543-554.
85. *Sawyer M., Bramwell V.* The treatment of distant metastases in soft tissue sarcoma. *Semin. Radiat. Oncol.* 1999; 9: 389-400.
86. *Sindelar W.F., Kinsella T.J., Chen P.W.* et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch. Surg.* 1993; 128: 402-410.
87. *Singer S., Corson J.M., Demetri G.D.* et al. Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann. Surg.* 1995; 221: 185-195.
88. *Spira A.I., Ettinger D.S.* The use of chemotherapy in soft-tissue sarcomas. *Oncologist.* 2002; 7: 348-359; *Worden F.P., Taylor J.M.G., Bierman J.S.* et al. A randomized phase II evaluation of standard dose ifosfamide (IFOS) plus doxorubicin (DOX) versus high dose ifosfamide plus DOX in patients with high-grade soft tissue sarcomas. *Clin. Oncol.* 2003; 22: 3284.
89. *Stephens D.H., Sheedy P.F., Hattery R.R., Williamson B.* Diagnosis and evaluation of retroperitoneal tumors by computed tomography. *Am. J. Roentgen.* 1977; 129: 395-402.
90. *Stoeckle E., Coindre J.M., Bonvalot S.* et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer.* 2001; 92: 359-368.
91. *Tsvircun V.V.* Surgical treatment of patients with non-organic retroperitoneal tumors. *Brit. J. Surg.* 1997; 84: 105.
92. *Ulusan S., Kizilkilic C., Yildirim T., Hurcan C., Bal N., Nursal T.Z.* Radiological findings of primary retroperitoneal synovial sarcoma. *Brit. J. Radiol.* 2005; 78: 166-169.
93. *Van Geel A.N., Pastorino U., Jauch K.W.* et al. Surgical treatment of lung metastases: the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer.* 1996; 77: 675-682.
94. *WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone.* Lyon: IARC Press, 2002.
95. *Windham T.C., Pisters P.* Retroperitoneal sarcomas. *Cancer. Control.* 2005; 12 (1): 36-43.
96. *Yang R.S., Lane J.M., Eilber F.R.* et al. High grade soft tissue sarcoma of the flexor fossa. Size rather than compartmental status determine prognosis. *Cancer.* 1995; 76: 1398.
97. *Zagar T.M., Shenk R.R., Kim J.A.* Radiation therapy in addition to gross total resection of retroperitoneal sarcoma results in prolonged survival: Results from a single institutional study. *J. Oncology.* 2008; 11-16.
98. *Zaima M., Nagamatsu K., Mitsuyoshi A., Murata S., Takeuchi T., Kobayashi A.* A new strategy for management of retroperitoneal tumors with supradiaphragmatic vena caval thrombi. *Urology.* 1997; 49 (6).
99. *Zhan Y.Q., Li G.C., Wan D.S.* Primary retroperitoneal tumor – an analysis of 303 cases. *Chung. Hua. Chung. Liu. Tsai. Chih.* 1994; 16 (5): 379-383.
100. *Zlotecki R.A., Katz T.S., Christopher M., Scott L.D., Steven H.* Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: The University of Florida Experience. *Am. J. Clin. Oncol.* 2005; 28: 310-316.

Адрес для корреспонденции:

Вашакмадзе Л.А.
ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
25284 г. Москва 2-ой Боткинский проезд дом 3,
Тел.: (495) 945-88-40
E-mail: mnioi@mail.ru

Correspondence to:

Vashakmadze, V.V.
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
125284 Moscow 2nd Botkinskiy Proezd, 3,
Тел.: (495) 945-88-40
E-mail: mnioi@mail.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНЕСТЕЗИИ
И АНАЛЬГЕЗИИ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Собченко Л.А., Осипова Н.А., Тепляков В.В.

*Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена. Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия*TOPICAL ISSUES OF ANESTHESIA
AND ANALGESIA IN ONCOLOGICAL
ORTHOAEDIC SURGERY

Sobchenko L.A., Osipova N.A., Teplyakov V.V.

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow, Russia

Обзор посвящен анализу методов анестезии и послеоперационной анальгезии в ортопедической хирургии с акцентом на онкоортопедическую хирургию, характеризующуюся наиболее обширной травмой тканей и нервных структур. Существующие методы системной и регионарной анестезии и анальгезии имеют недостатки и не всегда способны предотвратить развитие сильного послеоперационного болевого синдрома и его хронизацию. Это относится прежде всего к пациентам, которым выполняют расширенные операции с пересечением и травмой нервов, ампутацией конечностей, эндопротезированием крупных суставов. Остается высокой частота фантомного болевого синдрома (50–80%). Развиваются возможные новые подходы в онкоортопедии, основанные на принципах превентивности и мультимодальности.

Ключевые слова: ортопедическая онкохирургия, анестезия, анальгезия.

The review is concerned with analysis of anesthesia and postoperative analgesia methods in orthopaedics emphasizing oncological orthopaedic surgery for which major trauma of tissues and nerves is typical. Current methods of general and regional anesthesia and analgesia have various disadvantages and do not always prevent severe postoperative pain and its chronization. It is prevalent first of all in patients who undergo extended surgery with dissection or injury of nerves, extremity amputations, large joint endoprosthesis. Phantom pain rates remain high (50–80%). Options for approaches based on principles of preventivity and multimodality are developed in oncological orthopaedics.

Key words: oncological orthopaedic surgery, anesthesia, analgesia.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование анестезиолого-реанимационного пособия и хирургической техники, появление новых высокоэффективных химиотерапевтических препаратов, внедрение в практику современных биоинертных имплантов создали предпосылки для бурного развития онкологической ортопедии. Соблюдение онкологических принципов – блочность, футлярность, абластичность, зональность, приводят к возникновению обширных раневых дефектов, требующих реконструктивно-пластических вариантов замещения. При местнораспространенных злокачественных опухолях проксимальных отделов конечностей, таза, верхнего плечевого пояса, вовлекающих в процесс магистральные сосудисто-нервные пучки и большие объемы мягких тканей, возникает необходимость выполнения расширенных операций: межлопаточно-грудная ампутация, межподвздошно-брюшное вычленение. Таким образом, современные онкоортопедические операции сопровождаются обширной травмой тканей и нервных структур. Это приводит к развитию выраженного, трудно купируемого послеоперационного болевого синдрома, имеющего тенденцию к хронизации, нарастанию и часто плохо поддаю-

щегося комплексной терапии с использованием опиоидных и неопиоидных анальгетиков, регионарных блокад [24, 28].

Наиболее тяжелым проявлением является фантомный болевой синдром, частота развития которого составляет по данным разных статистик от 50 до 80% даже у неонкологических больных при обычных (нерасширенных) ампутациях. По данным сравнительных исследований, случаи сильной, трудно купируемой послеоперационной боли в ортопедической хирургии встречаются чаще, чем в абдоминальной, торакальной и плохо поддаются лечению традиционными средствами системной терапии (опиоидные и неопиоидные анальгетики) и регионарной анестезии, требуя поиска особых подходов [37, 32, 36].

Выбор средств и методов анестезии и анальгезии. Для предотвращения таких тяжелых последствий больших сложных онкоортопедических операций, как персистирующий послеоперационный болевой синдром, нейропатическая боль, связанная с травмой периферических нервов, сплетений и нервных стволов, фантомный болевой синдром после ампутаций конечностей, используются и исследуются разнообразные средства и методы.

На современном этапе в различных областях хирургии принят мультимодальный подход к обеспечению анестезиологической защиты пациента путем использования комплекса средств, тормозящих болевую импульсацию на разных уровнях ноцицептивной системы - от периферических рецепторов до центральных структур спинного и головного мозга. При этом исследователи расходятся во взглядах на эффективность и безопасность компонентов и методов системной и регионарной анестезии.

В ортопедической анестезиологии многие исследователи большое значение придают нейроаксиальным и региональным блокадам, отдавая им предпочтение перед общей анестезией [3, 4, 1]. Известные преимущества регионарных блокад (эффективность анестезии и послеоперационной аналгезии с возможностью длительного ее поддержания после операции, снижение потребности в опиоидных анальгетиках, ускорение послеоперационной реабилитации большинства ортопедических пациентов) привели к широкому распространению блокад в этой области хирургии. Однако, на данном этапе, по мере накопления опыта, возникает необходимость более пристального изучения преимуществ и недостатков регионарных блокад, т.к. в большинстве исследований, характеризующих положительные стороны блокад, недооцениваются и не анализируются недостатки и осложнения регионарных, особенно нейроаксиальных блокад, не прослеживаются отдаленные результаты. В настоящее время формируется осторожное отношение к центральным блокадам, сопряженным с риском опасных осложнений разного типа: гемодинамических, неврологических, геморрагических, токсических, а также технических неудач, что подробно отражено в материалах последних международных конгрессов по боли: [16, 17, 5].

Онкологические пациенты ортопедического профиля часто имеют повышенный анестезиологический риск, обусловленный распространенными, рецидивными опухолями, последствиями повторных курсов химиотерапии, обширностью оперативного вмешательства с ожидаемой значительной кровопотерей [12]. В этих условиях безопасность метода анестезии приобретает особое значение. Несмотря на целесообразность блокады сенсорной иннервации, проведение спинальной (СА) или эпидуральной (ЭА) анестезии у ослабленного заболеванием и предшествующим лечением онкоортопедического больного может быть опасно развитием стойкой гипотензии на фоне сопутствующего этим методам анестезии симпатического регионарного блока.

В неонкологической ортопедической хирургии наиболее распространены методы анестезии и послеоперационной аналгезии на основе регионарных блокад. Представляет интерес многофакторный анализ качества анестезиологических пособий и по-

слеоперационного обезболивания, выполненный у 946 больных из 13 медицинских учреждений, перенесших высокую ампутацию нижней конечности по поводу критической ишемии [2]. Регионарные методы анестезии использованы у большинства (71,4%) больных, внутривенная общая анестезия – у 28,6%. Установлена значительная частота глубоких гипотоний, потребовавших введения вазопрессоров, на фоне ЭА (17,9%), СА (10,6%) и в меньшей степени – комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (6,2%). Неэффективность ЭА и переход на общую анестезию отмечен у 17,2% больных, СА – у 5,7%. При общей анестезии у 24,1% больных имела место гипертензия. Констатируется факт недостаточного послеоперационного обезболивания: продленная ЭА использована только у 9,1%, а опиоидные анальгетики только у 77,5% пациентов, тогда как постампутационный болевой синдром отличается высокой интенсивностью, особенно у больных с исходной болью (таких по материалам анализа было 27,2%) т.е. преимущество в поддержании непрерывного обезболивания после окончания анестезии отсутствовала. Автор не приводит анализ осложнений и летальности, но делает вывод о том, что отсутствие достаточного послеоперационного обезболивания, а также применение вазопрессоров для коррекции гипотензии могли явиться причиной острого инфаркта миокарда, гипертонического криза и ишемического инсульта у этих больных. Данное исследование указывает на неблагоприятное состояние анестезии и послеоперационной аналгезии у ортопедических больных в больницах России.

При ортопедических операциях на крупных суставах использовались различные виды регионарного обезболивания [14]. Несмотря на вполне удовлетворительное качество обезболивания, авторы отмечают, что субарахноидальная, эпидуральная и спинально-эпидуральная анестезия оказывает мощное воздействие на гемодинамику, и для предупреждения критических нарушений требуется значительная инфузионная терапия (8-10 мл/кг). Довольно высок процент интраоперационных осложнений – 11%, связанный с техникой выполнения и механизмом действия нейроаксиальной анестезии.

По данным сравнительной оценки трех вариантов нейроаксиальных блокад (эпидуральная, спинальная и унилатеральная спинальная), выполненной у 108 неонкологических пациентов пожилого возраста во время операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [1], сделан вывод о хороших антистрессовых свойствах всех трех видов блокад, однако отмечена значительная частота артериальной гипотензии (особенно при эпидуральной и спинальной анестезии – 25% и 29,7%), потребовавшей применения вазопрессора, что следует рассматривать как фактор риска. Предпочтение отдается унилатеральной спинальной анестезии. Анализ ограничен только

этапом оперативного вмешательства. В работе отсутствуют сведения об исходе операций, о течении послеоперационного периода, послеоперационном обезболивании и его качестве, что не позволяет объективно судить об эффективности и безопасности примененных методов.

При тотальном эндопротезировании коленного сустава, установлена недостаточная эффективность интраоперационной общей анестезии и эпидуральной анестезии, а также послеоперационной системной аналгезии (опиоиды + НПВП). [15] Спинальная анестезия давала лучший эффект, но приводила к значительной гипотензии и брадикардии. Преимущество отдают комбинированной спинально – эпидуральной аналгезии, опыт которой в данном исследовании составил всего 24 наблюдения и недостаточен для окончательного суждения о преимуществах метода, прежде всего – о его безопасности, Осложнения и технические особенности использованных регионарных блокад не анализируются.

В исследовании, выполненном у 186 неонкологических пациентов в 13 госпиталях Италии, Венгрии и Испании, [25] установлено, что продленная (в течение 72 ч после реплантации коленного сустава) эпидуральная инфузия левобупивакаина улучшает качество послеоперационной аналгезии, достоверно снижает потребность в морфине (по данным контролируемой пациентом аналгезии) по сравнению с контрольной группой без эпидуральной анестезии. Тяжелых осложнений не отмечено. У 4,4% пациентов имел место частичный моторный блок в течение 48–71ч. Данные положительные результаты не могут быть распространены на контингент онкологических больных, у которых повышен риск гипотензии и которым выполняют расширенные операции в сочетании с лимфаденэктомией, особенно ампутацию и экзартикуляцию верхней конечности.

В рандомизированном исследовании [23] не установлено уменьшения инцидентов фантомной боли и боли в культе после ампутации в условиях общей анестезии с предварительной регионарной анестезией (блокада поясничного сплетения и седалищного нерва) по сравнению с общей анестезией без блокады. Случаи фантомной боли развивались достоверно чаще у пациентов с преампутиционной ишемической болью.

Проблеме периоперационного обезбоживания у онкоортопедических больных посвящены немногочисленные работы. В экспериментальных исследованиях установлены специфические механизмы боли, связанной с первичным и метастатическим опухолевым поражением костей, без учета которых невозможно найти адекватные средства и способы ее устранения. Опухолевые клетки индуцируют деструкцию костной ткани, нейрохимическую реорганизацию сенсорных нейронов, иннервирующих пораженную опухолью кость,

и нейронов спинного мозга, что приводит к формированию воспалительной и нейропатической боли, требующей поиска специфических аналгетических агентов [33, 34]. При хирургическом лечении не устраненная периоперационная боль может провоцировать последующий переход острой боли в хроническую, что особенно проявляется при вмешательствах, связанных с ампутацией конечности, травмой нервных стволов, сплетений (фантомный болевой синдром, хронический нейропатический болевой синдром) [30].

Достижение полноценной периоперационной аналгезии и предотвращение тяжелых патологических хронических послеоперационных болевых синдромов имеет большое значение для онкоанестезиологии и онкоортопедии и требует для своего решения комплексного патогенетического подхода.

В аспекте профилактического подхода к обеспечению адекватной анестезиологической защиты заслуживает внимания анализ, выполненный у 286 ортопедических неонкологических пациентов двух групп, перенесших ампутации нижних конечностей в условиях общей анестезии (НЛА) или эпидуральной анестезии (ЭА) [3]. Автором установлено, что фантомный болевой синдром (ФБС) проявлялся в обеих группах, но его частота и выраженность были меньше в группе ЭА. В первую неделю после ампутации ФБС имел место в группе НЛА у 58,8%, ЭА у 31,2% пациентов, через 2 месяца у 37,2% и 14,2% соответственно, через 6 месяцев 15,7% и 5,2%. Сделан вывод о тормозящем влиянии ЭА на ноцицептивную импульсацию из зоны операции к центральным структурам спинного мозга, позволяющем в ряде случаев предотвратить их длительную активацию и развитие хронического ФБС.

Вместе с тем, как показало данное исследование, регионарная анестезия также не гарантирует полную блокаду афферентной болевой импульсации и не предотвращает развитие ФБС, как и опиоидные аналгетики, поэтому необходимо совершенствование тактики интра - и послеоперационного обезбоживания при ортопедических операциях, сопряженных с сильным и длительным послеоперационным болевым синдромом. Для этого есть определенные предпосылки, обоснованные в зарубежных и отечественных работах последних лет на других контингентах хирургических больных. В качестве патогенетически целесообразных средств профилактики и лечения боли, связанной с травмой костной и мягких тканей при ортопедических операциях, можно рассматривать следующие агенты:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибирующие синтез периферического медиатора боли - простагландина E₂ (ПГЕ₂) и позволяющие при разных операциях снизить интенсивность послеоперационной боли, уменьшить потребность в опиоидных аналгетиках [20, 9, 6].
- ингибиторы протеаз (апротинин, транексам), обладающие неопиоидным механизмом аналгетиче-

ского действия за счет торможения образования болевых медиаторов кининового ряда, позволяющие повысить анестезиологическую защиту пациента и снизить дозы опиоидных анальгетиков [11, 13].

- антагонист NMDA – рецепторов кетамин в микродозах, в отношении, которого установлена способность повышать эффективность опиоидных анальгетиков и предотвращать посленаркозную гипералгезию, лежащую в основе усиления и хронизации послеоперационного болевого синдрома [8, 31, 19, 18].

- антиконвульсанты последнего поколения (габапентин, прегабалин), подавляющие возбудимость нервных структур за счет высвобождения естественного тормозного медиатора – ГАМК, торможения активности NMDA – рецепторов, ответственных за гипералгезию, и угнетения функции нейрональных каналов Ca⁺⁺, т. е. обладающие комплексным механизмом действия, не свойственным другим опиоидным и неопиоидным анальгетическим средством [22].

Антиконвульсанты представляют специальный интерес для профилактики и лечения нейропатической боли (НПБ) в ортопедической хирургии [35, 29], нередко сопряженной с массивной травмой нервных образований разного масштаба - от периферических нервных окончаний до крупных нервных стволов и сплетений. НПБ характеризуется не только болью, но и разнообразными сенсорными расстройствами: гипер-(гипо)алгезия, аллодиния, т.е. восприятие неболевых раздражителей как болевых, «прострелы» боли и др. Такие расстройства особенно выражены при фантомном болевом синдроме (ФБС), что резко ухудшает качество жизни пациентов, перенесших ампутацию конечности. ФБС представляет серьезную медицинскую и социальную проблему во всем мире [21, 7, 10]. НПБ плохо поддается лечению традиционными анальгетическими средствами, в том числе опиоидными [26, 27].

Таким образом, проблема анестезии и послеоперационной аналгезии при больших онкоортопедических операциях пока не имеет оптимального решения. Продолжаются исследования, по совершенствованию методов общей, регионарной и сочетанной анестезии, направленных на достижение не только адекватной интраоперационной анестезии, но и на предотвращение развития сильного послеоперационного болевого синдрома. Это особенно актуально в отношении нейропатического болевого синдрома и крайней его степени – ФБС. Такие исследования, предусматривающие профилактический мультимодальный подход, проводятся в МНИОИ им. П.А. Герцена и будут предметом отдельной публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Бабаянц А.В., Чурадзе Б.Т., Ширяев М.И., Гельфанд Б.Р.* Сравнительный анализ эффективности и безопас-

ности различных видов нейроаксиальных блокад при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. *Анестезиология реаниматология.* 2008; 3: 17-20.

2. *Кузьмин В.В.* Ретроспективный анализ анестезиологических пособий и послеоперационного обезболевания при высокой ампутации у больных с гангреной нижних конечностей. *Вестник интенсивной терапии* 2006; 6: 41*Кузьмин В.В.* Ретроспективный анализ анестезиологических пособий и послеоперационного обезболевания при высокой ампутации у больных с гангреной нижних конечностей. *Вестник интенсивной терапии.* 2006; 6: 41-44.
3. *Овечкин А.М.* Профилактика послеоперационного болевого синдрома. Патогенетические основы и клиническое применение. Дис.док.мед.наук. М. 2000.
4. *Овечкин А.М.* Спинальная и эпидуральная анестезия в хирургии: клиническое значение и влияние на исход лечения. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2006; 1(0): 16-24.
5. *Овечкин А.М.* Обзор материалов XXVIII ежегодного конгресса ESRA, сент., 2009. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2009; III (4): 5-14.
6. *Овечкин А.М.* Нестероидные противовоспалительные препараты в анестезиологии и хирургии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2009; III (2): 5-14.
7. *Осипова Н.А., Абузарова Г.Р.* Нейропатическая боль в онкологии. Современная фармакотерапия. М.: 2006.
8. *Осипова Н.А.* Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной аналгезии. *Анестезиология и реаниматология.* 1998; 5: 10-16.
9. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Берснев В.А.* Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. *Фарматека.* 2006; 6: 74-78.
10. *Осипова Н.А., Петрова В.В., Абузарова Г.Р., Эделева Н.В., Белов А.В.* Перспективы профилактики послеоперационного нейропатического болевого синдрома у онкологических больных. *Анестезиология реаниматология.* 2005; 5: 30-33.
11. *Осипова Н.А., Свиридов С.В.* Обоснование применения ингибиторов простагландино- и кининогена в комплексе общей анестезии и послеоперационного обезболевания. *Анестезиология и реаниматология.* 1992; 2: 3-9.
12. *Осипова Н.А., Тепляков В.В., Собченко Л.А., Крайник В.М., Петрова В.В., Донскова Ю.С.* Проблемы анестезиологического обеспечения онкологических ортопедических вмешательств. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2009; III (1): 15-24.
13. *Пырегов А.В., Аляутдин Р.Н., Петрова В.В., Пивоварова Г.М., Силюянова Е.В., Гурьянов В.А.* Экспериментальное исследование анальгетической активности фентанила и неопиоидных средств: клонидина, исрадина и ингибиторов протеаз. *Анестезиология и реаниматология.* 2007; 2: 60-63.
14. *Унту Ф.И., Пасько В.Г., Руденко М.И., Близов А.А., Щербаков И.О.* Сравнительный анализ методов анестезии при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2008; II(2): 33-42.
15. *Юдин А.М., Федоров С.В., Веденина И.В.* Сравнительная оценка методов общей и регионарной анестезии при операциях тотального эндопротезирования коленного сустава. *Анестезиология и реаниматология.* 2006; 4: 43-47.
16. 12-Th World Congress on Pain, 2008, Glasgow, Scotland.
17. XXVIII annual ESRA Congress, 2009, Salzburg, Austria.
18. *Charlton J.E.* Treatment of postoperative. Pain 2002-an Up-

- dated Review. Refresher Course Syllabus. JASP Press. Seattle. 2002: 351-356.
19. Chazan S., Stocki D., Bickl J., Kollender Y. et al. Half standard morphine plus subanaesthetic ketamine doses control postoperative pain better than the standard morphine dose alone in orthopedic-oncologic patients. Pain Medicine. 3rd International Forum. Montreal., Canada, Abstract. Book. 2007: 137.
 20. Core Curriculum for Professional Education in Pain. 3rd Edition. Charlton J.E(Ed) Seattle. JASP Press. 2005: 125-139.
 21. Cohen S. Postamputation pain. Pain Practice 2009; 9 (1): 14-15.
 22. Dickenson A.H., Beel L.A. Neurobiological mechanisms of neuropathic pain and its treatment. Pain 2008-an Updated Review. Refresher Course Syllabus. IASP Scientific Program Committee. Eds. Castro-Lopes I., Raja S., Schmelz M. IASP Press. Seattle. 2005: 277-285.
 23. Decamps F., Pelle C., Robin E., Fleyfel M. et al. Phantom pain after amputation: Interest of preoperative regional anesthesia? Europ. J. Anaesth. 2005; 22 (34): 110.
 24. Ekstein M., Marouni N., Weinbroum A. Incidence of postoperative severe pain is higher after orthopedic surgery than after laparotomy; ketamine is effective in relieving such pain. Europ. J. Anaesthesiol. 2008; 25 (44): 208.
 25. Fanelli G., Casati A., Casimiro C., Faluhelyi A., Kerenyi J. 72 h epidural infusion of 0,125% levobupivacane reduces patient-controlled morphine consumption and improves pain after major knee surgery. Europ. J. Anaesthesiol. 2005; 22 (34): 108.
 26. Hansson T., Fields H.L., Hill R.G., Marchettini P. (Eds). Neuropathic Pain: Pathophysiology and treatment. IASP Press. Seattle. 2001: 1-262.
 27. Jensen T.S. Management of neuropathic pain. Pain 2008- an Updated Review. Refresher Course Syllabus. IASP Press. Seattle. 2008: 287-295.
 28. Imani F., Alebouyeh M.R., Mohamad-Taheri F., Taghipour-Anvari Z. Effect of adding jar gabapentin on patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain after orthopedic surgeries. Europ. J. Anaesthesiol. 2008; 25 (44): 208-209.
 29. Imani F., Alebouyeh M.R., Mohamad-Taheri F., Taghipour-Anvari Z. Effect of adding oral gabapentin on patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain after orthopedic surgeries. Pain Practice 2009; 9 (1): 145.
 30. Katz J. Transition of acute pain to chronic pain. Pain. 2nd International Forum on Pain Medicine. Guadalajara, Mexico. May 25-28, 2006: 35.
 31. Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia in human pain models. Pain Practice 2007; 7 (1): 6-7.
 32. Kooijman C.M., Dijkstra P.U., Geertzen J. N. B. et al. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. Pain. 2008; 87: 33-41.
 33. Mantih P.W. Pain mechanisms in bone cancer. Pain. 2nd International Forum on Pain Medicine. Guadalajara. Mexico. May 25-28, 2006: 50.
 34. Melzack R., Wall P. Handbook of pain management. New-York: Churchill Livingstone, 2003.
 35. Sen H., Sizlan A., Yanarates O. et al. The effect of gabapentin on acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy. Europ. J. Anaesth. 2009; 26 (9): 772-776.
 36. Reuben S.S. Persistent postoperative pain: pharmacological treatment strategies in the preoperative setting. Pain 2008-an Updated Review. Refresher Course Syllabus. J. ASP. Press. Seattle. 2008: 159-169.
 37. Wartan S.W., Hamann W., Wedley J.R., Mc. Coll I. Phantom pain and sensation among British veteran amputees. Br. J. Anaesth. 1997; 78; 652-659.

Адрес для корреспонденции:

Собченко Л.А.
 ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
 25284 г. Москва 2-ой Боткинский проезд дом 3,
 Тел.: (495) 945-88-40
 E-mail: mnioi@mail.ru

Correspondence to:

Sobchenko L.A.
 P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
 125284 Moscow 2nd Botkinskiy Proezd, 3,
 Тел.: (495) 945-88-40
 E-mail: mnioi@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Сотников В.Н., Филоненко Е.В., Разживина А.А.,
Агейкина Н.В., Радванская О.А., Соколов А.А.

Российская медицинская академия последипломного
образования, Москва, Россия

CURRENT METHODS OF ENDOSCOPIC TREATMENT FOR EPITHELIAL COLON TUMORS

Sotnikov V.N., Filonenko E.V. Raszhivina A.A, Ageikina N.V., Radvan-
skaya O.A., Sokolov A.A.

Postgraduate Education,
Moscow, Russia

По данным различных литературных источников, частота малигнизации полипов толстой кишки достигает 4–20%. Поэтому проблема выявления и лечения эпителиальных новообразований толстой кишки, как мера профилактики развития колоректального рака, является одной из актуальных в современной хирургии и онкологии. В статье приведен обзор литературы по современным методам эндоскопического лечения данного заболевания с их особенностями и осложнениями, а также освещены спорные вопросы о возможностях и границах применения эндоскопического вмешательства. Изучение данной проблемы способствует совершенствованию уже существующих и поиску новых видов эндоскопического лечения и дает возможность улучшения результатов лечения больных с эпителиальными новообразованиями толстой кишки.

Ключевые слова: полип толстой кишки, малигнизированная аденома, эндоскопическое лечение.

According to various literature data, the frequency of colonic polyp malignization reaches 4–20%. Therefore the problem of detection and treatment of epithelial tumors in the colon as a preventative care for colorectal cancer is one of topical problems in modern surgery and oncology. This article provides an overview of literature on modern methods of endoscopic treatment of this disease, their specifics and complications, besides it highlights the controversial issues concerning the possibilities and limits of endoscopic intervention. Studying this subject helps one to improve current therapy and look for new types of endoscopic treatment; it gives an opportunity to improve clinical outcomes in patients with colonic epithelial tumors.

Key words: colon polyps, malignant adenoma, endoscopic treatment.

В связи с возрастающей распространенностью рака толстой кишки опухолевые процессы данной локализации привлекают пристальное внимание. В настоящее время большинство исследователей признают теорию развития колоректального рака из аденоматозных полипов. Частота их малигнизации, по данным различных авторов, колеблется от 1–4% (одиночные полипы) до 20% (множественные полипы). Ворсинчатые аденомы малигнизируются в среднем в 40% наблюдений [8, 15, 16, 22]. Поэтому проблема раннего выявления эпителиальных новообразований толстой кишки является одной из актуальных в современной медицине, а их удаление – эффективным средством профилактики колоректального рака.

Все больше внимания уделяется внедрению малоинвазивных методов хирургического лечения новообразований толстой кишки. Но до сих пор существуют разногласия о возможностях и границах применения эндоскопических вмешательств, касающиеся, в основном, допустимых размеров полипов, ширины их основания и наличия очагов малигнизации [2, 11, 36, 45]. Дискуссионными

остаются вопросы радикальности эндоскопического лечения малигнизированных полипов толстой кишки и критериях его оценки. Мнения по данной проблеме варьируют от полного отрицания такой возможности [30] до признания радикальности лечения во всех случаях, когда образование удалено в пределах здоровых тканей [2].

В настоящее время используются различные виды и техника выполнения эндоскопических вмешательств при удалении доброкачественных и малигнизированных эпителиальных новообразований толстой кишки [1, 3]:

1. петлевая электрорезекция (методика одномоментной петлевой электроэксцизии; методика фрагментации),
2. методика эндоскопической электрорезекции слизистой оболочки кишки вместе с опухолью (эндоскопическая мукозэктомия),
3. деструкция опухолей (коагуляционным способом, лазером и др.),
4. комбинированные методики.

Для удаления мелких новообразований некоторые авторы применяют методику горячей биопсии

[18], но она не позволяет получить достаточное количество материала для гистологического исследования, удалить всю опухоль в пределах окружающих неизмененных тканей и оценить глубину инвазии в случае малигнизации полипа [7].

Другим редко используемым способом лечения эпителиальных новообразований толстой кишки является деструкция опухоли с помощью высокоэнергетического лазера, при этом морфологическое исследование ограничивается данными предоперационной биопсии [5, 6]. В качестве самостоятельного метода лечения лазерную деструкцию используют при плоских, незначительно выступающих над слизистой оболочкой стелющихся опухолях, а также для удаления небольших (до 1,5–2,0 см) рецидивных образований после предшествующих эндоскопических вмешательств [3].

подавляющее большинство авторов при удалении новообразований толстой кишки используют методику петлевой электроэксцизии [13, 18, 31, 36, 37]. Эндоскопическая электроэксцизия, в отличие от деструкции опухолей, при которой сложно определить гистологическую структуру опухоли, глубину инфильтрации стенки и протяженность поражения, позволяет на морфологическом уровне обеспечить точность диагностики и распространенности в пределах стенки органа. Одномоментное удаление опухоли петлевым способом целесообразно, как правило, при новообразованиях на ножке диаметром до 2,0 см [3, 10, 14]. При выступающем типе малигнизированных новообразований толстой кишки без эндоскопических признаков инвазии в подслизистую основу S. Kudo и другие авторы выполняют эндоскопическую полипэктомию (расширенную петлевую биопсию) с последующей морфологической оценкой всего удаленного новообразования и неизмененных тканей в зоне его отсечения [1, 11, 35]. Если при гистологическом исследовании не выявляется признаков инвазии в более глубокие слои кишечной стенки, петельное удаление всего образования является окончательным способом лечения этих пациентов [11, 18, 29, 46]. По данным ряда авторов, при минимальном расстоянии от границы резекции до нижнего края опухоли в 1 мм [31] и 2 мм и отсутствии метастазов в лимфатических узлах пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет 100% [29, 42, 49]. При морфологических признаках нерадикального удаления вследствие глубокой инвазии, когда злокачественные опухолевые клетки обнаружены по линии среза, больных направляют на хирургическое лечение.

Методику фрагментации, заключающуюся в постепенном, поэтапном, последовательном захвате диатермической петлей и отсечении отдельных фрагментов опухоли до полного удаления, применяют при электрорезекции доброкачественных образований на широком и узком основании диаметром более 2,0 см. Однако при удалении рас-

пластных, особенно стелющихся образований фрагментация имеет серьезные ограничения из-за значительной (до 40%) частоты рецидивов, причиной которых являются резидуальные участки опухолевой ткани [3]. Некоторые авторы перед удалением новообразований толстой кишки на широком основании «по частям» прибегают к предварительному созданию инъекционной «подушки» с применением двухканальных эндоскопов, а при петлевой электроэксцизии полипа на ножке с целью профилактики кровотечения из ножки используют клипирование ножки полипа или наложение лигатуры [13, 23].

Помимо рецидивов после эндоскопического удаления доброкачественных и малигнизированных эпителиальных новообразований толстой кишки, встречающихся в 5,0–35,3% наблюдений [3, 17, 21, 24], наиболее частыми осложнениями являются кровотечение и перфорация. Кровотечения встречаются у 0,5–2,0% больных и чаще бывают ранними из места удаления. Основной причиной данного осложнения является недостаточная коагуляция сосудов, питающих опухоль, отсечение петель при чрезмерно быстром затягивании. Это осложнение возникает в ближайшие часы после операции и сопровождается клиникой кишечного кровотечения [9, 23]. Перфорация отмечается в среднем у 0,6% больных. Она чаще связана с трансмуральными коагуляционными повреждениями стенки кишки в области основания ножки полипа и происходит как непосредственно в момент выполнения манипуляции, так и на 2–3 сутки после ее проведения [19, 43].

Альтернативным способом лечения стала эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR – endoscopic mucosal resection) и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое, разработанная японскими учеными [34]. Данная методика предусматривает удаление доброкачественных и злокачественных эпителиальных новообразований толстой кишки и требует определенных критериев (высокая степень дифференцировки, инвазия в пределах слизистого и подслизистого слоев стенки органа, отсутствие изъязвления) [41]. В доступных публикациях [25, 26, 32, 38] выполнение резекции единым блоком при раннем раке толстой кишки описано только в 40–70%; у остальных опухолей удаляют по частям, что затрудняет достоверную оценку наличия опухолевых клеток в краях резекции. Фрагментарное удаление опухоли не отвечает основным онкологическим принципам. Кроме того, установлено, что фрагментарная резекция злокачественных эпителиальных новообразований может приводить к более высокой частоте местных рецидивов опухоли, составляющих 3,1–15,0% [4, 26, 44, 50]. По данным литературы, такие осложнения EMR, как кровотечение и перфорация, встречаются в 0,4–24,0 и 0,66% соответственно [4, 40].

Часто использование традиционных методов эндоскопического удаления завершается дополнительным воздействием – аргоно-плазменной коагуляцией и радиоволновой деструкцией ложа удаленного новообразования. При лечении малигнизированных эпителиальных новообразований толстой кишки методами петлевой электроэксцизии (одномоментной и по частям) и эндоскопической резекции слизистой оболочки в качестве заключительного этапа оперативного вмешательства некоторые авторы [20] обрабатывали ложе удаленной опухоли аргоно-плазменной коагуляцией с созданием на поверхности основания тонкого струпа. В других публикациях приводятся данные о применении аргоно-плазменной коагуляции для удаления оставшихся фрагментов ткани полипа после предварительного гистологического исследования удаленного препарата [13]. В некоторых клиниках проводят дополнительную лучевую или химиотерапию (с применением 5-фторурацила) пациентам, перенесшим эндоскопическое удаление опухоли [28, 48].

Для решения вопроса о радикальности проведенного лечения удаленное новообразование должно быть извлечено для окончательного гистологического исследования. В последующем регулярность наблюдения способствует раннему выявлению возможных рецидивов. Несомненно, эндоскопический мониторинг должен учитывать особенности конкретного клинического наблюдения, включая локализацию, размер, форму роста и морфологическую структуру удаленной опухоли. После удаления малигнизированных аденом оптимальным является следующий режим динамического эндоскопического наблюдения: всем больным проводят обязательные эндоскопические осмотры после отторжения струпа и завершения эпителизации (соответственно через 2 нед. и через 4–6 нед.), далее через 3, 6, 9, 12 мес., затем 1 раз в 6 мес. (в течение второго года) и далее 1 раз в год ежегодно [3, 12].

Сравнивая ближайшие и отдаленные результаты эндоскопического лечения и хирургических вмешательств при эпителиальных новообразованиях толстой кишки, многие исследователи пришли к выводу, что их эффективность практически одинакова [27, 33, 39, 47], и значительная часть малигнизированных аденом может являться объектом применения эндоскопических методов удаления.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балалыкин А.С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. М: ИМА-пресс. 1996; 152.
2. Веселов В.В., Власов С.Б., Кузнецов А.Н. и др. Результаты эндоскопического лечения ранних форм рака толстой кишки. Клиническая эндоскопия 2005; 2: 6–10.
3. Веселов В.В., Кузьмин А.И. Эндоскопическое удаление крупных аденом толстой кишки. Тезисы Российской онкологической конференции. М.: 2001; 82–84.
4. Десятков Е.Н., Алиев Ф.Ш., Машкин А.М. Возможности метода аргоно-плазменной коагуляции в лечении стелющихся образований прямой кишки. Медицинский альманах. 2010; 3 (12): 146–149.
5. Дуванский В.А. Техника лазерной деструкции доброкачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Тезисы конференции «Внутрипросветная эндоскопическая хирургия». М.: 1998; 222–223.
6. Евстигнеев А.Р. Применение полупроводниковых лазеров и светодиодов в медицине (научно-методический материал). Калуга: ЛАН РФ. 2000; 57.
7. Заикин С.И., Левченко М.М. Новая технология эндоскопической резекции слизистой оболочки при небольших плоских неоплазиях толстой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2010; 2: 22–23.
8. Ивашкин В.Т. Колоректальный рак. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999; 1: 88–95.
9. Корнилов Ю.М. Эндоскопическая хирургия подслизистых образований желудочно-кишечного тракта. Хирургия. 1980; 7: 117–118.
10. Крылов Н.Н., Анисимова О.В. Колоректальный рак: актуальные проблемы. Хирургия. 2005; 1: 67–69.
11. Кузьмин-Крутецкий М.И. Возможности эндоскопии в лечении малигнизированных полипов и поверхностных типов раннего рака желудка и толстой кишки. Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. 2003; 2: 38–40.
12. Кузьмин-Крутецкий М.И. Возможности эндоскопического лечения раннего рака желудка и толстой кишки. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2000; 6: 9–13.
13. Кузьмин-Крутецкий М.И., Дегтерев Д.Б., Щербаков А.М. Возможности эндоскопического лечения раннего рака толстой кишки и желудка. Тезисы 3-го Японско-Российского симпозиума по эндоскопии пищеварительного тракта «Актуальные вопросы эндоскопической диагностики и лечения заболеваний пищеварительного тракта». СПб 2001; 107–108.
14. Левченко М.М. Оперативная эндоскопия при малигнизированных полипах толстой кишки. Тезисы Всесоюз. конф. «Оперативная эндоскопия пищеварительного тракта». М.: 1989; 122–123.
15. Леоненкова Н.В., Гафтон Г.И., Егоренков В.В. и др. Роль трансректального ультразвукового исследования в выборе тактики лечения больных при раке прямой кишки. Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. 2006; 2: 49–51.
16. Нешитов С.П. Лечение ворсинчатых аденом дистальных отделов толстой кишки. Хирургия. 2001; 7: 30–33.
17. Никифоров П.А., Гурьев П.В., Гуленков С.И. Эндоскопическая диагностика и лечение полипов толстой кишки. Тезисы конф. «Внутрипросветная эндоскопическая хирургия». М.: 1998; 24–243.
18. Савельев В.С., Буянов В.М., Корнилов Ю.М., Балалыкин А.С. Полипэктомия из желудка и толстой кишки через фиброскоп. Вестник хирургии. 1975; 2: 26–31.
19. Смагин В.Г. Проблемы эндоскопии в хирургической клинике. Хирургия. 1976; 7: 59–67.
20. Соловьев И.А. Современные возможности эндоскопического лечения ранних форм рака прямой кишки. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2007; 2 (2): 46–49.
21. Стрекаловский В.П. О развитии рака толстой кишки у больных после эндоскопической полипэктомии. В кн.: Проблемы проктологии. М.: 1984; 89–92.
22. Федоров В.Д. О лечебной тактике при полипах толстой кишки. Хирургия. 1988; 1: 82–86.

23. Федоров В.Д. Эндоскопия при заболеваниях прямой и ободочной кишок: Атлас. М: Медицина. 1978; 183 с.
24. Щербаков А.М. Полипэктомия при фиброколоноскопии в лечении раннего рака толстой кишки. Тезисы Междо-сударственного симпозиума «Современное состояние проблемы колоректального рака». СПб.: 1993; 114.
25. Ahmad N.A., Kochman M.L., Long W.B. et al. Efficacy, safety, and clinical outcome of endoscopic mucosal resection: a study of 101 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 55: 390-396.
26. Bergmann U., Beger H.G. Endoscopic mucosal resection for advanced non-polypoid colorectal adenoma and early stage carcinoma. *Surg. Endosc.* 2003; 17: 475-479.
27. Bleday R. Local excision of rectal cancer. *World J. Surgery.* 1997; 21 (7): 706-714.
28. Chakravarty A., Compton C.C., Shellito P.C. et al. Long-term Follow-up of patients with rectal cancer managed by local excision with and without adjuvant irradiation. *Ann Surg.* 1999; 230 (1): 49-54.
29. Christie J.P. Polypectomy or colectomy? Management of 106 consecutively encountered colorectal polyps. *Ann. Surg.* 1988; 54 (2): 93-99.
30. Colacchio T.A. et al. Endoscopic polypectomy: inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma. *Ann. Surg.* 1981; 194: 704-707.
31. Cooper H.S. Surgical Pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am. J. Surg. Pathology.* 1983; 7: 613-623.
32. Ell C., May A., Gossner L. et al. Endoscopic mucosection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2000; 118: 670-677.
33. Heinz A., Morschel M., Junginger T. Rectal carcinoma. Optimizing therapy by local excision. *Zentralbl. Chir.* 1999; 124 (5): 436.
34. Karita M., Tada M., Okita K. The successive strip biopsy partial resection technique for large early gastric and colon cancers. *Gastrointest. Endosc.* 1992; 38: 174-178.
35. Kudo S. Early colorectal cancer. Detection of depressed types of colorectal carcinoma. Tokyo: Igaku-Shoin. 1996; 166.
36. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed type of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25: 455-461.
37. Kyzer S., Begin L.R., Cordon P.H. et al. The care of patients with colorectal polyps that contain invasive adenocarcinoma. *Cancer.* 1992; 70: 2040-2050.
38. Muto T., Kamiya J., Sawada T. et al. Small flat adenoma of the large bowel with special reference to its clinicopathological feature. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 857-861.
39. Pidala M.J., Oliver J.S. Local treatment of rectal cancer. *Am. Fam. Physician.* 1997; 56 (6): 1622.
40. Ponchon T. Endoscopic mucosal resection. *J Clin Gastroenterol.* 2001; 32: 6-10.
41. Rembacken B.J., Gotoda T., Fujii T. et al. Endoscopic mucosal resection. *Endoscopy.* 2001; 33: 709-718.
42. Rex D.K. Surveillance colonoscopy after resection of colorectal polyps and cancer. *ISSN. 1070* 1998; 6 (2): 1-5.
43. Spencer R.J., Coates H.L., Anderson M.J. Colonoscopic polypectomies. *Mayo. Clin. Proc.* 1974; 49: 40-43.
44. Tamura S., Nakajo K., Yokoyama Y. et al. Evaluation of EMR for laterally spreading rectal tumors. *Endoscopy* 2004; 36: 306-312.
45. Tanaka S. et al. Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion. *Oncol. Rep.* 2000; 7 (4): 783-788.
46. Ueno H. et al. Risk Factors for an Adverse Outcome in Early Invasive Colorectal Carcinoma. *Gastroent.* 2004; 127: 385-394.
47. Varma N.G., Rogers S.J., Schrock T.R. et al. Local Excision of rectal carcinoma. *Arch. Surgery.* 1999; 138 (8): 863.
48. Wagman R., Minsky B.D., Cohen A.M. et al. Conservative management of rectal cancer with local excision and post-operative adjuvant therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 44 (4): 841.
49. Williams B. The Rational for Current Practice in the Management of Malignant Colonic. Polyps. *Endoscopy.* 1993; 25 (7): 469-474.
50. Yokata T., Sugihara K., Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for colorectal neoplastic lesions. *Dis. Colon. Rectum.* 1994; 37: 1108-1111.

Адрес для корреспонденции:
Сотников В.Н.
Российская медицинская академия последипломного образования,

Correspondence to:
Sotnikov V.N.
Russian Medical Academy
of Postgraduate Education

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ
МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Закурдяева И.Г., Цыб А.Ф.

*Медицинский радиологический научный центр РАМН,
Обнинск, Россия*TREATMENT FOR PATIENTS
WITH METASTATIC SKIN MELANOMA

Zakurdyeva I.G., Cib A.F.

*Radiological Research Centre of Russian Academy of Medical
Sciences,
Obninsk, Russia*

Обзор литературы посвящен хирургическому и лучевому лечению метастатической меланомы кожи. Проанализированы результаты отечественных и зарубежных исследований, в которых показана эффективность различных методов лечения III-IV стадий заболевания. Обсуждается значимость хирургического и лучевого лечения, применяемых в настоящее время в клинике для паллиативного лечения больных в схемах комбинированной терапии.

Ключевые слова: метастатическая меланома кожи, паллиативное лечение, хирургическое лечение, лучевая терапия.

The literature review is focused on surgical treatment and radiotherapy in patients with metastatic skin melanoma. Investigations in Russia and other countries, showing the efficacy of different treatment methods for stage III-IV, are analyzed. The importance of surgical treatment and radiotherapy used in regimens of combined modality palliative treatment is discussed.

Key words: metastatic skin melanoma, palliative treatment, surgical treatment, radiotherapy.

Меланома кожи – одна из самых злокачественных опухолей человека, поскольку обладает высоким потенциалом к регионарному и отдаленному метастазированию. Составляя только 4% всех опухолей кожи, она является одним из наиболее опасных и трудно поддающихся лечению онкологических заболеваний, на ее долю приходится от 65 до 79% всех летальных исходов [1, 2].

Практически все исследователи отмечают устойчивый рост заболеваемости меланомой кожи. Так, по данным официальной статистики США, в 1930 г. риск заболеть меланомой в течение жизни составлял 1 на 1500, в 1980 г. он уже был равен 1 на 250, а в 2004 г. – 1 на 65 жителей страны [3]. Среднегодовой темп прироста меланомы кожи составляет в России 3,9%, в мире – около 5% и является одним из самых высоких среди злокачественных опухолей [4–6]. Следует отметить, что специалистов тревожит не только сам факт все увеличивающегося числа больных, но и данные о несвоевременном выявлении болезни. В 2/3 случаев меланому кожи диагностируют в распространенных (III–IV) стадиях. Это означает, что эффективные методы локального лечения (хирургический, лучевой) могут быть применены не более чем у трети больных.

По данным отечественных авторов, 25,4% больных при поступлении уже имеют распространенную форму заболевания, что не позволяет надеяться на хорошие результаты [7], 40–60% больных обращаются за помощью со стадиями, когда болезнь приобрела системный характер [8–10]. Несмотря на возросшие возможности современной онкологии, ожидаемые результаты лечения распространенных

форм заболевания остаются неудовлетворительными, более половины больных умирают от прогрессирования заболевания. Медиана продолжительности жизни этой категории больных колеблется от 1 до 9 мес. при 5-летней выживаемости менее 5%. [11, 12]. Как ни странно, для опухоли визуальной локализации главной проблемой остается как можно более ранняя диагностика и, конечно, оптимизация методов лечения.

Закономерным при меланоме является неуклонное прогрессирование болезни вначале путём местного распространения по коже и клетчатке. В последующем у подавляющего большинства больных распространение элементов опухоли происходит по лимфатическим путям в регионарные зоны первого и второго коллекторов метастазирования. В более поздние сроки генерализация процесса происходит путём распространения по кровеносной и лимфатической системам в отдалённые органы и ткани. Поэтому у больных, не имеющих выраженных симптомов диссеминации, оправданы попытки хирургического и лучевого воздействий на зоны регионарного метастазирования. Следует подчеркнуть, что локальные методы лечения могут быть эффективными только при правильном установлении границ распространения процесса, что, к сожалению, клинически осуществить достаточно трудно.

Планирование лечебных мероприятий зависит от ряда факторов и должно быть индивидуальным. В настоящее время существует несколько основных направлений, по которым разрабатываются методы лечения метастатической меланомы кожи. Это хирургическое вмешательство и ком-

бинированные методы с применением пред- и послеоперационной лучевой терапии, адъювантной химиотерапии, в т. ч. регионарной, а также сочетание операции с иммунологическим воздействием. Различия лечебных схем обусловлены не только особенностями клинического проявления генерализации меланом, но и разными подходами к решению тех или иных задач со стороны отдельных исследователей.

Прогноз при метастатической меланоме неблагоприятный. На протяжении многих лет «золотым стандартом» лечения остаётся монотерапия дакарбазином (DTIC), которая эффективна у 7,5–12,1% больных и обеспечивает медиану продолжительности жизни от 6,4 до 7,8 мес., что было показано в недавних крупных клинических исследованиях III фазы [13, 14]. При своевременном выявлении опухоли на ранних этапах ее развития (IA, IB стадии) хирургическое лечение может рассматриваться как адекватный метод для пациентов, среди которых 80–90% переживают 10-летний рубеж [15–18]. Условно-радикальное удаление первичного очага не может гарантировать выздоровление. Оставшиеся в организме клетки опухоли несут угрозу развития рецидива заболевания. Больные с толщиной первичной опухоли более 4 мм (IIB стадия), а также при метастазах в регионарные лимфатические узлы (III стадия) имеют высокий риск прогрессирования заболевания, из них от 50 до 80% погибают в течение 2–3 лет с момента установления диагноза [9, 10, 19–24].

Самые современные инструментальные методы диагностики не позволяют сегодня с достаточной достоверностью оценить минимальную степень поражения опухолевым процессом регионарных лимфатических узлов [25]. По данным различных авторов, частота метастазов, выявленных при гистологическом исследовании клинически интактных лимфатических узлов, достигает 50%.

Анализ данных литературы позволяет сделать заключение о том, что системное лечение метастатической меланомы кожи не теряет своей актуальности и должно быть направлено на торможение роста и элиминацию клеток опухоли из организма [16, 17, 26–29].

Существует несколько фундаментальных принципов для разработки общей стратегии лечения злокачественных опухолей человека, которые значимы и для меланомы кожи [15, 30]: эффективность любого терапевтического режима обратно пропорциональна массе опухоли; клинически скрытые метастазы, как правило, более чувствительны к лекарственному лечению, чем первичная опухоль; моно- или полихимиотерапия с использованием препаратов, активных на начальных этапах опухолевой диссеминации, обладает более высокой эффективностью в отношении остаточных метастазов после хирургического иссечения первичной опухоли; для достижения наилучших результатов

необходимо максимально полное удаление клеток опухоли, каждая из которых может стать источником новых метастазов и привести, таким образом, к смерти больного.

Оценивая современный подход к хирургическому лечению меланомы, обоснованным может быть использование оперативного вмешательства и на поздних этапах заболевания в качестве самостоятельного метода или одного из компонентов комбинированного лечения – циторедуктивной хирургии, направленной на максимальное удаление опухолевой массы и создание оптимальных условий для проведения системного лечения; удаление метастазов, представляющих непосредственную угрозу для жизни больного; получение материала для приготовления индивидуальных противоопухолевых вакцин.

Стандартным методом лечения больных с поражением лимфатических узлов является лимфаденэктомия с удалением единым блоком всех лимфатических узлов I, II и III уровней вместе с окружающими тканями. В паховой области иссекают поверхностные лимфатические узлы, лежащие в пределах бедренного треугольника. Некоторые хирурги в случае обнаружения множественных, подозрительных на наличие метастазов лимфатических узлов в поверхностном отделе паховой области выступают за расширение операции на глубокие подвздошные и запирательные лимфатические узлы [31]. Иссечение регионарных лимфатических узлов проводят на стадиях при TN1–2M0. Если клинически регионарные метастазы выявляют одновременно с первичным очагом, то совмещают его резекцию с лимфаденэктомией [32]. В случае развития метастазов после удаления меланомы лимфаденэктомию проводят вторым этапом [31]. Согласно имеющимся представлениям, регионарная лимфаденэктомия метастазов в лимфатических узлах сдерживает процесс диссеминации и улучшает состояние больного [33]. Поэтому ее рекомендуют в качестве одного из компонентов паллиативной терапии для больных с множественными местными метастазами. По тем же соображениям проводят иссечение изолированных регионарных метастазов, когда это возможно [7].

Главной особенностью отдалённых метастазов меланомы является множественность. Манифестация метастазов обычно происходит в сроки от 6 до 18 мес. после выполненной лимфаденэктомии и определяет собой IV диссеминированную стадию болезни. Это сразу делает опухоль нерезектабельной [1]. Количество вовлечённых в метастатический процесс лимфатических узлов является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз жизни больного. При поражении одного узла 10-летняя выживаемость составляет 30–40%, а четырех узлов – менее 20% [34–38].

Характер метастатической болезни может определять эффективность терапии и выживаемость.

Эти показатели лучше у больных с поражением кожи, мягких тканей и лимфатических узлов по сравнению с больными, у которых имеются метастазы во внутренних органах [14, 39]. Относительно благоприятный прогноз может наблюдаться в случае изолированных кожных и мягкотканых метастазов, а также метастазов в лимфатических узлах. Прогноз при лёгочных метастазах, поражении печени и головного мозга однозначно неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни больных с метастазами в один орган составляет 7 мес., в два – 4 мес., в три и более – всего лишь 2 мес. [1]. Большинство исследователей в отношении больных с единичными метастазами меланомы в легких методом выбора считают хирургический с последующей химиотерапией дакарбазином или иммунотерапией. По данным литературы, 5-летняя выживаемость после удаления метастазов меланомы в легких не превышает 8-12% [40, 41]. В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин, В.Д. Паршин (2009) оперировали 30 больных с метастазами меланомы в легких: общая 1- и 3-летняя выживаемость составила 56,1 и 15% соответственно, ни один больной не прожил 5 лет [42]. После удаления солитарного метастаза 1, 3 и 4 года пережили 60,0, 22,9 и 15,2%, одна из больных наблюдалась 36 мес. после операции без признаков прогрессирования. После удаления множественных метастазов все больные умерли в сроки до 2 лет. Стоит ли проводить хирургическое лечение отдаленных метастазов – вопрос будущего. Публикаций, посвященных этому вопросу, недостаточно. Сегодня результаты не очень убедительны, по данным ESMO (2009), хирургическое удаление висцеральных метастазов может быть проведено в отдельных случаях у больных с хорошим соматическим статусом и изолированным опухолевым поражением.

При метастатическом поражении костей оперативное лечение долгое время не рассматривалось в качестве обоснованного. Многие считали его неоправданно травматичным и сложным у заведомо неизлечимых больных. Считалось также, что оперативное вмешательство будет способствовать генерализации опухолевого процесса. В настоящее время понимание этой проблемы несколько изменилось. Несмотря на слабую доказательную базу по эффективности оперативного лечения, альтернативных методов нет.

В схемах комбинированного лечения метастатической меланомы хирургия занимает значительное место. За более чем полувековой период разногласия по принципиальным подходам к использованию комбинированного метода не только не уменьшились, но и нарастают [43-46]. Определение смыслового содержания термина комбинированное лечение для этой категории больных сформулировано в работе С.Л. Дарьяловой и соавт. Комбинированное лечение – это строго определенное понятие, предполагающее, во-первых,

радикальное вмешательство, во-вторых, лучевую терапию, адекватную поставленным задачам по критериям объема облучаемой мишени, уровня суммарных поглощенных доз, а также соответствующей этим параметрам величине интервала между компонентами комбинированного метода. Но это, по мнению авторов, не означает, что лучевая терапия может сочетаться с паллиативными операциями. В подобном варианте лучевая терапия несет другую смысловую нагрузку и поэтому требует иного методического обеспечения по всем параметрам. Именно в различии методических подходов кроются причины широкого диапазона онкологических результатов комбинированного метода – от достоверного положительных до негативных. Отдаленные результаты лечения зависят не только от характера локального воздействия на первичную опухоль. В значительной мере их определяет наличие субклинических диссеминантов опухоли, распространение которых обуславливает наступающую в дальнейшем генерализацию процесса. Реализация диссеминированных клеток в дочерний опухолевый узел может возникнуть в различные после лечения первичного очага сроки и зависит от сложных взаимоотношений опухоль – носитель опухоли.

Вопрос о радиочувствительности меланом все еще продолжает оставаться в стадии дискуссии. Основанием для разработки комплексной терапии явилось достаточно обоснованное мнение об ошибочности бытующего среди многих онкологов представления о полной резистентности меланом, сложившееся на основании изучения лучевого патоморфоза и вариабельности ответа опухоли на лучевое воздействие. Радиоустойчивость объясняется высокой степенью дифференцировки клеток меланомы, что говорит о высоком потенциале репарации лучевого повреждения. Предполагается также, что радиоустойчивость обуславливает наличие меланина в клетках, тогда как ахромия меланом делает их более радиочувствительными. В настоящее время многие из режимов лучевой терапии демонстрируют минимальный эффект или вообще его отсутствие, поэтому проблема лечения метастатической меланомы нуждается в дополнительных исследованиях. Еще в ранних исследованиях отечественных авторов [47-49] была изучена реакция опухоли на лучевое воздействие. Было установлено, что она обладает различной чувствительностью к ионизирующему излучению. Меланомы эпителиоцелочного строения демонстрируют большую радиочувствительность, о чем свидетельствует большая «выраженность эффекта» от облучения. Прямой зависимости эффекта от величины дозы выявлено не было. Тем не менее, авторы считают, что утверждение о радиорезистентности меланом преувеличено, и лучевая терапия в ряде случаев может вызвать полную девитализацию опухоли.

Взгляды на значение облучения при меланоме далеко не однозначны, а иногда и прямо противоположны. Предоперационная лучевая терапия занимает весьма скромное место в комбинированном лечении меланомы, в первую очередь, из-за общепринятого мнения о её радиорезистентности. Большинство сторонников комбинированного лечения меланомы предпочитают послеоперационную лучевую терапию. Задачи последней сводятся к воздействию на опухолевые клетки, рассеянные в операционной ране, а также на субклинические метастазы в местно-регионарной зоне, которые могут служить источником развития рецидивов [43, 45, 46, 50–53]. По мнению большинства исследователей, предоперационная лучевая терапия показана лишь при меланоме кожи IIIВ стадии, локализующихся на голове и шее, особенно при множественных экстракапсулярных метастазах в лимфатических узлах [50], или когда адекватное хирургическое лечение не может быть выполнено, особенно при локализации меланомы на голове и шее, где риск метастазирования очень высок [54, 55].

История лучевого лечения больных с меланомой кожи, метастазировавшей в регионарные лимфатические узлы, берет начало в 50-х годах прошлого века. Лучевое лечение метастазов с помощью гамма- и рентгенотерапии через решётку дало положительный паллиативный результат [56, 57]. Систематизируя имеющийся опыт, можно лишь сказать, кем, в каких клинических ситуациях, с какой степенью эффективности лучевая терапия была применена при лечении метастатической меланомы кожи. Оценивая опыт отечественных и зарубежных ученых по лучевому лечению метастазов меланомы в различных группах лимфатических узлов, можно сделать вывод о том, что у определенного числа больных она позволяет добиться положительного результата [58–61]. Однако в настоящее время паллиативную лучевую терапию при метастазах меланомы кожи применяют только при поражении головного мозга и локализованном поражении костей [31, 62–66].

Определенный интерес вызывают исследования по применению лучевой терапии в сочетании с гипертермией. В ряде зарубежных исследований показано, что локальная СВЧ-гипертермия значительно усиливает повреждающий эффект ионизирующей радиации как на первичный очаг, так и на метастазы [67–70].

Улучшение качества жизни больных с генерализованной меланомой – еще одно из значимых направлений лучевой терапии, прежде всего, при лечении болевого синдрома. В настоящее время предпринимаются попытки радионуклидной терапии больных с метастазами меланомы кожи в костях самарием-оксабибором (Sm^{153}). Опыт пока невелик (2 больных), но метод может оказаться перспективным. Самарий-оксабибор (Sm^{153}) вводили внутривенно капельно с активностью 1,0 МКи

на 1 кг массы тела однократно. Получено незначительное по интенсивности снижение болей (с 9 до 7 баллов). Однако заболевание прогрессировало, и желаемого эффекта получено не было. Удалось лишь уменьшить болевой синдром и снизить дозы анальгетиков [71].

В последние годы появились публикации о лечении метастазов меланомы сочетанным воздействием лекарственной и лучевой терапии. Сочетание радиации с химиотерапией улучшает локальный контроль. Задержка репопуляции радиочувствительных и гибель гипоксических клеток, являющихся радиорезистентными, значительно увеличивают эффективность химиолучевого лечения, при этом уменьшается метастатический потенциал опухоли [72].

Таким образом, несмотря на высокую социальную значимость, работу большого числа профессиональных исследовательских коллективов, найти реальный путь в решении этой проблемы пока не удается. Опробовано большое число лекарственных препаратов. Однако при рандомизированных исследованиях с последующим мета-анализом не было получено ни полной регрессии метастазов, ни стойкого излечения. Данные о значении лучевой терапии при лечении метастатической меланомы кожи в отечественной и зарубежной литературе весьма ограничены и разрозненны, возможности ее плохо изучены, доказательная база практически отсутствует. Поэтому при лечении метастатической меланомы кожи многие исследователи решение проблемы ищут в разработке комбинированных методов, сочетающих хирургический, лекарственный, а в ряде случаев – и лучевой методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демидов Л.В. Хирургическая «погоня» за метастазами меланомы. Материалы V Российской онкологической конф. М.: 2001; 112–113.
2. Носов Д.А. Лекарственное лечение диссеминированной меланомы. Практическая онкология. 2001; 4 (8): 50–55.
3. 68-th Annual Meeting of American Academy of Dermatology. Miami Beach, March 5–9, 2010.
4. Vaccard M. Des tumeurs a depister tot. Tempo. med. 1993; 501: 29–31.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2010; 256.
6. Аксель Е.М. Состояние онкологической помощи населению в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2009; 20 (прил. 1): 8–155.
7. Анищенко И.С., Важенин А.В., Ахметов И.Р. Проблемы диагностики меланомы кожи на догоспитальном этапе. Материалы Российской конф. «Достижения и современные возможности лучевой терапии в плане комбинированного и комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями». Екатеринбург. 2003; 13–14.
8. Курдина М.И., Тымчишина М.В. Выявление злокачественных опухолей кожи при диспансеризации. I Съезд

- онкологов стран СНГ: Сборник научных трудов. Часть II. М 1996; 407.
9. *Rivers J.K.* Melanoma. *Lancet*. 1996; 347: 803-807.
 10. *Buzaid A.C., Ross M.I., Balch C.M.* et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous Melanoma and proposal of a new staging system. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 1039-1051.
 11. *Константинова М.М., Гершианович М.Л., Акимов М.А., Носов Д.А., Богданова Н.В.* Открытая многоцентровая программа по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии мустофораном, цисплатином, тамоксифеном пациентов с диссеминированной злокачественной меланомой. *Современная онкология*. 2005; 7 (3): 155-162.
 12. *Anderson C.M., Buzaid A.C., Legha S.S.* Systemic treatments for advanced cutaneous melanoma. *Oncology*. 1995; 9: 1149-1158.
 13. *Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N.* et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 158-166.
 14. *Bedikian A.Y., Millward M., Pehamberger H.* et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: The Oblimersen Melanoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4738-4745.
 15. *Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю.* Адъювантное лечение больных меланомой кожи. *Практическая онкология* 2001; 4 (8): 42-46.
 16. *Balch C.M., Soong S.J., Shaw H.M.* et al. An analysis of prognostic factors in 8.500 patients with cutaneous melanoma. C.M. Balch, A.N. Houghton, G.W. Milton et al., eds. *Cutaneous Melanoma*, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992; 165.
 17. *McCarthy W.H., Shaw H.M., Thompson J.F.* et al. Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow-up study. *Surg. Gyn. Obst.* 1988; 166: 497-502.
 18. *Rogers G.S., Kopf A.W., Rigel D.S.* et al. Hazard rate analysis in stage I malignant melanoma. *Arch. Dermatol.* 1986; 122: 999-1002.
 19. *Balch C.M.* Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Semin. Surg. Oncol.* 1992; 8: 400-414.
 20. *Cutaneous Melanoma*, 2nd ed. Balch C.M., Houghton A.N., Milton G.W. et al, eds. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992.
 21. *Balch C.M., Smalley R.V., Bartolucci A.A.* et al. A randomized prospective trial of adjuvant CPArvum immunotherapy in 260 patients with clinically localized melanoma (stage I): prognostic factors analysis and preliminary results of immunotherapy. *Cancer*. 1982; 49: 1079-1084.
 22. *Balch C.M., Soong S.J., Murad T.M.* et al. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann. Surg.* 1981; 193: 377-388.
 23. *Clark W.H.Jr., Elder D.E., Guerry D.* et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J. Nat. Cancer. Inst.* 1989; 81: 1893-1904.
 24. *Coit D., Rogatko A., Brennan M.F.* Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. A multivariate analysis. *Ann. Surg.* 1991; 214: 627-636.
 25. *Чекалова М.А., Аллахвердян Г.С., Демидов Л.В.* Доклиническая диагностика метастазов меланомы кожи в регионарные лимфатические узлы. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2003; 4: 28-34.
 26. *Aapro M.S.* Advances in systemic treatment of malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 204-211.
 27. *Buttner P., Garbe C., Bertz J.* et al. Primary cutaneous melanoma: optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer*. 1995; 75: 2499-2506.
 28. *Karakousis C.P., Emrich L.J.* Adjuvant treatment of malignant melanoma with DTIC + Estracyt or BCG. *J. Surg. Oncol.* 1987; 36: 235.
 29. *Kirkwood J.M.* Systemic therapy of melanoma. *Current Opinion Oncol* 1994; 6: 204-211.
 30. *Balch C.M., Reintgen D.S., Kirkwood J.M.* et al. Cutaneous melanoma. V.T. Jr. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg, eds. *Principles & Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven. 1997; 1947-1994.
 31. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М: Медицина, 2009; 287.
 32. *Singletary S.E., Shallenberger R., Guinee V.F., McBride C.M.* Melanoma with metastasis to regional axillary or inguinal lymph nodes: prognostic factors and results of surgical treatment in 714 patients. *South. Med. J.* 1988; 81: 5-9.
 33. *Karakousis C.P., Goumas W., Rao U., Driscoll D.L.* Axillary node dissection in malignant melanoma. *Am. J. Surg.* 1991; 162 (3): 202-207.
 34. *Вагнер Р.И., Анисимов В.В.* Показания к профилактической подмышечной лимфаденэктомии при меланоме кожи верхней конечности. *Вестник хирургии*. 1987; 5: 46-50.
 35. *Вагнер Р.И., Анисимов В.В.* Ранняя диагностика первичной меланомы кожи. *Советская медицина*. 1987; 5: 77-81.
 36. *Blum A., Schlagenhauff B., Stroebel W.* et al. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients. *Cancer*. 2000; 88 (11): 2534-2539.
 37. *Rossi C.R., Scagnet B., Vecchiato A.* et al. Sentinel node biopsy and ultrasound scanning in cutaneous melanoma: clinical and technical considerations. *Eur. J. Cancer*. 2000; 36: 895-900.
 38. *Voit C., Mayer T., Kron M.* et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer*. 2001; 91 (12): 2409-2416.
 39. *Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J.* et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3635-3648.
 40. *Leo F., Cagini L., Rocmans P.* et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br. J. Cancer*. 2000; 83: 5: 569-472.
 41. *Morone G., Meriggi F., Forni E.* The surgery of lung metastases of melanoma. *Ann. Ital. Chir.* 1998; 69 (4): 461-464.
 42. *Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Паршин В.Д.* Метастатические опухоли легких. М: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 114-115.
 43. *Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Черниченко А.В.* Лучевая терапия в комбинированном лечении злокачественных опухолей. Материалы Российской конф. «Достижения и современные возможности лучевой терапии в плане комбинированного и комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями». Екатеринбург. 2003; 33-34.
 44. *Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В.* Наш взгляд на комбинированное лечение злокачественных опухолей. *Российский онкологический журнал* 1998; 3: 76-79.
 45. *Дарьялова С.Л., Чиссов В.И.* Диагностика и лечение злокачественных опухолей. М.: Медицина. 1993; 12-13.
 46. *Избранные лекции по клинической онкологии.* Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: 2000; 128-141, 696-708.

47. Нивинская М.М. Клиника и лечение меланом. М.: Медицина. 1970; 183.
48. Нивинская М.М., Паришкова С.М. Радиочувствительность злокачественных меланом. Медицинская радиология. 1966; 2: 20-26.
49. Нивинская М.М., Паришкова С.М. Еще раз о радиочувствительности меланомы. Опухоли опорно-двигательного аппарата. Выпуск 4. М.: 1973; 182-186.
50. Барчук А.С. Хирургическое лечение меланом. Практическая онкология. 2001; 4 (8): 30-36.
51. Вагнер Р.И., Анисимов В.В. Влияние объема иссечения меланомы кожи на частоту местных рецидивов. Вестник хирургии. 1984; 6: 44-48.
52. Левит М.Л., Золотков А.Г., Спицин А.Ф. и др. Комплексное лечение больных меланомой кожи с предоперационным облучением крупными фракциями. Рентгенодиагностика XXI века. Проблемы и надежды... Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов. Челябинск-Москва 2001; 35.
53. Кудрявцева Г.Т. Комплексное лечение злокачественных меланом кожи. Российский онкологический журнал 1996; 2: 43-45.
54. Seegenschmiedt M.H., Keilholz L., Pieritz A., Altendorf-Hofmann A., Urban A., Schell H., Hohenberger W., Sauer R. Locally recurrent and metastatic malignant melanoma. Long-term results and prognostic factors after percutaneous radiotherapy. Strahlenther Onkol. 1999; 175 (9): 450-457.
55. Storper I.S., Lee S.P., Abemayor E., Juillard G. The role of radiation therapy in the treatment of head and neck cutaneous melanoma. Am. J. Otolaryngol. 1993; 14 (6): 426-431.
56. Лариоценко Т.Г. Злокачественные меланомы кожи (обзор). Онкология. 1975; 7: 82-137.
57. Лариоценко Т.Г., Паплиян Н.П., Гольберт З.В. Лучевой компонент комбинированного метода лечения злокачественных меланом кожи. М.: 1972; 68-71.
58. Ганина К.П., Налескина Л.А. Злокачественная меланома и предшествующие изменения кожи. Киев: Наукова Думка. 1991; 166.
59. Гольберт З.В., Лариоценко Т.Г., Паплиян Н.П. Морфологические данные о радиочувствительности метастазов меланомы. Вопросы онкологии. 1969; 15: 11-17.
60. Гольберт З.В., Романова О.А., Червоная Л.В. О спонтанной регрессии злокачественных меланом. Архив патологии. 1977; 6: 36-42.
61. Widel M., Dobrut M., Meaka B., Lubeska B., Pluciennik A. The radiosensitivity of human malignant melanomas evaluated by cytorkinesis-blok micronucleus assay. Neoplasma. 1997; 44: 109-116.
62. Ганина К.П., Налескина Л.А., Полищук Л.З., Хвыля О.А. Морфологическая диагностика пигментных новообразований кожи человека: Методические рекомендации. Киев 1978.
63. Ritchie A.C. Boyd's Textbook of Pathology. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990; 2037.
64. Dummer R. et al. ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2009; 20 (4): 129-131.
65. McWilliams R.R. et al. Melanoma-induced brain metastases. Expert. Rev. Anticancer. Ther. 2008; 8: 743-755.
66. Tarhini A.A., Agarwala S.S. Management of brain metastases in patients with melanoma. Curr. Opin. Oncol. 2004; 16: 161-166.
67. Overgaard J. The future of hyperthermic oncology. Hyperthermic oncol. 1993; 2: 87-92.
68. Overgaard J., Gonzalez D., Hulshof M.C. et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. Int. J. Hyperthermia. 1996; 12: 3-20.
69. Jenrette J.M. Malignant melanoma: the role of radiation therapy revisited. Semin. Onco. 1996; 23 (6): 759-762.
70. Geara F.B., Ang K.K. Radiation therapy for malignant melanoma. Surg. Clin. North. Am. 1996; 76 (6): 1383-1398.
71. Крылов В.В. Радионуклидная терапия самарием оксидом, Sm¹⁵³ при метастатических поражениях костей: Дис... д-ра мед. наук. Обнинск. 2007; 285.
72. Канаев С.В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей. Практическая онкология. 2008; 9: 1-8.

Адрес для корреспонденции:

Закурдяева И.Г.
 249036, Калужская обл., г. Обнинск,
 Королева, 4 МРНЦ РАМН.
 Отделение локальной и общей гипертермии.
 Тел.: (48439) 9-30-62, (48439) 9-30-77,
 моб. 905-760-84-44
 факс (48439) 9-32-94.
 E-mail: zakur60@mail.ru, mrrc @ mrrc.obninsk.ru

Correspondence to:

Zakurdyayeva I.G.
 249036 Kalugskaya region, Obninsk,
 Korolev st., 4, Medical Radiological Research Centre
 of RAMS, department of local and general hyperthermia.
 Tel.: (48439) 9-30-62, (48439) 9-30-77,
 mob. 905-760-84-44
 fax (48439) 9-32-94.
 E-mail: zakur60@mail.ru, mrrc @ mrrc.obninsk.ru

Настоящие правила разработаны в соответствии с «**Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы**», которые разработаны Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Статья сопровождается официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции.

Рукопись представляется в редакцию на бумажном носителе в 2 экземплярах. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа и подписана всеми авторами. Электронная версия статьи прилагаемая на дисковом носителе или направленная по E-mail, набирается в текстовом редакторе (тип файла формата MS Word 97/2003/XP/2007) через 2 интервала, не более 30 строк на странице. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Изложение материала должно быть лаконичным и не превышать 10 страниц машинописного текста.

Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: Титульная страница, Реферат, Вступление, Материалы и методы, Результаты исследования, Обсуждение, Литература согласно общепринятым международным правилам. Каждый раздел начинается с новой страницы.

На титульной странице пишут заголовок статьи, фамилии и инициалы авторов, указывают полное название учреждения, из которого вышла работа, а также название отделения, кафедры или лаборатории, затем город и страна.

Далее обязательно должны быть указаны полный адрес с почтовым индексом для корреспонденции, а также номер телефона, факса, электронная почта.

Нумерация источников литературы определяется порядком их цитирования в тексте. В список литературы не включают неопубликованные работы. Не допускаются ссылки на диссертации, тезисы, сборники конференций и авторефераты диссертаций. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы и в тексте статьи даются в строгом соответствии с приставленным списком литературы в квадратных скобках. При этом следует придерживаться сквозной нумерации.

Названия журналов приводятся в соответствии с сокращениями, принятыми в Index Medicus. В качестве примеров: Формат для журнальных статей:

Козлов В.Л., Акчурин Р.С., Лепилин М.Г. Диагностика дисфункций электрокардиостимулятора. Кардиология 1997; 37 (8): 44-48.

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996; 124: 980-983.

Формат для книг, монографий:

Дубровский В.И. Лечебный массаж. М: Медицина 1995; 208 с.

Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. J.H. Laragh, B.M. Brenner, eds. New York: Raven Press, 1995; 465 p.

Иллюстрации и подписи. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) в 2-х экземплярах должны быть контрастными, рисунки – четкими. На оборотной стороне каждого рисунка ставится его номер, фамилия первого автора статьи и название статьи.

Подписи к рисункам приводятся на отдельном листе (2 экземпляра) с указанием названия статьи и фамилии автора. На микрофотографиях необходимо указать метод окраски, увеличение.

Таблицы и рисунки должны дополнять, а не дублировать текст. Таблицы нумеруются в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название. Используемые в таблице сокращения подлежат расшифровке в конце таблицы.

Нумерация страниц начинается с титульной.

К статье прилагается структурированная аннотация (реферат)* – краткое точное изложение содержания статьи, включающее основные фактические сведения и выводы, без дополнительной интерпретации или критических замечаний автора статьи. Текст аннотации не должен содержать информацию, которой нет в статье. Она должна отличаться лаконичностью, убедительностью формулировок, отсутствием второстепенной информации. Включение в аннотацию схем, таблиц, графиков и рисунков не допускается. Текст аннотации должен начинаться фразой, в которой сформулирована главная тема статьи. Сведения, содержащиеся в названии статьи, не должны повторяться в тексте аннотации. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). В тексте аннотации следует применять стандартизованную терминологию. Сокращения и аббревиатуры в тексте аннотации не допускаются. Не следует употреблять малораспространённые термины. В тексте аннотации используются значимые слова из текста статьи для обеспечения автоматизированного поиска. **Аннотация включает следующие аспекты содержания статьи:**

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методология проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы;
- ключевые слова.

С авторов, аспирантов и соискателей плата за публикацию статей не взимается.

Редколлегия оставляет за собой право рецензирования и редактирования статей.

* – **Обращаем внимание авторов, структурированные аннотации (рефераты) и ключевые слова, публикуются в переводе на английский язык и распространяются в российских и международных информационных базах.**

Статьи направлять по адресу:

Издательство ООО «ОНКОХИРУРГИЯ ИНФО»

Редакция журнала

115208, Москва, Восточная ул., д. 10, оф. 16

Тел.: (495) 663-15-77 Факс: (495) 221-11-73

www.oncosurgery@mail.ru

Генеральный директор Боев А.С.

Заведующая редакцией Кулиш С.Л.

Dear Readers!

Due to readership expansion beyond Russian Federation new requirements for submission to the journal "ONCOSURGERY" have been enacted since 2011.

Requirements for submissions to the Journal are in accordance with the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals» elaborated by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)

The manuscript is accompanied by official recommendation of the institution where the study was performed.

The data presented in the manuscript are to be original. Manuscripts published in or sent for publication to any other publisher house earlier are not admitted for publication in the Journal.

The manuscript should be submitted in electronic view (CD-version or by e-mail) with typed version in 2 copies. The manuscript should be typed on every other page and signed by all manuscript's authors. The electronic version of manuscript should be typed in text editor (MS Word 97/2000/XP/2007) in double-space, no more than 30 lines in each page. Margins' sizes are to be: top and bottom – 20 mm, left – 30 mm, right – 20 mm.

Manuscripts are to be laconic, not exceeding 10 typewritten pages.

An original manuscript should contain the following components: Title page, Abstract, Annotation, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References according with the common international requirements. Each component should be written on a new page.

Title page should contain the manuscript title, names and initials of the authors, full name of the institution where the manuscript was released, the title of department, chair or laboratory, city and country.

Then complete address with postcode, telephone and fax numbers, e-mail address for correspondence should be written.

References should be listed consecutively as they are cited in the text. References to articles in press must not be listed. References to theses, abstracts, conferences' materials, synopsis of thesis are not admitted. Bibliographic references should be numbered and are given in strict accordance with the article's list of references in square brackets. Moreover, through numbering beginning from number 1 should be kept.

Abbreviate journal names are given in accordance with the Index Medicus. Examples for journal articles:

Козлов В.Л., Ачкурин Р.С., Лепилин М.Г. Диагностика дисфункций электрокардиостимулятора. Кардиология 1997; 37 (8): 44-48.

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996; 124: 980-983.

Format for books, monographies:

Дубровский В.И. Лечебный массаж. М: Медицина 1995; 208 с.

Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. J.H. Laragh, B.M. Brenner, eds. New York: Raven Press, 1995; 465 p.

Illustrations and figure legends. Illustrations (photos, pictures, graphs, diagrams) in 2 copies should be contrast, pictures – clear. Reverse side of each picture is to be numbered, should contain the name of the first author and the manuscript's title.

Figure legends should be on the separated blank (2 copies) containing the manuscript's title and the name of the first author. The microphotograph's legend should contain data for staining type and magnification.

Tables and figures should supplement, not duplicate, the text. The tables should be numbered according to their order of citation in the text. Each table should be provided with brief caption. Abbreviations used in the table should be explained in a footnote.

Manuscript page numbering should be started from the title page.

For foreign readers structured abstract (volume - 1 page A4, 1,5 spacing) should be attached to the manuscript. The abstract is an accurate synopsis of the article, containing main data and conclusions, without additional interpretation or critical comments of the author. The abstract should not contain the data which are not represented in the manuscript. The abstract are to be laconic, with strength arguments and should not contain minor data. Diagrams, tables, graphs and pictures re not admitted in the abstract. In the beginning of the abstract the topic issue of the manuscript should be outlined. The abstract should not repeat the data from the title of the manuscript. Needless sentences should be avoided (for example, "the author consider that..."). Standardized terminology should be used. Abbreviations are not admitted in the abstract. Rare terms should not be used. To provide computer search the abstract should contain relevant words from the manuscript's text. The abstract should contain following aspects of the manuscript matter:

- The subject, title and objectives of the study;
- Methods and techniques;
- Results;
- The application of results;
- Conclusions;
- Keywords.

English translation of the abstract is performed by Editorial staff.

Publications for post-graduated students and candidates are free of charge.

Editors reserve the right to manuscript's review and editing.

** – We pay attention of the authors, the structured summaries (abstracts), are published in translation into English and extend in Russian and international information bases.*

Articles sent to:

Publishing LLC «ONCOLOGY INFO»
115208, Moscow, East street, д. 10, оф. 16
Ph.: (495 663-15-77 Fax: (495 221-11-73
www.infomp.ru
General director – Boev AS
Supervisor edited – Kulish SL