

ISSN 2077-4330

ОНКОХИРУРГИЯ ONCOSURGERY

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Тематический выпуск

HEAD & NECK TUMORS

Thematic issue



Издательство
«Онкохирургия Инфо»

Том 3 3' 2011

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Предлагаем Вашему вниманию новый номер журнала. Этот выпуск посвящен проблеме опухолей головы и шеи. Его выход совпал с проведением IV Международного конгресса «Опухоли головы и шеи» Байкал 2011, проходящего в г. Иркутске 2-4 сентября 2011 г.

Содержание номера составляют оригинальные статьи, лекции, а также материалы, обобщающие опыт работы в области лечения опухолей головы и шеи. Открывает номер статья выдающегося ученого, члена редакционной коллегии нашего журнала профессора Джатина Ша (США). Приглашаем читателей ознакомиться с этим программным, носящим обобщающий характер сообщением, а также другими не менее интересными научными работами, представленными в этом номере.

Это уже второй выпуск, посвященный определенной тематике, так как мы считаем, что подобный подход позволяет сконцентрировать внимание читателей на актуальных проблемах и приоритетных направлениях. Гибкая политика издательства позволяет приурочить специальные выпуски к определенным тематическим мероприятиям, в связи с этим мы ждем от Вас предложений по тематическим номерам 2012 г. Следите за анонсами в журнале и на сайте www.oncology.ru

**Приближается осень, не забудьте о подписке на следующий год,
поставьте в своих ежедневниках .
До новых встреч.**

С уважением,
Редколлегия журнала «Онкохирургия»

Открыта подписка на журнал в агентствах печати:

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) 663-15-66 8-915-356-03-07 Факс: (495) 221-11-73

E-mail: oncology@mail.ru

www.oncology.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зам. главного редактора

Генеральный директор

Зав. редакцией

Главный научный редактор

Научные редакторы

Литературный редактор

Переводчик

Компьютерный набор

Компьютерная верстка

Формат 60х90/8 – Бумага мелованная. Печать офсетная Усл.печ.л. 7. Тираж 1000. Заказ № 3689

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

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

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

Боев А.С.

Кулиш С.Л.

Трахтенберг А.Х.

Домрачев С.А.

Решетов Д.Н.

Marek K. Dobke, США

Полесский В.А.

Урлова А.Н.

Болсунова Д.Б.

Любимый А.В.

© 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» Минздравсоцразвития России
- 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
В.А. Кубышкин Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

М.Д. Алиев Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Ю.Ю. Андреева доктор 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
Д.Н. Решетов доктор медицинских наук
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. Чойнзонов 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. Вишневыский 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. Залутский Белоруссия
Ya. Zhashkevich Польша

FOUNDERS:

- Oncologists Association of Russia
- P.A. Herzen Moscow cancer Research Institute
- Fund of Rehabilitation Palliative Medicine
- Association of Therapeutic 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
V.A. Kubyskhin 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 doctor of medical sciences,
B.A. Berdov doctor of medical sciences, professor
A.V. Butenko doctor of medical sciences, professor
L.Z. Velshe 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
D.N. Reshetov doctor of medical sciences
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 United Kingdom
M. Auersperg Slovenia
Marek K. Dobke, USA
G. dosSantos Portugal
N.O. Higgins Ireland
I. Kott Israel
M. Moraes Brazil
D.L. Morton USA
V. Parisi Italy
J. Pfeifer Austria
R. Pollok USA
M. Ramli Indonesia
F. Rochard France
J. Shah, USA
H. Shukla India
K.V. Smitten Finland
M.G. Smola Austria
W. Temple Canada
G.V. Bondar Ukraine
I.V. Zalutsky Belarus
Ya. Zhashkevich Poland



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЛЕКЦИЯ

Изменение специализации хирургов в области опухолей головы и шеи.

(Вступительная речь основателя на IV Всемирном Конгрессе Международной Федерации Общества опухолей головы и шеи в Сеуле, Корея, 17 июня 2010.)

Джатиш Ша 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Новые материалы для реконструктивной черепно-челюстно-лицевой хирургии и онкологии.

Решетов И.В., Штанский Д.В., Левашов Е.А., Филушин М.М., Васильев В.Н., Сухарев С.С. 12

Рак щитовидной железы у детей и подростков, проживающих в регионах, подверженных радиоактивному загрязнению.

Романчишен А.Ф., Гостимский А.В., Привалов В.А., Демидчик Ю.Е. 22

Рост и развитие опухолевых лимфатических капилляров при папиллярном раке щитовидной железы.

Спринджук М.В., Кончиц А.П. 29

Лекарственная профилактика послеоперационных осложнений у больных опухолями головы и шеи.

Чиссов В.И., Решетов И.В., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Грачева Н.И., Филушин М.М. 34

Тактика лечения папиллярного рака щитовидной железы с регионарным распространением в паратрахеальные лимфатические узлы.

Хвостовой В.В., Сычев М.Д., Киселев И.Л., Романищев В.Е., Минаков А.А. 42

Сторожевые лимфатические узлы при раке щитовидной железы.

Вельшер Л.З., Праздников Э.Н., Решетов Д.Н., Асиновский И.Г. 47

Результаты комплексного лечения больных местнораспространенным раком органов полости рта.

М. Г. Джумаев, А. Я. Бяшимов 52

Сравнительный анализ хирургических доступов к опухолям основания черепа.

Чеботарев С.Я., Гуляев Д.А., Петришин В.Л., Горбань В.В. 56

Соноэластография в комплексе дооперационной диагностики рака щитовидной железы.

Шевченко С.П., Долгова Е.М., Карпинская Е.В., Шевела А.И., Махотин А.А. 61

ОПЫТ РАБОТЫ

Первично-злокачественная гигантоклеточная опухоль гортани с остеосаркоматозным компонентом.

Васильев Н.В., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Самцов Е.Н., Савенкова О.В., Кульбакин Д.Е. 65

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Эпидемиология онкологических заболеваний в России.

Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П., Харченко Н.В. 70

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Необычное развитие осложнения после расширенной комбинированной операции по поводу рака щитовидной железы.

Вельшер Л.З., Дудицкая Т.К., Решетов Д.Н., Матвеева С.П., Асиновский И.Г., Смагина Л.Н., Уклонский А.Н. 76

Метастаз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы в головном мозге.

Ротин Д.Л., Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Шишкина Л.В., Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Никулина Л.А. 78

ИЗ ИСТОРИИ ВОПРОСА

История изучения топографии возвратных гортанных нервов.

Романчишен А., Микиртичан Г.Л., Вабалайте К.В. 82

РАДИОХИРУРГИЯ

Протонная и адронная терапии в лечении онкологических заболеваний.

Рыжикова О.А. 89

LECTION

The Changing Nature of the Specialty of Head and Neck Surgery

(Founder's Address delivered at the 4th World Congress of the International Federation of Head and Neck Oncologic Societies in Seoul, Korea on Thursday, June 17, 2010)

Jatin P. Shah 3

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

New materials for reconstructive cranio-maxillofacial surgery and oncology.

Reshetov I.V., Shtansky D.V., Levashov E.A., Filushin M.M., Vasiliev V.N., Sukharev S.S. 12

Thyroid cancer in children and adolescents living in regions with radioactive contamination.

Romanchishen A.F., Gostymsky A.V., Pryvalov V.A., Demidchik Ju.E. 22

The growth and development of lymphatic capillaries in terms of papillary thyroid cancer.

Sprindzhuk M.V., Konchits A.P. 29

Medical prevention of postoperative complications in patients with head and neck tumors.

Chissov V.I., Reshetov I.V., Sergeeva N.V., Marshutina N.V., Gracheva N.I., Filushin M.M. 34

Tactics of treatment for thyroid cancer with involvement of regional paratracheal lymph nodes.

Khvostovoy V.V., Sychev M.D., Kiselev I.L., Romanishev V.E., Minakov A.A. 42

Sentinel lymph nodes for thyroid cancer.

Velsher L.Z., Prazdnikov E.N., Reshetov D.N., Asinovsky I.G. 47

The outcomes of multimodality treatment in patients with locally advanced oral cancer.

Jumayev M. G., Byashimov, A. Ja. 52

Comparative analysis of surgical approaches to basal tumors.

Chebotarev S. Ya., Gulyaev D.A., Petrishin V.L., Gorban V.V. 56

Sonoelastography in preoperative diagnosis of thyroid cancer.

Shevchenko S.P., Dolgova E.M., Karpinskaya E.V., Shevela A.I., Makhotin A.A. 61

EXPERIENCE

Primary malignant giant cell tumor of larynx with osteosarcomatosis component.

Vasiliev N.V., Choinzonov E. L., Mukhamedov M. R., Samtsov E. N., Savenkova O. V., Kulbakin D. E. 65

PUBLIC HEALTH CARE SERVICES

Epidemiology of brain malignant tumors in Russia.

Petrova G.V., Starinsky V.V., Gretsova O.P., Kharchenko N.V. 70

CASE REPORTS

Unusual complications after extended combined surgery for thyroid cancer.

Velsher L.Z., Duditskaya T.K., Reshetov D.N., Matveeva S.P., Asinovsky I.G., Smagina L.N., Uklonsky A.N. 76

Brain metastasis of ductal pancreatic adenocarcinoma.

Rotin D.L., Dolgushin M.B., Pronin I.N., Shishkina L.V., Paklina O.V., Setdikova G.R., Nikulina L.A. 78

HISTORICAL BACKGROUND

The history of topographic mapping of recurrent laryngeal nerves.

Romanchishen A.F., Mikirtichan G.L., Vabalaitė K.V. 82

RADIOSURGERY

Proton and hadron therapy for cancer care.

Ryzhikova O.A. 89

**ИЗМЕНЕНИЕ СПЕЦИАЛИЗАЦИИ
ХИРУРГОВ В ОБЛАСТИ ЛЕЧЕНИЯ
ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

(Вступительная речь на IV Всемирном Конгрессе Международной Федерации Общества опухолей головы и шеи в Сеуле, Корея, 17 июня 2010 г.)

Джатин Ша, профессор, почетный член Американской Коллегии Хирургов (FACS), почетный член Королевского Хирургического Общества (FRCS), почетный член стоматологических хирургов Королевского Хирургического Общества (FDSCS), почетный член Королевской Австралийской Коллегии Хирургов (FRACS), заведующий хирургическим отделением опухолей головы и шеи, руководитель службы опухолей головы и шеи, Мемориальный онкологический центр им. Слоуна-Кеттеринга, Нью-Йорк, США.

**THE CHANGING NATURE
OF THE SPECIALTY OF HEAD
AND NECK SURGERY**

(Founder's Address delivered at the 4th World Congress of the International Federation of Head and Neck Oncologic Societies in Seoul, Korea on Thursday, June 17, 2010)

Jatin P. Shah, MD, PhD (Hon.), FACS
Hon. FRCS (Edin), Hon. FRACS, Hon. FDSCS (Lond)
Professor of Surgery,
Cornell University
Elliot W. Strong Chair in Head and Neck Oncology,
Chief Head and Neck Service,
Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
New York, NY, USA.

На протяжении всей своей сорокалетней практической деятельности я был заинтересован в развитии специализации в области хирургии органов головы и шеи. Характер специализации, необходимые условия для развития, обучение и подготовка хирургов, которые были бы ведущими хирургами в нашей области, стало предметом изучения всей моей жизни. В моем Президентском обращении к Обществу хирургов в области хирургии головы и шеи в 1991 под названием «Подготовка хирурга в области головы и шеи» я изложил требования к обучению современного хирурга в области головы и шеи и, желательно, хирурга-ученого, который будет проводить специальность в XXI век, отодвигая границы. В связи с меняющимся родом специализации, 8 лет спустя в лекции Хэйза Мартина (Hayes Martin) для Общества хирургов опухолей головы и шеи в 1998 г. под названием «Подготовка специалиста» я сформулировал требования для формирования нашей специализации, чтобы провести её в XXI век. Через 6 лет, отмечая снижение интереса к хирургии головы и шеи у молодых кандидатов для профессиональной подготовки, я представил основное сообщение под названием «Кризис в хирургии головы и шеи — подготовка к будущему» на 6-й Международной Конференции по опухолям головы и шеи. В этой лекции я предупредил руководителей и членов Американского Общества специалистов по хирургии головы и шеи, а также ведущих специалистов в нашей области о снижении заинтересованности в хирургии головы и шеи и

I have had an interest in the development of the specialty of head and neck surgery throughout my career; over the course of the past 40 years. The nature of our specialty, the requirements for its development, and the process of educating and training head and neck surgeons who would be the leaders of our specialty in the future has been a lifelong interest of mine. In my Presidential Address to the Society of Head and Neck Surgeons in 1991 entitled «The Making of a Head and Neck Surgeon» I enunciated the requirements for training a modern day head and neck surgeons, and preferably a surgeon-scientist, who would take the specialty into the 21st century and move the frontiers forward. Due to the changing nature of our specialty, 8 years later in my Hayes Martin lecture to the Society of Head and Neck Surgeons in 1998 entitled «The Making of a Specialty», I formulated the changing requirements for shaping the nature of our specialty to bring it into the 21 century. Six years later, noticing the declining interest in head and neck surgery by young applicants for fellowship training, I delivered a keynote address entitled «Head and Neck Surgery in Crisis – Preparing for the Future» at the 6th International Conference on Head and Neck Cancer. In this lecture I alerted the officers and members of the American Head and Neck Society as well as the leaders of our specialty regarding the declining interest in head and neck surgery and the measures that would be required to rejuvenate the interest amongst young trainees to take up our specialty and join the workforce to keep the specialty of head and neck surgery healthy and robust in the years to come. I am happy to report that the efforts of the leadership in head and neck surgery

о мерах, которые нужно предпринять для оживления интереса у молодых врачей-практикантов для поднятия нашей специальности и включения их в трудовые ресурсы, чтобы сохранять процветание и мощь специальности по хирургии головы и шеи в будущем. Я рад сообщить о том, что усилия ведущих специалистов в хирургии головы и шеи в Соединённых Штатах возбудили интерес у молодого поколения врачей, и теперь у нас есть хороший запас кандидатов на каждый год, ожидающих стажировки по хирургии головы и шеи и получения специализации по хирургии и онкологии в области головы и шеи.

На этом IV Всемирном Конгрессе Международной Федерации Обществ по изучению опухолей головы и шеи (IFHNOS) меня как основателя и президента IFHNOS попросили представить вашему вниманию изменение нашей специализации в хирургии и онкологии головы и шеи и подробно рассказать о том, где мы сейчас и где будем в ближайшие годы. В этой лекции я коротко остановлюсь на основных этапах развития хирургии головы и шеи в прошлом столетии, на изменении эпидемиологии опухолей головы и шеи, увеличивающейся частоты онкологических заболеваний определенных локализаций головы и шеи, и на меняющейся тактике лечения наших пациентов. Безусловно, показатели исхода изменились и их необходимо модифицировать в соответствии с нашим пониманием биологии заболевания. Согласно этому, нужно рассмотреть изменения в обучении и специализации молодых хирургов в этой области. И наконец, наши программы в области клинических исследований, а также изучение исходов представляют основу для роста нашей специальности. Профессиональные национальные общества и Международная Федерация по прежнему играют основную роль в росте нашей специальности по всему миру.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ В ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Невозможно перечислить вам все основные этапы развития хирургии головы и шеи в прошлом столетии. Однако, я хотел бы представить вашему вниманию несколько основных достижений ведущих специалистов и мыслителей прошлого, которые проложили путь для развития специальности хирургии головы и шеи до современного её состояния.

Именно Максимилиан фон Келиус осознал роль шейных метастазов и необходимость их иссечения при раке полости рта для улучшения лечения пациентов в 1847. Первая ларингэктомия, выполненная Бильротом в 1872, привлекла внимание хирургов к раку гортани. Благодаря выдающейся работе, выполняемой с 1885 г. по хирургии щитовидной железы, Эмиль Теодор Кохер стал лауреатом Нобелевской Премии в 1910. Первая книга по опухолям головы и шеи была опубликована Лейном в 1888. Генри Батлин представил свою историческую работу по раку языка в своей

in the United States has rekindled that interest in younger generations of trainees, and we now have a healthy pool of applicants year after year wanting to train in head and neck surgery and be a specialist in head and neck surgery and oncology.

At this 4th World Congress of the International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, I have been asked as the Founder and Chief Executive Officer of the IFHNOS to bring to your attention, the changing nature of our specialty of head and neck surgery and oncology, and to expand upon where we are and where we will be going in the years to come. In this presentation I will cover briefly the milestones in head and neck surgery over the course of the past century, the changing nature of the epidemiology of tumors of the head and neck, the rising incidence cancers at certain sites in the head and neck, and the change in patterns of clinical care being provided to our patients. Clearly, the measures of outcome have changed and they need to be modified as our understanding of the biology of the disease changes. Consonant with this, changes in the process of education and training of young surgeons in our specialty need to be addressed. Finally, our efforts in clinical research as well as outcomes research are fundamental to the growth of our specialty. The role of professional national societies and the International Federation in fostering the growth of our specialty remains at the center of our efforts worldwide.

MAJOR MILESTONES IN HEAD AND NECK SURGERY AND ONCOLOGY

It would be impossible to present to you a complete list of major milestones in head and neck surgery over the course of the past century. However, I would like to bring to your attention some major accomplishments by leaders and visionaries of the past who paved the way for developing the specialty of head and neck surgery as we practice today.

It was Maximillian von Chelius who realized the importance of neck metastasis and the need for excision of these in mouth cancer to enhance cure in 1847. The first total laryngectomy performed by Billroth in 1872, brought surgery in focus for laryngeal cancers. The extra ordinary work done by Emil Theodor Kocher since 1885 in thyroid surgery, eventually led him to receive the Nobel Prize in 1910. The first text book on Head and Neck Cancer was published by Lane in 1888. Henry Butlin, presented his monumental work on tongue cancer during his Hunterian lecture in 1898. The seminal work of George Crile in establishing a systematic operation for excision of regional cervical lymph nodes based on his personal experience of more than 132 cases published in 1906 remains the most important contribution to the literature for systematic management of cervical lymph node metastasis.

It was through the vision of James Ewing, who saw the need for subspecialty development in surgical oncology, that the first Head and Neck surgery service in the world was established at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center in 1914. Discovery of radium

Хантеровской лекции в 1898 г. Фундаментальная работа Джорджа Крайля посвящённая систематической методике иссечения регионарных шейных лимфатических узлов, основанная на личном опыте, включавшем более 132 пациентах, опубликованная в 1906 году, остаётся наиболее важным литературным источником по систематическому ведению пациентов с метастазами в регионарные шейные лимфатические узлы.

Благодаря Джеймсу Юингу, видевшему необходимость узкой специализации в онкологической хирургии, первая в мире Служба опухолей головы и шеи была основана в 1914 г. в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга. Открытие радия Марией Кюри в 1917 г. Позволило применять лучевую терапию как при онкологических заболеваниях в общем, так и при раке органов шеи в частности. Это было началом радиационной онкологии как специальности. Первые статьи, посвящённые тонкоигольной аспирационной биопсии для диагностики онкологических заболеваний, были опубликованы Хэйесом Мартином в 1930 г. в Нью-Йорке, до настоящего времени это остаётся стандартом в гистологической диагностике многих новообразований головы и шеи. Хэйес Мартин стал руководителем Службы опухолей головы и шеи в Мемориальном Госпитале в 1935 г. Благодаря ему в 1954 г. было основано Общество Хирургов головы и шеи. Через 3 года Джон Конли и колл. основали Американское Общество по изучению Опухолей головы и шеи. В течение около 50 лет два общества по опухолям головы и шеи в Соединённых штатах работали параллельно со схожими целями. Лучевая терапия была впервые представлена как дополнительный метод к хирургическому лечению в рандомизированном исследовании, выполненном в Мемориальном Госпитале в 1960 г. Объединённый совет по обучению, основанный двумя обществами по опухолям головы и шеи в США, формализовал процесс подготовки хирургов в области головы и шеи в 1977 г. Первая Международная конференция по опухолям головы и шеи прошла в Балтиморе в 1984 г. благодаря Полу Кретьену и Джорджу Вольфу. Затем конференции проходили регулярно раз в четыре года в США и по сегодняшний день. Благодаря моим усилиям в 1986 г. была основана Международная Федерация Обществ по изучению опухолей головы и шеи (IFHNOS). Публикации результатов исследования VA, посвящённого индукционной химиотерапии с последующей лучевой терапии, в 1991 г., начали эру органосохраняющего лечения при раке гортани. Последующее проведение и публикация результатов международного исследования 91-11 показали преимущество одновременной химиотерапии по сравнению с индукционной для сохранения органа. Первый всемирный конгресс, организованный IFHNOS, прошёл в 1998 г., в Мумбаи, и этот конгресс затем проходил каждые че-

by Marie Curie in 1917 opened the door for radium therapy as treatment for cancer in general, and cancer of the cervix in particular. This was the beginning of radiation oncology as a specialty. The first paper published on fine needle aspiration biopsy for diagnosis of cancer in 1930 by Hayes Martin of New York, remains today the standard of care for establishment of tissue diagnosis of many neoplasms in the head and neck. Hayes Martin became the chief of the Head and Neck service at Memorial Hospital in 1935. It was through his vision that the Society of Head and Neck Surgeons was founded in 1954. Three years later the American Head and Neck Society was founded by John Conley and his colleagues. For nearly 50 years the two head and neck societies in the United States ran a parallel course with similar goals. Radiotherapy was introduced as an adjunct to surgery for the first time through a randomized trial conducted at Memorial Hospital in 1960. The joint training council established by the two Head and Neck Societies, in the USA, formalized the training process for Head and Neck Surgeons in 1977. The first International conference on Head and Neck Cancer took place in Baltimore in 1984, through the vision of Paul Chretien and Gregory Wolf. This was followed by regular quadrennial conferences in the USA which continue today. It was through the vision of this speaker, that the International Federation of Head and Neck Oncologic Societies (IFHNOS), was founded in 1986. The publication of the results of the VA Trial of induction chemotherapy followed by Radiotherapy in 1991, began the era of Organ preservation for laryngeal cancer. The subsequent conduct and eventual publication of the intergroup trial 91-11, that showed that concurrent chemotherapy was superior to induction chemotherapy for organ preservation. The first world congress of IFHNOS took place in 1998, in Mumbai, and these quadrennial congresses have subsequently been held in Rio de Janeiro, Prague and here now in Seoul. The two Head and Neck Societies merged to form The American Head and Neck Society in 2000, which remains the largest single Head and Neck society in the world. In the past ten years we have seen an explosion of new information in the characterization of various genes responsible for the development and progression of several cancers. These fundamental observations in oncogenomics and new discoveries will eventually lead to the identification, prevention and treatment as well as prognostication of cancer.

CHANGING NATURE OF EPIDEMIOLOGY

Over the course of the past 10 years we have seen an increasing number of cancers of oropharynx related to the presence of HPV infection rather than tobacco-induced cancers. This trend is being observed worldwide and the analysis of WHO databases from 54 countries in 5 continents indicate that there is a declining incidence of cancer of the larynx in men, but a significantly rising incidence of cancer of the thyroid in both genders at all age groups. This is further supported by our own

тыре года в Рио-де-Жанейро, Праге и на этот раз в Сеуле. Два общества по изучению опухолей головы и шеи объединились в Американское общество по изучению опухолей головы и шеи в 2000 г., которое остаётся самым крупным обществом в этой области во всем мире. За последние 10 лет появилось огромное количество новой информации относительно исследований различных генов, ответственных за развитие и прогрессирование некоторых онкологических заболеваний. Эти фундаментальные исследования в онкогеномике и новые открытия в конечном счёте обусловят диагностику, профилактику и лечение, а также прогнозирование онкологических заболеваний.

ИЗМЕНЕНИЯ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

На протяжении последних 10 лет мы наблюдаем увеличение частоты заболевания раком ротоглотки, связанным с наличием папилломавирусной инфекции, а не вызванного курением. Эта тенденция наблюдается по всему миру, и обзор баз данных ВОЗ в 54 странах на 5 континентах показал, что происходит снижение частоты рака гортани у мужчин и значительное увеличение частоты рака щитовидной железы у обоих полов всех возрастных групп. Это подтверждается опытом нашего института, показывающего, что на сегодняшний день операции на щитовидной железе составляют около 45% всех операций, выполненных в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга. Таким образом, в будущем мы будем встречать небольшое число пациентов с плоскоклеточным раком верхних дыхательных и пищеварительных путей и значительно большее число пациентов с раком щитовидной железы и меланомой кожи.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ СПЕЦИАЛЬНОСТЬ

С открытием новых методов лечения и новых лекарственных комбинаций и таргетных препаратов хирургия и онкология головы и шеи преобразовалась в мультидисциплинарную специальность с увеличивающейся ролью химиолучевого лечения при большом числе опухолей головы и шеи. Современное хирургическое лечение менее радикальное и более функционально-щадящее и даже менее инвазивное по сравнению с радикальными операциями, выполняемые около 25 лет назад. Согласно этому, с увеличением частоты применения химиолучевого лечения, увеличивается число пациентов, которым необходимо оперативное вмешательство для лечения от персистирующего заболевания после химиолучевого лечения. Таким образом, с увеличением применения химиолучевого лечения и малоинвазивных или эндоскопических резекций, роль хирургии как первоначального метода лечения снижается и, безусловно, уменьшается роль открытых оперативных доступов.

institutional experience showing that thyroid surgery now claims nearly 45% of all surgical procedures done at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Thus, in the future we will see fewer patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract with a significantly large number of patients with thyroid cancer and melanoma of the skin.

A MULTIDISCIPLINARY SPECIALTY

With the development of new therapeutic modalities and newer drug combinations and targeted therapeutic agents, head and neck surgery and oncology is changing its nature into developing a truly multidisciplinary specialty with increasing importance of chemo and radiotherapy in a significant number of tumors of the head and neck. The surgical procedures we employ today are relatively less radical and function-preserving, and even minimally invasive, compared to the radical operations done some 25 years ago. Consonant with this, with increasing employment of chemoradiotherapy, the number of patients requiring surgical intervention for salvage of persistent disease post chemoradiotherapy is increasing. Therefore, with increasing use of chemoradiotherapy and minimally invasive or endoscopic resections, the role of surgery as initial treatment is declining and certainly the role of open access operations is also declining.

As the number of patients being treated with chemoradiotherapy increases, we need to be aware of the fact that chemoradiotherapy treatment programs are not without their own problems. The currently employed chemoradiotherapy combinations produce high grade acute toxicity and significant long term sequelae of therapy in a large number of patients receiving such treatment. As the intensity of chemoradiotherapy treatment programs increase, so does the acute toxicity and long term morbidity. Clearly we will have to address these issues in the future to increase the therapeutic index and minimize the acute toxicity and long term sequelae of nonsurgical treatment for organ preservation and other indications.

Our surgical approaches are significantly impacted by our ability to assess the extent of the disease preoperatively and the availability of navigation techniques intraoperatively, which facilitate the safety of major surgical resections and ensure completeness of resection. Thus, the availability of intraoperative navigation and robotics as well as four dimensional imaging and the availability of newer isotopes has facilitated identification of previously unseen disease and has allowed more thorough evaluation of the extent of the disease to facilitate appropriate safe surgical resection. Increasing use of ultrasonography in thyroid surgery has become an important tool in identifying low volume and clinically occult tumors in the thyroid gland and regional lymph nodes in the neck. While this appears to be an important advance it has also become problematic since ultrasensitive sonograms now identify truly clinically occult minute cancers, warranting the need

Поскольку увеличивается число пациентов с химиолучевым лечением, нам необходимо помнить, что у этого метода есть свои недостатки. Современные химиолучевые режимы вызывают острую токсичность высокой степени и значимые отдалённые последствия у большого числа пациентов, получающих такое лечение. С увеличением интенсивности режимов химиолучевого лечения, повышается острая токсичность и поздняя заболеваемость. Безусловно, мы будем обязаны обсуждать эти проблем в будущем для увеличения терапевтического индекса и минимизации острой токсичности и поздних осложнений нехирургических методов при органосохраняющем лечении и других показаниях.

Наши хирургические методы значительно зависят от нашей возможности оценить распространённость заболевания до операции и наличия навигационных устройств во время операции, обеспечивающих безопасность основных хирургических методов и радикальность резекции. Таким образом, доступность интраоперационной навигации и робототехники наряду с 4-х-мерной визуализацией и наличие новых изотопов облегчило обнаружение ранее не визуализируемых патологических очагов и позволило тщательнее оценивать распространённость заболевания для обеспечения адекватной безопасной резекции. Увеличивающееся применение ультразвукового исследования при раке щитовидной железы стало важным методом определения небольших и клинически скрытых опухолей в щитовидной железе и регионарных лимфатических узлах шеи. Несмотря на положительные моменты, существуют и некоторые спорные вопросы, поскольку сверхчувствительное УЗИ теперь выявляет бессимптомные мелкие очаги рака, обосновывая необходимость оперативного вмешательства там, где клинически это может быть ненужным.

Малоинвазивные хирургические методы теперь рутинно применяются для лечения пациентов с опухолями гортани, глотки, паращитовидных и щитовидных желез, а также у некоторых пациентов с передними центральными опухолями основания черепа. Трансоральная лазерная хирургия при раке гортани и глотки была проверена временем и теперь у нас есть отдалённые данные свидетельствующие о том, что такое оперативное вмешательство безопасно и его результаты сопоставимы с таковыми при открытых хирургических методах. Малоинвазивный доступ для иссечения солитарной аденомы паращитовидной железы стал стандартным методом лечения, а некоторые пациенты с небольшими опухолями щитовидной железы подходят для малоинвазивных видео-ассистированных тиреоидэктомий. Несмотря на увеличивающуюся эффективность робототехники при лечении опухолей предстательной железы и брюшной полости, в хирургии головы и

for surgical intervention where it may not be clinically necessary to do so.

Minimally invasive surgical techniques are now employed routinely in the treatment of tumors of the larynx, pharynx, parathyroid and thyroid glands, as well as for selected patients with tumors at the anterior central skull base. Transoral laser surgery for larynx and pharynx cancer has stood the test of time and we now have long term data to support that such surgical intervention is safe and offers comparable outcomes to that achieved with open surgery. Minimally invasive approaches to excision of a single parathyroid adenoma has now become the standard of care and selected patients with small tumors of the thyroid are suitable for minimally invasive video-assisted thyroidectomies. While robotic surgery is becoming increasingly effective in the treatment of cancers of the prostate and abdominal organs, its role in head and neck surgery still remains experimental. Early reports for selected patients with tumors of the oropharynx and base of the tongue suggest that robotic surgery adequately facilitates transoral resection of tongue base lesions without the need for open access operations. With increasing use of such instrumentation and further development in technology, robotic surgery may become an important tool in head and neck surgery of the future. A European position paper on endoscopic management of tumors of the nose, paranasal sinuses, and skull base published in the Journal of Rhinology recently indicates that there is indeed an established role for endonasal surgery for selected patients with central, small anterior skull base lesions with comparable outcome to open operations. This area of surgical expertise is best employed in the hands of expert endoscopic surgeons with oncologic training and experience with endonasal resections of tumors for patient safety.

As newer modalities of treatment become available, we are going to have to produce high quality evidence to justify the application of such technology in day to day management of neoplasms of the head and neck. At the moment there is very little level one evidence to support the use of such technological innovations in routine practice. However, in the future we will be required to practice evidence-based medicine. Today there are very few randomized clinical trials other than those published reporting organ preservation strategies that offer level one evidence. Thus, in the future we will not only be required to practice evidence-based medicine, but we will be required to justify value-based cancer care. Value-based cancer care implies the value of a particular treatment offered to the patient, not only in terms of tumor control, but such outcome achieved in an expeditious and cost-effective manner with minimal morbidity. Thus, the cost of practicing with newer technology will have to be justified against the outcomes from such therapy compared to standard care. We will be increasingly asked to practice value-based cancer care in the future. Looking at all of the advances mentioned above, the role of the surgeon in the man-

шеи она остаётся на этапе исследований. Ранние сообщения у отобранных пациентов с опухолями ротоглотки и основания языка показывают, что робототехника адекватно облегчает трансоральную резекцию опухолей основания языка без необходимости выполнения открытого доступа. В связи с увеличением применения подобных инструментов и дальнейшей разработкой методики, хирургия с робототехникой может стать важным методом в хирургии опухолей головы и шеи в будущем. В Европейском меморандуме по эндоскопическому лечению пациентов с опухолями носовой полости, параназальных синусов и основания черепа, недавно опубликованный в журнале по ринологии (*Journal of Rhinology*), показана роль эндоназальной хирургии у некоторых пациентов с центральными, небольшими поражениями передней черепной ямки с сопоставимыми результатами по сравнению с открытыми вмешательствами. Для безопасности пациентов такие специальные хирургические методы лучше всего использовать высококвалифицированным эндоскопическим хирургам со специализацией по онкологии и опытом выполнения эндоназальных резекций опухолей.

С появлением новых методов лечения мы должны получать веские доказательства для обоснования применения таких методов в рутинном ведении пациентов с новообразованиями головы и шеи. В настоящий момент существует очень небольшое количество доказательств первого уровня в поддержку применения подобных инновационных методик в рутинной практике. Однако, в будущем нам понадобится практика, основанная на доказательной медицине. На сегодня имеется очень мало рандомизированных клинических исследований отличных исследований по органосохраняющему лечению, имеющие первый уровень доказательности. Таким образом, в будущем нам понадобится не только практика на основе доказательной медицины, но и нам понадобятся обоснования лечения онкологических пациентов в зависимости от стоимости лечения. Ориентированное на стоимость лечение онкологических пациентов включает в себе стоимость отдельного лечения, оказанное пациенту, не только относительно контроля опухоли, но и определённого исхода, достигаемого при своевременном и экономически выгодном ведении с минимальной заболеваемостью. Таким образом, стоимость практики с применением новых технологий необходимо будет обосновывать относительно результатов такого лечения по сравнению со стандартными методами. В будущем потребность в лечении онкологических пациентов, ориентированном на стоимость, возрастёт. Учитывая все вышеописанные достижения, роль хирурга в лечении пациентов с опухолями головы и шеи будет различной. Роль хирурга будет изменена и, возможно, даже расширена в области мультидисциплинарного ведения пациентов с опухолями го-

agement of head and neck cancer will be different in the future. The role of the surgeon will be modified and perhaps even expanded in the arena of multidisciplinary care of head and neck cancer. A head and neck surgical oncologist of the future will be required to have a working knowledge of radiation oncology, medical oncology, diagnostic radiology, endocrinology, nuclear medicine, and rehabilitation medicine. In addition the head and neck surgical oncologist of the future will need to be a specialist with a working knowledge of the rapidly advancing technology as well as familiarity with the fields of basic research in genetics, gene therapy, and biological agents in the treatment and prevention of cancer.

The role of surgery in head and neck tumors in the future will be either as initial definitive treatment for certain tumors and for salvage of persistent disease following nonsurgical initial multidisciplinary treatment programs. At present, surgery remains the initial definitive treatment for cancer of the thyroid, tumors of the parotid and oral cancers, as well as tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, and very advanced cancers of the larynx and hypopharynx with thyroid cartilage destruction, and clearly for tumors of neurogenic and neurovascular origin and for skin cancers. Surgery will clearly be required for management of recurrences and for selected patients for palliation of symptoms. There will be the need for surgery for rehabilitation of the sequela and morbidity of nonsurgical treatments and for the management of complications and sequela of chemo and radiotherapy. Finally, surgery may be required as an adjunct to administration of chemoradiotherapy to facilitate delivery of such treatment.. In the management of recurrent disease, surgery clearly plays a leading role, however re-irradiation under select circumstances is feasible for the management of recurrent cancer, particularly for cancer of the nasopharynx. Systemic therapy in the management of recurrent disease has offered very disappointing outcomes in the past, however, with the introduction of targeted therapy with anti-EGFR inhibitors, such as Cetuximab, added to platinum-based chemotherapy has shown modest improvement in median survival time of patients receiving treatment for recurrent cancer. Looking at all of the above, the role of the surgeon in the life history of a patient with head and neck cancer remains central as the leader of the multidisciplinary team, from initial diagnosis until the death of the patient. The services of a surgeon are required for initial diagnosis, evaluation and assessment of the extent of disease and for delivery of definitive therapy. Surgical services are required for rehabilitation of the patient from sequela of nonsurgical treatment and for management of complications. A surgeon will be required to maintain follow-up surveillance on the patient and for diagnosis of recurrence and salvage treatment or for palliation of symptoms from recurrent disease. Finally, the surgeon's role in early detection and identification of a new primary cancer is crucial to the overall management of the pa-

ловы и шеи. Онкохирург головы и шеи будущего должен будет обладать знаниями по радиационной онкологии, эндокринологии, ядерной медицине, диагностической радиологии и реабилитационной медицине. Кроме этого, онкохирург головы и шеи будущего должен быть осведомлён о быстро появляющихся новых методах, а также иметь представление о основных исследованиях в генетике, генной терапии и биологических агентах в лечении и профилактике онкологических заболеваний.

Роль хирургии в области опухолей головы и шеи в будущем будет заключаться либо в первоначальном окончательном лечении при определённых опухолях или в удалении персистирующих опухолей после нехирургического первоначального комплексного лечения. В настоящее время хирургия остаётся окончательным методом лечения при раке щитовидной железы, опухолях околоушной железы и раке полости рта, а также при опухолях полости носа и околоносовых пазух, и при местнораспространённом раке гортани или гортаноглотки с разрушением щитовидного хряща и, несомненно, при опухолях нейrogenной или нейрососудистой природы, рака кожи. Безусловно, хирургический метод будет необходим для лечения рецидивов у отдельных пациентов и у отобранных пациентов с паллиативной целью. Будет необходимость в хирургической коррекции последствий и состояний, связанных с нехирургическими методами лечения, а также для коррекции осложнений и последствий химио- и лучевой терапии. Наконец, хирургическое лечение может понадобиться в качестве адъюванта для химиолучевого лечения, чтобы облегчить проведение такого лечения. В лечении рецидивов хирургия, безусловно, играет ведущую роль, однако повторное облучение в определённых условиях целесообразно при рецидивном заболевании, в частности при раке носоглотки. Системное лечение при рецидивном заболевании дало неутешительные результаты в прошлом, однако, таргетная терапия препаратами-ингибиторами EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), такими как Цетуксимаб, добавленных к химиотерапевтическим режимам на основе платины показало умеренное улучшение средней продолжительности жизни пациентов, получающих лечение по поводу рецидива заболевания. Учитывая все вышесказанное, хирург в истории жизни пациента с раком органов головы и шеи все ещё занимает центральное место как ведущий в мультимедицинской команде, от постановки диагноза до смерти пациента. Хирург нужен для первоначальной диагностики, определения и оценки распространённости заболевания и для выполнения определённого лечения. Хирургия необходима для реабилитации пациента после последствий нехирургического лечения и для коррекции осложнений. Хирург будет необходим для изучения выживаемости пациента, для диагностики рецидива заболевания и для лечения оста-

tient and early implementation of effective therapy for the treatment of subsequent cancers. Thus, in spite of all the technological advances in delivery of radiation therapy and the significant strides made in organ preservation strategies with nonsurgical treatment, as well as the introduction of targeted therapies, the role of the surgeon remains central in the management of patients with head and neck cancer.

TRAINING THE SURGEONS OF THE FUTURE.

With advancing knowledge, technology, and introduction of newer therapeutic modalities, our training programs for residents and fellows in head and neck surgery will have to be modified. Currently, in the United States it takes approximately 14–16 years after graduation from high school for a well trained head and neck surgeon to practice our specialty. Prior to embarking upon advanced fellowship training in head and neck surgery, a candidate is required to have board certification with at least 5 years of training in general surgery, otolaryngology, or plastic surgery. The explosion of advances in diagnosis and therapeutic modalities discussed above requires that during their fellowship training period, the candidate receive increased exposure to chemotherapy, radiotherapy, imaging and navigation, endoscopic and minimally invasive surgery, microsurgery and free flap reconstruction. With the increasing use of such technology as mentioned above, there will clearly be the need to train the future generations of surgeons in developing these new skills and familiarity with these new technological tools. Clearly this will require development of the training curriculum, whereupon surgical skills training may have to be obtained in a surgical skills laboratory on either cadavers or models for practicing with such technical instruments. Clearly all of this is not possible in a period of 2 years of fellowship training. In addition to this, with development of further subspecializations, head and neck surgery could become fragmented into several subspecialties such as skull base surgery, microvascular surgery, endocrine surgery, endoscopic surgery, minimally invasive surgery, reconstructive and plastic surgery, robotic surgery and laryngology and voice. No one individual can develop expertise in all of these subspecialties of head and neck surgery, and maintain the required expertise. Therefore our future training programs of advanced Fellowships in Head and Neck Surgery and Oncology will have to be modified whereupon the candidates spend one year in general head and neck surgery covering all aspects of learning the biology, epidemiology, diagnosis, imaging, evaluation and treatment of the majority of common head and neck cancers, and develop advanced surgical skills, and spend the second year in the subspecialization of the candidate's choice from amongst the subspecialties mentioned above. Thus, we the leaders of our specialty, will have to assume the responsibility in paving the way of modifying the training programs for future head and neck surgeons. If we are to generate an increased inter-

точной опухоли или паллиативного устранения симптомов рецидивного заболевания. И наконец, роль хирурга в ранней диагностике новой первичной опухоли имеет огромное значение в ведении пациентов и для раннего начала эффективного лечения последующих раковых заболеваний. Таким образом, несмотря на все технические разработки в подведении лучевого лечения и значительные успехи в органосохраняющем нехирургическом лечении, наряду с таргетной терапией, роль хирурга в лечении пациентов с опухолями органов головы и шеи остаётся центральной.

ОБУЧЕНИЕ ХИРУРГОВ БУДУЩЕГО

С усовершенствованием знаний, технического обеспечения и появлением новых терапевтических методов наши обучающие программы для ординаторов и стажёров по хирургии органов головы и шеи должны будут измениться. На сегодняшний день, на примерно 14–16 лет после окончания высшего учебного заведения уходит на подготовку высококвалифицированного практикующего хирурга в области головы и шеи. До поступления на стажировку по хирургии головы и шеи, у кандидата должен быть сертификат специалиста с как минимум 5-летним стажем в общей хирургии, отоларингологии или пластической хирургии. Бурное развитие методов диагностики и лечения, обсуждённое ранее, требует, чтобы стажёр во время своего обучения получил знания по химиотерапии, лучевой терапии, визуализирующим методам исследования и навигации, эндоскопической и малоинвазивной хирургии, микрохирургии и реконструкции свободными лоскутами. С увеличением применения этих методов, безусловно, будет необходимо обучить новое поколение хирургов для разработки этих новых методик и хорошего знания этих новых методов. Несомненно, нужно будет разработать учебную программу, после чего хирургические навыки можно будет отрабатывать в хирургических отделениях на трупах или моделях для работы с этими инструментами. Безусловно, все это невозможно сделать за 2 года обучения. Кроме того, с развитием дальнейшей специализации хирургия головы и шеи будет разделена на несколько более узких специальностей, таких как хирургия основания черепа, микрососудистая хирургия, эндокринная хирургия, эндоскопическая хирургия, малоинвазивная хирургия, реконструктивная и пластическая хирургия, хирургия с применением робототехники, ларингология и хирургия голосового аппарата. Никто не может развить хорошую квалификацию по всем этим подспециальностям хирургии головы и шеи и поддерживать её на должном уровне. Таким образом, наши будущие обучающие программы по совершенствованию стажёров хирургии и онкологии области головы и шеи необходимо изменить, при этом 1 год обучения будет в общей хирургии органов головы и

est amongst surgical trainees in the specialty of head and neck surgery, we will have to be their mentors and role models, and play a role in guiding their careers as a teacher, a counselor, and a «big brother». It is through such individualized attention to future trainees that we will be able to attract candidates to our specialty, train them to be experts in the field and help them develop their careers on a path of leadership to chart the course of our specialty in the years to come.

THE IFHNOS

The International Federation of Head and Neck Oncologic Societies has taken this concept one step forward and developed a global continuing education program, whereupon a group of specialists in surgery, radiation oncology and medical oncology continuously travel around the world for an entire month, covering several continents, giving education programs to cover the entire spectrum of head and neck oncology. The IFHNOS World Tour of 2008 was a big success in that regard having delivered the education program to over 4000 individuals in eleven locations in all continents of the world. The IFHNOS is planning to continue the world tour training program every 2 years, with the second such program which will be offered in October of 2010, giving the postgraduate courses in Frankfurt, Antalya, St. Petersburg, Bangalore, Manila, Shanghai, Rio de Janeiro, and Mexico City. In addition the Quadrennial congresses of IFHNOS remain the main venue on an international platform for dissemination of current knowledge and new discoveries. The 5th World congress of IFHNOS, will take place in New York, from July 26–30, in 2014. This will be a special congress hosted by the American Head and Neck Society, celebrating the Centennial of the Head and Neck Service, of Memorial Sloan Kettering Cancer center. I extend my personal invitation to all of you to come and participate in this historic event.

In closing, we must realize the famous words of Charles Darwin, who said that «It is not the strongest of the species that survive, nor the most intelligent, but the one most responsive to change». Similarly, we must change our methods of surgical practice and therapeutic modalities and adapt to the rapidly advancing changes as a result of new knowledge from understanding of the biology of cancer, better diagnostic methods and therapeutic modalities due to advancing technology, and finally accountability to the patient and the governments in delivering cost-effective and expeditious care to patients with head and neck cancer.

шеи, с изучением биологии, эпидемиологии, диагностики, методов визуализации, оценка и лечение большинства опухолей головы и шеи, получением усовершенствованных хирургических навыков, 2-й год будет уделяться узкой специальности, выбранной стажёром среди ранее упомянутых. Таким образом, мы – ведущие специалисты в данной области, должны будем принять на себя ответственность за разработку обучающих программ для будущих хирургов головы и шеи. Если мы вызовем повышенный интерес среди хирургов-стажёров в специальности головы и шеи, мы должны будем быть их наставниками и примером для подражания, и участвовать в их карьере в качестве учителя, советника и «старшего брата». Именно при индивидуальном подходе к будущим стажёрам, мы сможем привлечь кандидатов для обучения нашей специальности, дать им высокую квалификацию в этой области и помочь им в карьере руководителей для планирования развития нашей специальности в будущем.

IFHNOS

Международная Федерация Обществ по Изучению Опухолей Головы и Шеи продвинула эту идею на шаг вперёд и разработала всемирную непрерывную программу обучения, вследствие чего группа специалистов по хирургии, радиационной и терапевтической онкологии ездят по всему миру в течение целого месяца, охватывая несколько континентов, предоставляя обучающие программы для охвата всего спектра онкологии головы и шеи. Мировой тур IFHNOS 2008 года успешно справился с этой задачей, предоставив обучающую программу бо-

лее 4000 врачей 11 стран на всех континентах мира. IFHNOS планирует продолжать мировой тур по обучению каждые 2 года, вторая такая программа намечена на октябрь 2010 г., проводя курсы по усовершенствованию в следующих городах: Франкфурт, Анталия, Санкт-Петербург, Бангалор, Манила, Шанхай, Рио-де-Жанейро, Мехико. Кроме этого, Конгресс IFHNOS, проходящий каждые 4 года, остаётся главным местом встречи на международной площадке для распространения современных знаний и новых открытий. V Всемирный Конгресс IFHNOS пройдёт в Нью-Йорке, с 26 по 30 Июля 2014 г.. Это будет особый конгресс, возглавляемый Американским обществом по изучению опухолей головы и шеи, посвящённый 100-летию Службы Опухолей Головы и Шеи Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга. Я лично приглашаю всех вас приехать и поучаствовать в этом историческом событии.

В заключение необходимо вспомнить знаменитые слова Чарльза Дарвина, который сказал, что «Выживают виды не самые сильные, и не самые умные, а те, кто способен быстро адаптироваться и наиболее адекватно реагировать на изменения».

Так же и мы должны адаптировать наши практические хирургические и терапевтические методы лечения, используя новые знания в области биологии опухоли, улучшенных методов диагностики и медикаментозного лечения, вследствие усовершенствования технологий и, наконец, принимая в расчёт факторы экономически эффективного и раннего лечения пациентов с опухолями головы и шеи.

Адрес для корреспонденции:
Профессор Джатин Ша
Мемориальный онкологический центр
им. Слоуна-Кеттеринга, Нью-Йорк, США.
E-mail: shahj@MSKCC.ORG

Correspondence to:
Jatin P. Shah, MD, PhD (Hon.).
Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
New York, NY, USA.
E-mail: shahj@MSKCC.ORG

**НОВЫЕ МАТЕРИАЛЫ
ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ЧЕЛЮСТНО-
ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ.**Решетов И.В.¹, Штанский Д.В.², Левашов Е.А.²,
Филушин М.М.¹, Васильев В.Н.¹, Сухарев С.С.¹¹ ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России² НИТУ «МИСИС»**NEW MATERIALS FOR RECONSTRUCTIVE
CRANIO-MAXILLOFACIAL SURGERY
AND ONCOLOGY**Reshetov I.V.¹, Shtansky D.V.², Levashov E.A.²,
Filushin M.M.¹, Vasiliev V.N.¹, Sukharev S.S.¹¹ P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,² National University of Science and Technology "MISIS"

Разработка искусственных материалов для реконструкции тканей челюстно-лицевой области актуальна. Ведется поиск материалов, имеющих несколько полезных свойств: прочность, развитую поверхность, высокую остеоиндуктивность.

Предложен композитный материал на основе медицинского титанового сплава с оригинальной рецептурой покрытия, наносимого методом магнетронного напыления в несколько атомарных слоев, содержащий кальций, фосфор и другие элементы, развивающие площадь контакта имплантата и биологической ткани и ускоряющие процессы возникновения первичного рубца и созревания костной ткани.

Проведены предклинические испытания на мелких лабораторных животных (крысы) для изучения механизмов биологической реакции на новый вид имплантатов. Эксперимент выявил более быструю биологическую реакцию и ускоренный остеогенез на имплантаты с наноструктурированным покрытием по сравнению с контрольной группой. На крупных животных (бараны) испытаны прочностные характеристики имплантатов, которые тоже оказались выше, чем у традиционного продукта.

В рамках ограниченного клинического протокола в рамках государственных испытаний прооперированы пациенты с дефектами челюстно-лицевой области после удаления злокачественных опухолей. Имплантаты использовались в виде сетки, продольных пластин, их комбинации. В качестве реконструируемых костей встретились кости свода черепа, скуло-орбитальный комплекс, твердое небо, тело и ветви нижней челюсти.

Во всех наблюдениях цель остеосинтеза достигнута. В процессе костной регенерации «усталостных» переломов, характерных для обычного медицинского титана, не встретилось. Так же не было наблюдений преждевременного отторжения пластин, что свидетельствует о близких к биологической ткани характеристиках гистерезиса нового материала.

Предложенный новый тип материала для реконструктивной хирургии челюстно-лицевой области обладает рядом положительных свойств, которые позволяют решать задачи устранения сложных дефектов при лечении больных раком головы и шеи.

Ключевые слова: Многокомпонентные биоактивные наноструктурированные покрытия (МБНП), предклинические испытания, медицинские испытания.

The development of artificial materials for reconstruction of tissues in maxillofacial area is topical. Materials with such useful properties as strength, extended surface, and osteoinductivity are studied.

The composite material based on medical titanium alloy with original formula of coating applied by magnetron deposition with several atomic layers including calcium, phosphor and other elements extending contact surface of implant and biological tissue and hastening development of primary scar and bone tissue maturation is offered.

Preclinical testings in small laboratory animals (rats) were performed to study mechanisms of biological responses to novel types of implants. In the group of nanostructured coating biological response and osteogenesis were more rapid than those for control group. The strength properties of implants studied in big laboratory animals (sheeps) were higher than for conventional material.

For purposes of limited clinical protocol of public trials patients with defects of maxillofacial region after malignant tumor removal received surgical treatment. Implants including meshes, longitudinal plates and their combinations were used. The reconstruction of skull roof, zygomatoorbital complex, hard palate, body and upper ramus of mandible was performed.

In all cases osteosynthesis was successful. During bone regeneration fatigue fractures specific for traditional titanium did not occur. There were no cases of early rejection of plate, it indicates similar features of hysteresis of new material with biological tissues.

The offered new material for reconstructive maxillofacial surgery has several good properties, which help to solve problems of complicated defects closure in patients with head and neck cancer.

Key words: Multicomponent nanostructured bioactive coatings, preclinical testing, medical testing.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лучевая терапия и химиотерапия, сопровождающие хирургическое лечение, существенно уменьшают способность организма к самовосстановлению, что приводит к потере 10-15% пластического материала при самовосстановлении мягких тканей двигательного аппарата, конечностей и челюстно-лицевой области.

Дефекты опорных структур должны быть замещены имплантатами. Материалы, используемые для замещения дефектов в опорных структурах, должны обладать низким коэффициентом трения, износо- и коррозионной прочностью, хорошей биосовместимостью и не должны быть токсичными. Хотя металлы и сплавы отвечают многим из этих требований, прочность связи между имплантатом и костью является недостаточной. Одним из эффективных способов инициировать формирование напоминающего кость слоя на поверхности имплантата служит покрытие его биоактивным многофункциональным покрытием.

НОВИЗНА

Были разработаны различные процедуры нанесения наноструктурированных покрытий, улучшающих параметры биосовместимости имплантатов.

В работах [1-3] представлены допированные CaO и ZrO_2 мультикомпонентные тонкие плёнки, размещённые на поверхности титана; они оценивались с точки зрения перспективности их применения в качестве покрытия имплантатов, работающих под нагрузкой. Гидроксиапатит ($Ca_{10}(PO_4)_3(OH)_2$) и керамические материалы на основе фосфата кальция широко используются в качестве биоактивных интерфейсов между металлическими имплантатами и окружающими тканями благодаря тому, что они похожи по химическому и минеральному составу на костную ткань и ткани зубов. Низкая прочность на разрыв и ударная стойкость гидроксиапатитных покрытий ограничивают их применение в случае имплантатов, работающих под нагрузкой. Имеется лишь немного данных относительно исследования возможности применения допированных ($Ca_{10}(PO_4)_3(OH)_2$) многокомпонентных покрытий титановых имплантатов для медицинских приложений.

МАТЕРИАЛЫ

Были синтезированы $Ti_{C_{0.5}}+10\%(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ композитные мишени с использованием the combined force SHS-pressing technology, как описано в [4]. Мишени подвергались магнетронному распылению в смеси аргона и азота. Диаметр мишени составлял 125 мм, расстояние от субстрата до мишени было 100 мм. Общее давление P поддерживалось на уровне 0.2 Па, парциальное давление азота составляло 14% общего давления.

Ti-Ca-P-C-O-N покрытия толщиной 0.7-0.8 μm осаждались на титановых медицинских сетках.

В процессе осаждения температура подложки поддерживалась на уровне 200°C. Общее время осаждения покрытий составляло 60-90 минут. Элементный состав и микроструктура покрытий исследовались с применением рентгеновской фотоэлектронной микроскопии (РФЭС) и электронной микроскопии (рис. 1). Покрытия характеризовались в терминах твёрдости H и модуля упругости E

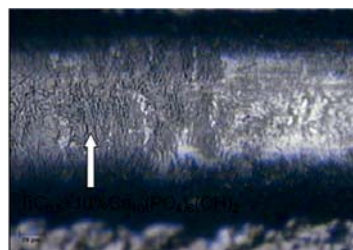
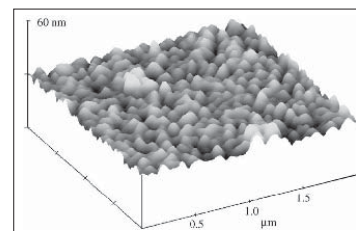


Рис. 1. Электронно-микроскопическое исследование покрытия.



с применением нанотвердомера Nano Hardness Tester (CSM Instruments, Switzerland). Коэффициент трения и скорость износа покрытий измерялась с помощью машины трения Tribometer (CSM Instruments, Switzerland) по схеме «шарик-диск» при нагрузке 1 N и линейной скорости 10 cm/s. Адгезионные испытания проводились на скратч-тестере REVETEST (CSM Instruments, Switzerland).

Работа проводилась в рамках Договора № 86/07 между Государственным образовательным учреждением высшего профессионального образования Белгородский государственный университет (БелГУ) и Федеральным государственным учреждением «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

В ходе проведения предварительных экспериментов использовались две биологические модели:

1 Эксперименты in vitro по оценке острой цитотоксичности имплантатов и динамики нарастания на них клеток выполнены на модели клеточной линии иммортализованных нормальных фибробластов человека (ФЧ, клон № 1608), полученной из Коллекции Типовых Клеточных культур Медико-Генетического научного центра РАМН, г. Москва. Клеточную линию поддерживали в полной ростовой среде (ПРС) следующего состава: среда ДМЕМ (Институт полиомиелита и ви-

русных энцефалитов им.М.П.Чумакова, РАМН, Москва), 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ФУРО, Москва), глютамин (600 мг/л), гентамицин (50 мкг/мл).

2. Для экспериментов в качестве биологической модели была использована популяция лабораторных белых крыс (самки), как наиболее оптимальный вид животных представляющий идеальный биологический объект соответствующий объему и характеру предстоящего исследования, позволяющий осуществить максимальное хирургическое вмешательство при минимальных затратах средств и аппаратуры для контроля выполняемой исследовательской работы. Для каждого типа экспериментов *in-vivo* были сформированы три однородные группы экспериментальных животных (самки до 1 года, массой 150-200гр.). Первой группе осуществлялась имплантация обычной чистой титановой пластины без каких-либо покрытий, второй – имплантация титана с биосовместимым покрытием первого типа ($\text{TiC}_{0,5} + 10\%(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$) (Титан+ГАП), третьей – имплантация титана с биосовместимым покрытием второго типа ($\text{TiC}_{0,5} + \text{CaO}$) (Титан + Оксид Кальция).

ХОД ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Все три типа предварительных экспериментов (см. ниже) были тесно связаны друг с другом и представляли собой необходимые последовательные этапы в изучении покрытий имплантатов.

Испытания *in-vitro* являлись первым шагом при проведении биологических экспериментов и позволили дать оценку острой цитотоксичности образцов и их матричных свойств.

Испытания путем замещения дефектов в тенных костях позволили наблюдать и оценивать процесс биоинтеграции имплантатов в условиях хорошего кровоснабжения тканей при отсутствии больших механических нагрузок на плоские кости и имплантаты, замещающие дефекты в них.

Испытания на модели бедренной кости позволили изучить процесс биоинтеграции имплантатов, расположенных на трубчатых костях, совершающих движения с большими амплитудами и испытывающих значительные механические нагрузки.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ IN-VITRO

Для определения острой цитотоксичности титановых материалов осуществляли инкубацию ФЧ в течение 24 часов с тестируемыми образцами и затем проводили МТТ – тест для оценки жизнеспособности клеток в контроле и на опытных образцах. Показано, что по истечении указанного срока величина оптической плотности раствора формазана в опыте (гр.№ 1-3) была незначительно снижена и колебалась в пределах $0,224 \div 0,292$ vs $0,303$

в контроле. При определении фракции выживших клеток показано, что данные материалы не токсичны в отношении культуры ФЧ: за 24 часа инкубации этих клеток с металлическими образцами выживает 73-95% клеток от начального пула

В экспериментах использовали клетки в логарифмической фазе роста (предконфлюэнтный монослой). Для получения суспензии одиночных клеток монослой ФЧ обрабатывали 0,25% раствором трипсина (Sigma, США), затем полученную взвесь клеток тщательно дважды отмывали центрифугированием в большем объеме ПРС, производили их подсчет и оценку жизнеспособности, окрашивая клеточную суспензию 0,04% раствором трипанового синего. Затем в платы с титановыми образцами (опыт) и без них (контроль) помещали ФЧ (200 тыс кл/см², 70 тыс. кл./лунку) в объеме 200 мкл ПРС и инкубировали: для определения острой цитотоксичности в течение 24 часов, для оценки матричных свойств данных материалов – с регулярной (дважды в неделю) полной заменой ПРС. Все операции осуществляли в стерильных условиях, культивирование – в атмосфере влажного воздуха содержащего, 5% CO₂ при 37°C.

Жизнеспособность ФЧ в динамике эксперимента оценивали с помощью МТТ метода (T.Mossman, 1986 г.), который основан на способности дегидрогеназ живых клеток восстанавливать 3-(-4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолий бромистый (МТТ, Sigma, США) в голубые кристаллы формазана, нерастворимые в воде. Как было показано ранее, количество образовавшегося формазана может характеризовать пролиферативную активность (жизнеспособность/количество) различных клеток человека и животных. Для проведения МТТ-теста в опытах *in-vitro* по окончании культивирования ФЧ на культуральном пластике-полистирене (контроль) и ФЧ на образцах титановой сетки (опыт) из каждой лунки отбирали по 100 мкл среды и вносили по 12.5 мкл раствора МТТ в концентрации 5 мг/мл. Через 3 часа инкубации (5% CO₂, 37°C) из каждой лунки декантировали по 50 мкл среды. Растворение образовавшегося формазана осуществляли с помощью изопропилового спирта (150 мкл на лунку). От осадка, образующегося в результате преципитации белков в изопропанол, освобождались центрифугированием плат в течение 10 мин. при 3000 об/мин. Далее из каждой лунки переносили по 100 мкл супернатанта в 96-луночный плоскодонный планшет (Costar, США) и оценивали оптическую плотность раствора формазана на спектрофотометре МСС-340 (Швеция) при длине волны 540 нм. В качестве спектрофотометрических контролей (бланк) использовали пробы с чистой ПРС и пробы, содержащие тестируемые образцы в ПРС (без клеток).

Для определения цитотоксичности материалов рассчитывали фракцию клеток, которая выжила после 24 часов инкубации с ними.

При оценке матриксных свойств биокерамических материалов определяли изменение пула ФЧ в конкретный срок. Положительная величина пула свидетельствовала о приросте популяции ФЧ, отрицательная – о гибели части популяции.

Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента. Достоверным считали разницу при $p < 0,05$.

Биологические испытания *in-vivo* путем формирования дефектов у подопытных животных в теменных костях и замещения их имплантатами, несущими Многокомпонентные биоактивные наноструктурированные покрытия.

Операция производилась под комбинированным наркозом (доза препаратов рассчитывалась в зависимости от массы животного): реланиум 0,5% – 0,5 мл внутривенно и кетамин 5% – 0,3–0,4 мл внутримышечно. В асептических условиях поэтапно производился разрез кожи головы с обнажением теменных костей черепа. Надкостница отсекалась и отводилась в сторону. Далее при помощи медицинского бора выполнялась трепанация теменной кости, путем стачивания костной пластины до обнажения твердой мозговой оболочки. Формировался дефект костной ткани размером до 3–4 мм в диаметре без нарушения целостности подлежащих тканей.

Дефект теменной кости и подлежащие ткани обрабатывались стерильным раствором натрия хлорида 0,9% для удаления из раны костной стружки, препятствующей полному контакту имплантата и окружающих тканей. В сформированный дефект теменной кости устанавливалось титановое кольцо соответствующего диаметра. Фиксация материала осуществлялась посредством укрытия имплантата ранее отсепанной надкостницей. Операционная рана зашивалась послойно, наглухо.

Контроль стабильности положения имплантатов осуществлялся рентгенологически в различные сроки на 1-е, 15-е и 30 сутки после имплантации.

Для оценки состояния имплантата и качества пролиферации остеобластов на поверхности титановых пластин без напыления и с напылением кобальта и 10% гидроксиапатита выполнялась стандартная микроскопия и электронная микроскопия. Для выполнения данного исследования производился забой животных с формированием блока тканей включающих теменную кость с имплантированным титаном и надкостницей на 15-е сутки.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НА МОДЕЛИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ГРЫЗУНОВ

Операция производилась под комбинированным наркозом (доза препаратов рассчитывалась в зависимости от массы животного): реланиум 0,5% – 0,5 мл внутривенно и кетамин 5% – 0,3–0,4 мл внутримышечно. По задней поверхности правого бедра после обработки операционного поля рас-

творами антисептиков производился кожный разрез длиной 4 см., далее выполнялась мобилизация задней группы бедра мышц с обнажением тела бедренной кости.

Надкостница отсекалась и отводилась в сторону. Далее при помощи механического бора выполнялась остеотомия бедренной кости (рис. 2). Дефект кости и подлежащие ткани обрабатывались стерильным раствором натрия хлорида 0,9% для удаления из раны костной стружки, препятствующей

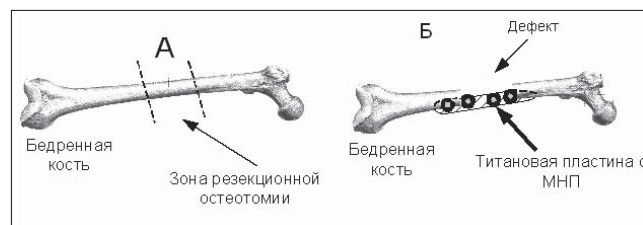


Рис. 2. Схема операции.

щей полному контакту имплантата и окружающих тканей. Остеосинтез титановой пластиной и шурупами осуществлялся таким образом, чтобы диастаз между концами резецированной бедренной кости составлял 3 мм. Длина титановой пластины составляет 22 мм (4 кольца), пластина фиксировалась к резецированной бедренной кости 4-я шурупами (по 2 шурупа на каждый фрагмент кости). Далее операционная рана обрабатывалась растворами антибиотиков (цефазолин) и ушивалась наглухо послойно.

Рентгенологический контроль стабильности положения титановых пластин и костных фрагментов осуществлялся на 2-ю, 6-ю, и 12-ю недели. Рентгенологическая картина регенерации костных фрагментов бедренной кости в области остеосинтеза в зависимости от использованного материала представляется одинаковой.

Для оценки состояния имплантата и качества пролиферации остеобластов на поверхности титановых пластин выполнялась стандартная микроскопия. Для выполнения данного исследования производился забой животных с формированием блока тканей включающих бедренную кость с имплантированным титаном и надкостницей. Вывод животных из эксперимента с морфологическим исследованием процесса регенерации кости производился на 2, 4, 6, 8, 10 и 12-ю недели.

В блок изучаемых тканей включались: участок остеосинтеза бедренной кости с титановой пластиной и окружающие мягкие ткани.

Проведение морфологических исследований, полученных в ходе испытаний образцов тканей лабораторных животных

- Фрагменты костей с вживленными в них имплантатами подвергались фиксации в формалине в течение 48 часов при комнатной температуре.
- Проводилась декальцинация в декальцинирующем растворе BIODUCK R в течение 24 часов

при температуре 36 градусов до полной декальцинации.

- Титановые имплантаты осторожно удалялись и препараты подвергались стандартной гистологической обработке до получения парафиновых блоков. Из парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 5 микрометров.
- Препарат окрашивался гематоксилином-эозином.
- Далее проводилась световая микроскопия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ

К 4–6 неделе, практически для всех препаратов вне зависимости от наличия или характера покрытия имплантата, формировалась следующая гистологическая картина:

В косто-хрящевых манжетах, расположенных на концах костных обломков, отмечается выраженное вторичное окостенение, характеризующееся замещением хрящевой ткани костными балками. Однако по периферии манжет может сохраняться хрящевая шапочка, причиной образования которой может быть нарушение трофики из-за недостаточной васкуляризации вновь образованной кости. В краевой зоне дефекта среди фиброзной ткани могут оставаться небольшие остатки кровяных сгустков.

На последующих этапах признаки остеointеграции для всех препаратов усиливались – к 12 неделе завершается вторичное окостенение, проявляющееся в исчезновении хрящевых шапочек (рис. 3). На препаратах, полученных после 10 недель имплантации, практически отсутствуют кровяные

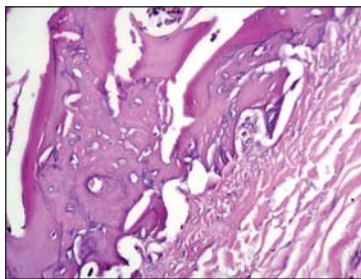


Рис. 3. Вновь образованная кость в окрестности имплантата.

сгустки. Отмечается полное исчезновение признаков разрушения и некроза мягких тканей, прилежащих к концам бывших костных фрагментов и новообразованной кости. Наблюдается исчезновение пустых костных лакун, что свидетельствует об отсутствии некроза кости. Можно говорить о тенденции ускорения процессов остеointеграции в окрестности имплантатов с покрытиями по сравнению с имплантатами из чистого титана.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА БИОСОВМЕСТИМЫХ ТИТАНОВЫХ ПОКРЫТИЙ

Согласно клиническим наблюдениям за лабораторными животными их базовые жизненные

функции были близки к нормальным. Рентгенологические исследования всех животных в процессе ношения имплантатов показали не только их стабильность, но и отсутствие патологических периостальных реакций в окрестности имплантата.

Исследования методами оптической микроскопии показали тенденцию к ускорению процессов остеогенеза в окрестности имплантатов, покрытых наноструктурированными покрытиями обоих типов (первого типа $(\text{TiC}_{0,5} + 10\%(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2))$ (Титан+ГАП), второго типа $(\text{TiC}_{0,5} + \text{CaO})$ (Титан + оксид Кальция)).

В следующем предклиническом этапе работа выполняется на крупных животных – бараны (питомник ГУ «Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Столбовая, Московская область»). Животные на протяжении эксперимента находились на стандартном пищевом и питьевом рационах. Для оценки остеиндуктивных механико-несущих потенциалов наноструктурированных покрытий титановых имплантов при остеосинтезе в области костного дефекта баранам выполняли остеотомию скуловой и локтевой костей.

Предоставленные образцы титановых имплантов с различными биоактивными покрытиями подвергались стерилизации в стерилизационном отделении МНИОИ им.П.А. Герцена в аппарате холодной плазменной обработки в парах перекиси водорода в течении 50 мин. после предварительной упаковки в контейнер «stericlin».

Операция производилась под комбинированным наркозом (доза препаратов рассчитывалась в зависимости от массы животного): реланиум 0,5% – 4мл внутримышечно и кетамин 5% – 2,0–4,0 мл внутривенно. В асептических условиях поэтапно производился разрез кожи головы в инфра-орбитальной области с обнажением скуловой кости. Надкостница отсепаровывалась и отводилась в сторону. Далее при помощи медицинского бора и циркулярной насадкой выполнялась сквозная остеотомия скуловой кости.

Область произведенной остеотомии обрабатывалась стерильным раствором натрия хлорида 0,9% для удаления из раны костной стружки, препятствующей полному контакту имплантата и окружающих тканей. В области сформированной остеотомии осуществлялся остеосинтез скуловой кости титановой пластиной с наноструктурным напылением, фиксируемой титановыми шурупами (рис. 4). Дополнительно область остеосинтеза укрывалась ранее отсепарованной надкостницей. Операционная рана зашивалась послойно, наглухо.

Вторым этапом производился линейный разрез кожи по наружной поверхности левого предплечья в верхней трети в проекции локтевой кости. Кожные лоскуты и подлежащие мышцы мобилизовались и отводились в стороны. После обнажения локтевой кости производилась отсепаровка надкостницы.



Рис. 4. Титановая пластинка в позиции фрагмента скуловой кости, вид непосредственно после имплантации.

Посредством медицинского бора с циркулярной насадкой производилась остеотомия локтевой кости на уровне верхней и средней третей. Операционная рана обрабатывалась растворами антисептиков. Далее осуществлялся остеосинтез в области остеотомии посредством фиксации титановой пластины с наноструктурным напылением (рис. 5). Операционная рана зашивалась послойно, наглухо.

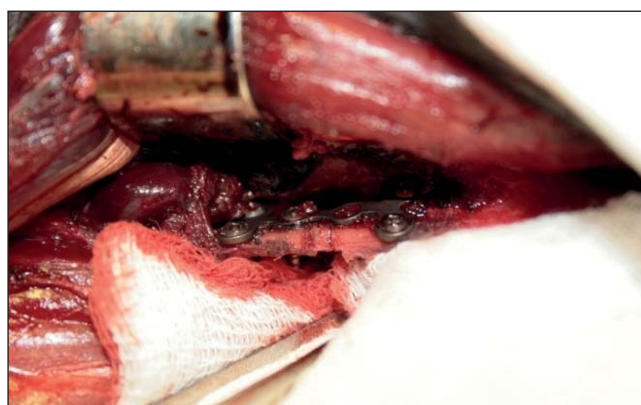


Рис. 5. Область остеосинтеза непосредственно после имплантации.

В послеоперационном периоде животные находились на стандартном пищевом и питьевом рационах. С целью предотвращения местных воспалительных реакций проводилась антибактериальная терапия в течении 7 дней препаратом «Цефтриаксон» 1гр. в/м 2 раза в день. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, операционные раны заживали первичным натяжением. Все послеоперационные раны на фоне антибактериальной терапии оставались без признаков воспаления. Лихорадки не было отмечено ни у одного животного.

В первые дни после операции у всех животных отмечались функциональные нарушения в виде

1. Уменьшения интенсивности жевательных движений.

2. Нарушений походки (уменьшение нагрузки на оперированную конечность). Обычный ритм жевательных движений восстановился у всех животных на 4–5 день.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Положение титановых пластин в области остеосинтеза контролировалось непосредственно в день имплантации посредством рентгенологического исследования. Рентгенологический контроль положения имплантов, а также окружающих тканей, проводился в сроки 4 и 6 недель после операции (рис. 6 и 7).

При рентгенологическом исследовании отмечается отсутствие признаков воспаления, перистальных реакций, патологической подвижности соединяемых фрагментов костей. Сформированы полноценные костные мозоли, что особенно хорошо видно на примере локтевых костей (рис. 7).

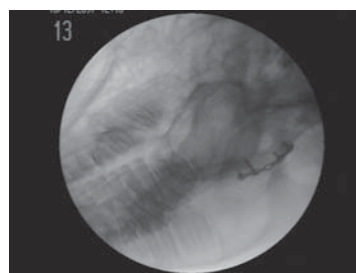


Рис. 6. Положение имплантата (скуловая кость) через 6 недель



Рис. 7. Положение имплантата локтевая кость) через 6 недель. Стрелкой показана костная мозоль.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Микроскопическое описание (через 4 недели после операции)

В костно-хрящевых манжетах, расположенных на концах костных обломков отмечается выраженное вторичное окостенение, характеризующееся замещением хрящевой ткани костными балками. Однако по периферии манжет сохраняется хрящевая шапочка, что может быть связано как с подвижностью костных обломков из-за недостаточной фиксации, так и нарушением трофики из-за недостаточной васкуляризации вновь образованной кости. В зоне остеотомии среди фиброзной ткани имеются небольшие остатки кровяных сгустков (рис. 8).

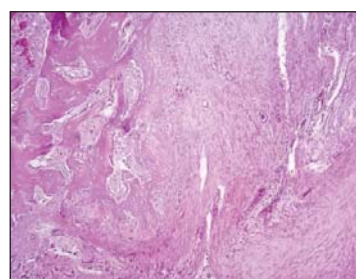


Рис. 8. Микрофотография зоны остеотомии через 4 недели после операции.

Данная микроскопическая картина характерна для препаратов, полученных после имплантации пластин с обоими типами покрытий, достоверных различий между покрытиями не выявлено.

Микроскопическое описание через 6 недель после операции:

На последующих этапах признаки остеointеграции для всех препаратов усиливались – к 6 неделе завершается вторичное окостенение, проявляющееся в исчезновении хрящевых шапочек. На препаратах, полученных через 6 недель имплантации (рис.9), практически отсутствуют кровяные сгустки. Отмечается полное исчезновение признаков разрушения и некроза мягких тканей, прилежащих к концам бывших костных фрагментов и новообразованной кости. Наблюдается исчезновение пустых костных лакун, что свидетельствует об отсутствии некроза кости.

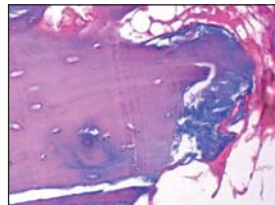
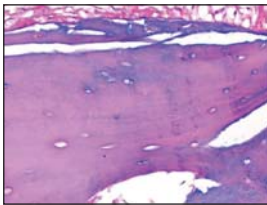


Рис. 9. Вновь образованная кость в окрестности импланта к 6 неделе.

Полученный в эксперименте данные позволили приступить к ограниченным клиническим испытаниям перфорированных титановых пластин с использованием композиционных СВС мишеней производства ООО «Конмет». Испытания были проведены на базе отделения микрохирургии ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена на 9 пациентах, находившихся в стационаре на разных этапах специального противоопухолевого лечения.

Объем и характер хирургического вмешательства:

Операции по остеосинтезу посредством перфорированных титановых пластин производства ООО «Конмет» осуществлялись по комбинированной анестезией в асептических условиях операционного блока МНИОИ им.П.А.Герцена. Предварительно все образцы подвергались стерилизации в аппарате холодной плазменной обработки в парах перекиси водорода в течении 50 мин. после предварительной упаковки в контейнер «stericlin».

При хирургическом вмешательстве по поводу остаточной опухоли слизистой оболочки полости рта с вовлечением в процесс тела нижней челюсти после ранее проведенного химиолучевого лечения производилось удаление опухоли в пределах здоровых тканей с блоковой резекцией фрагмента тела нижней челюсти (1 случай), с последующим остеосинтезом резецированных фрагментов нижней челюсти титановой пластиной с наноструктурным покрытием фиксированной посредством титановых шурупов. Дефект слизистой полости

рта и обнаженные костные структуры укрывали перемещенными слизистыми и мышечными лоскутами полости рта. (рис. 10 а,б,в).

Хирургическое вмешательство при отсутствии опухолевого рецидива, требующее коррекции тканей после ранее перенесенного противоопухолевого лечения, включало в себя иссечение рубцово-измененных тканей, мобилизацию костных фрагментов ранее пересаженного трансплантата и сохраненных собственных костных фрагментов челюстно-лицевого скелета. При необходимости производился демонтаж ранее установленных стабилизирующих материалов и повторная остеотомия. Далее производилась контурная пла-

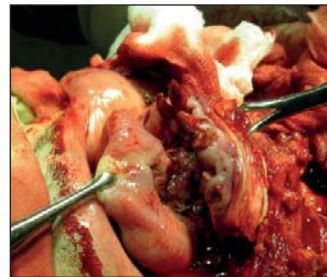


Рис.10а.: Опухоль дна полости рта.



Рис.10б.: Резекционный этап.



Рис. 10в.: Область остеосинтеза.

стика костных фрагментов аутотрансплантата согласно конфигурации конкретной области лицевого скелета с остеосинтезом титановой пластиной костных фрагментов. Дополнительно производилась коррекция избытка мягких тканей лица. Операционная рана ушивалась послойно с тщательной изоляцией мягкими тканями области остеосинтеза (рис. 11 а,б,в,г,д).

При хирургических вмешательствах по коррекции лоскута в зоне стенок орбиты производился инфраорбитальный доступ к тканям орбиты и верхней челюсти, с иссечением рубцовоизмененных тканей. Обнажались ткани ранее пересаженного лоскута, при необходимости производилась редукция избытка костного фрагмента ранее пересаженного лоскута. Согласно дефекту костных



Рис. 11 а. Повторная остеотомия зоны ранее произведенного остеосинтеза.

Рис. 11 б. Больная Ч. Остеосинтез между фрагментом горизонтальной ветви нижней челюсти и костным фрагментом подвздошного трансплантата.

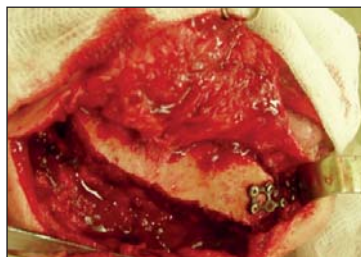


Рис. 11 в. Больной О. Остеосинтез между фрагментом резецированной вертикальной ветви нижней челюсти слева и костным фрагментом малоберцового трансплантата.

Рис. 11 г. Больная Г. Остеосинтез между фрагментом резецированной вертикальной ветви нижней челюсти слева и костным фрагментом малоберцового трансплантата.

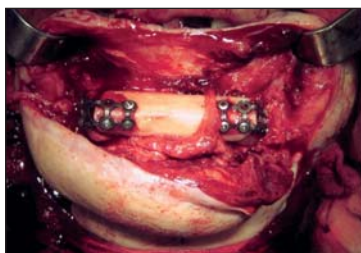


Рис. 11 д. Больная Ш. область двойного остеосинтеза ранее пересаженного малоберцового трансплантата.

структур черепа, по имеющейся стериолитографической модели выполнялось моделирование титановой пластины согласно анатомическим контурам орбиты, дополнительно к имплантату фиксировался фрагмент резецированного костного фрагмента ауто трансплантата. Смоделированный имплантат располагался в операционном дефекте и фиксировался к окружающим костным структурам посредством титановых шурупов. Операционная рана зашивалась наглухо с тщательной изоляцией титанового имплантата окружающими мягкими тканями (рис. 12а, б, в).

Послеоперационный период оценивали: по клиническому течению раневого процесса (наличию отека и гиперемии слизистой оболочки в области хирургического вмешательства, состоя-

тельности швов, общей температурной реакции организма), клинико-лабораторными показателями (общий анализ крови, биохимический анализ крови), рентгенологически - картина состояния области пластики костного дефекта и окружающих тканей). Во всех 6 случаях отмечено заживление операционной раны первичным натяжением; швы сняты на 10-14 суток. Контрольный осмотр и рентгенологический контроль осуществляли согласно требованиям к срокам динамического наблюдения онкологических больных. Рентгенограммы больных представлены ниже.

ВЫВОДЫ

1. Проведены испытания имплантов на крупных лабораторных животных, которые показали их адекватность с точки зрения биосовместимости, а также функциональную адекватность. В отличие от ранее проведенных исследований испытания проводились на данном этапе в условиях замещения дефектов в опорных структурах, схожих по массо-габаритным характеристикам с человеческими.
2. Проведено изучение биосовместимости титановых имплантов с биоактивными наноструктурными покрытиями (токсикологические исследования и бактериологические испытания процедур стерилизации имплантов). Имплантаты не проявили токсического действия, соответствуют требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, длительно контактирующим с внутренней средой организма. Имплантаты не проявили цитотоксического действия на культуре фибробластов мышцы линии 3Т3 клон SC-1, соответствуют требованиям, предъ-



Рис. 12 а. Больная Б. Операционная рана инфраорбитальной области, избыток костного фрагмента ранее пересаженного подвздошного трансплантата.



Рис. 12 б. Больная Б. Моделирование титанового имплантата согласно дефекта орбиты.

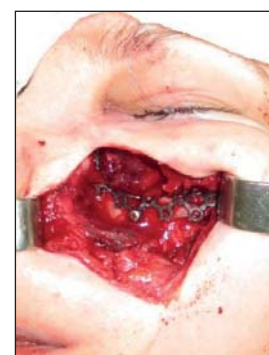


Рис. 12 в. Больная Б. Вид операционной раны.



Рис. 13 а. Рентгенограммы больной Г. (до и после операции)



Рис. 13 б. Рентгенограммы больного О. (до и после операции)



Рис. 13 в. Рентгенограммы больной Ш. (до и после операции)



Рис. 13 в. Рентгенограммы больной Б. (до и после операции)

- являемым к медицинским изделиям, постоянно контактирующим с внутренней средой организма. Имплантаты не проявили общетоксического и пирогенного действия на кроликов, соответствуют требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, постоянно контактирующим с внутренней средой организма. Имплантаты не проявили раздражающего действия на кожу кроликов, соответствуют требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, постоянно контактирующим с внутренней средой организма. Имплантаты не проявили раздражающего и сенсибилизирующего действия на кожу морских свинок, соответствуют требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, постоянно контактирующим с внутренней средой организма. Имплантаты не проявили токсического действия на окружающие ткани при имплантации в подкожную ткань и мышцу крыс, соответствуют требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, постоянно контактирующим с внутренней средой организма.
3. Ограниченные медицинские испытания перфорированных титановых пластин производства ООО «Конмет» показали целесообразность их использования в онкологии для восстановления

костных дефектов при хирургических вмешательствах.

- Материал удобен и прост в применении, обеспечивает адекватный остеосинтез костных дефектов.
- Аллергических и местно воспалительных реакций при использовании перфорированных титановых пластин производства ООО «Конмет» не отмечено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D.V. Shtansky, N.A. Glushankova, A.N. Sheveiko, M.A. Kharitonova, T .G. Moizhess, E.A. Levashov, F. Rossi, "Design, characterization and testing of TiC-based multicomponent coatings for load-bearing biomedical applications", *Biomaterials*, 26 (2005) 2909.
2. D.V. Shtansky, E.A. Levashov, N.A. Glushankova, N.B. D'yakonova, S.A. Kulinich, M.I. Petrzhik, F.V. Kiryukhantsev-Korneev, F. Rossi, "Structure and Properties of ZrO₂ and CaO-doped TiC_xNy Coatings for Biomedical Applications, Surface and Coatings Technology", v. 182, No.1 2004, pp. 101-111.
3. D.V. Shtansky, "Multicomponent nanostructured thin films. Deposition, Characterization, Testing and Application", in book: "Nanostructured Thin Films and Nanodispersion Strengthened Coatings", NATO Series, Eds. A.A. Voevodin, D.V. Shtansky, E.A. Levashov, J.J. Moore, Kluwert Acad. Publ., 2004, pp. 155-166.

Адрес для корреспонденции:

Филюшин М.М.
МНИОИ им. П.А. Герцена
125284 г. Москва. 2-й Боткинский проезд, д.3
E-mail: filushin_m@mail.ru

Correspondence to:

Filyushin M.M.
P.A. Herzen Moscow cancer Research Institute
125284 Moscow 2nd Botkinsky Proezd, 3,
E-mail: filushin_m@mail.ru

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНАХ, ПОДВЕРЖЕННЫХ РАДИОАКТИВНОМУ ЗАГРЯЗНЕНИЮ.

Романчишен А.Ф., Гостимский А.В.,
Привалов В.А., Демидчик Ю.Е.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая
медицинская академия
Центр эндокринной хирургии и онкологии, Санкт-Петербург
Челябинская государственная медицинская академия
Белорусская Медицинская Академия последипломного
образования, Минск

THYROID CANCER IN CHILDREN AND ADOLESCENTS LIVING IN REGIONS WITH RADIOACTIVE CONTAMINATION.

Romanchishen A.F., Gostymsky A.V.,
Privalov V.A., Demidchik Ju.E.

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy.
Saint Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology
Saint Petersburg
Chelyabinsk State Medical Academy
Belorussian Medical Academy of post-graduate education, Minsk

Цель работы: Изучить клинические проявления рака щитовидной железы у детей и подростков, проживающих в различных регионах.

Материал и методы: Анализирована заболеваемость РЩЖ детей и подростков в различных регионах в зависимости от возраста и пола, клинические проявления рака: местный рост опухолей, лимфоинвазивность новообразований в различных группах, частота отдаленных метастазов.

Результаты и обсуждение: Рак щитовидной железы у детей и подростков характеризуется агрессивным течением. При этом спорадические и радиоиндуцированные карциномы протекают более агрессивно, чем карциномы у пациентов, проживающих в йододефицитных регионах. Агрессивный местный рост и распространение новообразований характерен для всех карцином щитовидной железы у детей и подростков. Недостаток поступления йода в организм, вызывал высокую ТТГ-стимуляцию железы и приводил к возникновению многофокусного роста новообразований. Однако эти карциномы медленно прогрессировали и, в подавляющем большинстве наблюдений, не выходили за пределы капсулы железы. Наибольшая частота регионарного и отдаленного метастазирования была выявлена у больных радиоиндуцированным раком щитовидной железы. Спорадические карциномы занимали промежуточное место по агрессивности местного роста и распространения за пределы железы.

Выводы:

1. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы детского и взрослого населения Санкт-Петербурга и Республики Беларусь совпали по форме и времени. Но число заболевших в Санкт-Петербурге было меньшим, что объясняется более низким уровнем радиационного загрязнения территории после Чернобыльской катастрофы.
2. Дети и подростки с узловыми новообразованиями щитовидной железы составляют группу высокого риска по раку, так как у каждого четвертого ребенка под видом узлового зоба протекает рак щитовидной железы, что в 1,7 раз превышает этот показатель у взрослых. Рак щитовидной железы в детском и подростковом возрасте протекает агрессивнее, чем у пациентов в старшем возрасте, в отношении распространения опухоли в железе, регионарного и отдаленного метастазирования новообразований.
3. Агрессивный местный рост и распространение новообразований характерны для всех новообразований щитовидной железы у детей и подростков. Недостаток поступления йода в организм приводил к возникновению многофокусного роста новообразований, которые, однако, прогрессируют медленно и в подавляющем большинстве наблюдений не выходят за пределы капсулы железы.
4. Наибольшая частота регионарного и отдаленного метастазирования была выявлена у больных радиоиндуцированным раком щитовидной железы. Спорадический рак занимает промежуточное место по агрессивности местного роста и распространения за пределы железы.

Ключевые слова: Щитовидная железа, рак, дети, Чернобыльская катастрофа.

The objective: To study clinical presentation of thyroid cancer in children and adolescents living in different regions.

Material and methods: The incidence of thyroid cancer in children and adolescents living in different regions according to age and gender, clinical presentation of cancer disease: tumor growth, involving of lymph nodes for different groups, rates of distant metastases are analyzed.

Results and discussion: Thyroid cancer in children and adolescents is an aggressive disease. Sporadic and radiation-induced carcinomas are more aggressive than carcinomas in patients from iodine-poor regions. Locally aggressive growth and tumor spreading are typical for thyroid cancer in children and adolescents. Insufficient iodine intake caused stimulation of thyroid gland by TSH and caused multifocal tumor growth. However, these carcinomas had slow progression and

generally did not spread through the capsule of thyroid gland. Patients with radiation-induced thyroid cancer rate had the highest rate of regional and distant metastases. Sporadic carcinomas were intermediate in terms of aggression of local growth and spreading outside the gland.

Conclusion:

1. Trend curves of thyroid cancer incidence in children and adults of Saint Petersburg and Belorussia were synchronous and had similar shapes. However the number of cases was less in Saint Petersburg, that is due to lower level of radioactive contamination after Chernobyl disaster.
2. Children and adolescents with nodal lesions of thyroid gland have a high risk of cancer, because one in four children has thyroid cancer posing as nodular goiter, that is 1,7 times higher comparing with adults. Thyroid cancer in children and adolescents is more aggressive in terms of tumor growth in thyroid gland, regional and distant metastases, comparing with older patients.
3. Aggressive local growth and tumor spreading are common for all thyroid tumors in children and adolescents. Insufficient iodine intake caused multifocal tumor growth, which progressed slowly and typically did not spread through capsule of thyroid gland.
4. The highest rate of regional and distant metastases was in patients with radiation-induced thyroid cancer. Sporadic carcinomas were intermediate in terms of aggression of local growth and spreading outside the gland.

Key words: Thyroid gland, cancer, children, Chernobyl disaster.

Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) среди детей и подростков в мире равняется 0,02-0,03 на 100 000 [12]. В России этот показатель в 2000 г. составил 0,17 на 100 000 [7].

Клиническая картина РЩЖ в детском и подростковом возрасте скудна [4]. Описываемые С.В. Осиповым (2002) симптомокомплексы в виде ощущения давления и тяжести в области шеи, синдрома Горнера, дисфагии, компрессии верхней полой вены, осиплости голоса встречаются редко, лишь в случаях запущенных карцином. Ю.Е. Демидчик (2003) отметил, что у подавляющего большинства детей (75,7%) РЩЖ протекал бессимптомно. Опухоль обычно выявляют при ультразвуковом исследовании шеи или во время профилактических осмотров.

Клиническое течение карцином ЩЖ в детском и подростковом возрасте отличается рядом особенностей, связанных с агрессивным местным ростом опухолей, лимфоинвазивностью, высокой частотой отдаленных метастазов. При этом частота проявлений карцином разными авторами приводится разная. Так, выход опухолей за пределы капсулы ЩЖ (T_{3-4}) в детском и подростковом возрастах достигает 24,1-52,0% [3, 10], частота мультифокального роста новообразований – 65,6% [9, 11].

Регионарные метастазы к моменту первой операции выявляют у 36,8-93,0% детей [1, 6, 8, 10]. При этом в литературе нет достоверного объяснения столь значительного разброса частоты регионарного метастазирования детского рака ЩЖ. Практически все авторы ограничиваются констатацией наличия регионарных метастазов, не связывая их появление с патогенетическими механизмами развития злокачественной опухоли.

В отношении частоты отдаленных метастазов рака ЩЖ у детей сведения в литературе также разноречивы. Ряд авторов приводят цифры, превышающие 50% [2]. По другим данным, частота выявления отдаленных метастазов у детей не превышает 12-17% [9, 10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

В работе представлен анализ 1 575 наблюдений карцином щитовидной железы у детей и подростков, проживающих в различных регионах Российской Федерации и Республики Беларусь. Все пациенты распределены на три клинические группы.

Первую группу составили 95 больных спорадическим раком щитовидной железы, находившихся на лечении в клинике госпитальной хирургии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (СПбГМПА).

Во вторую группу объединены пациенты, проживающие в двух йододефицитных регионах Российской Федерации – Челябинской и Архангельской областях. Это 149 детей и подростков, оперированных в клинике общей хирургии Челябинской государственной медицинской академии на базе Челябинского областного центра хирургической эндокринологии. Еще 30 больных находились на лечении в клинике онкологии Северного государственного медицинского университета на базе Архангельского областного клинического онкологического диспансера. Всего под наблюдением находились 179 детей и подростков с раком щитовидной железы, проживающих в йододефицитных регионах.

Третью группу составили больные детского и подросткового возрастов, проживающие в Республике Беларусь и подвергшиеся лучевому воздействию после аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году. В работу вошел 1 301 больной радиоиндуцированным раком щитовидной железы. Все пациенты находились на лечении в Республиканском центре опухолей щитовидной железы.

Изучены заболеваемость РЩЖ детей и подростков в различных регионах в зависимости от возраста и пола, клинических проявлений рака: местный рост опухолей, лимфоинвазивность новообразований, частота отдаленных метастазов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа заболеваемости РЩЖ выявлено, что пик числа оперированных пациентов детского возраста по поводу рака в Санкт-Петербурге совпадал с максимальной детской заболеваемостью в Беларуси (рис. 1). Данное обстоятельство может свидетельствовать о влиянии негативных последствий Чернобыльской катастрофы на рост числа больных РЩЖ детского возраста в Санкт-Петербурге. Число заболевших в Санкт-Петербурге было меньшим, что объясняется меньшим уровнем радиационного загрязнения территории.

Заболеваемость детей и подростков эндемическими опухолями в эти же годы сохранялась примерно на одном уровне.

В клинике госпитальной хирургии СПбГПМА

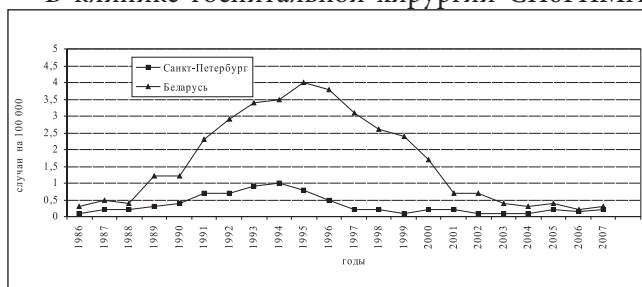


Рис. 1. Заболеваемость раком щитовидной железы детей и подростков в Санкт-Петербурге и Республике Беларусь

оперирован 371 больной узловыми новообразованиями щитовидной железы в детском и подростковом возрасте. Злокачественные новообразования при этом отмечены в четверти наблюдений – 95 (25,6%) (рис. 2).

Среди 19 369 взрослых пациентов с узлами в

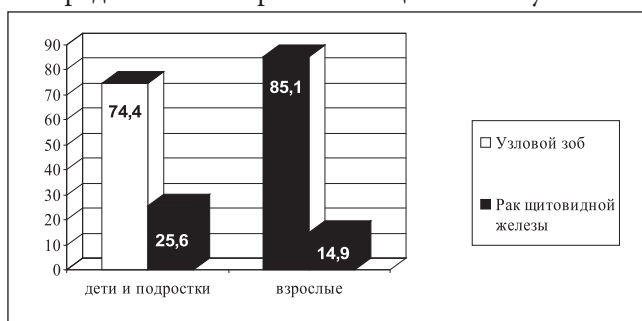


Рис. 2. Частота рака щитовидной железы под маской узлового зоба у взрослых, детей и подростков.

щитовидной железе, оперированных в клинике госпитальной хирургии, доля больных карциномами составила 14,9%.

Таким образом, вероятность выявления рака щитовидной железы под маской узлового зоба у детей и подростков в 1,7 раза выше, чем у взрослых. Данное обстоятельство позволяет отнести больных узловым зобом детского и подросткового возраста в группу высокого онкологического риска.

Наиболее часто РЩЖ встретился у пациентов в старшем школьном возрасте (табл. 1). Таких больных было 841, что составило 53,4%. Во всех

рассматриваемых группах старшеклассников было большинство: среди больных спорадическим раком – 59 (62,1%), у пациентов эндемическими карциномами – 97 (54,2%), у детей с радиоиндуцированным раком – 685 (52,7%).

Таблица 1

Характеристика больных РЩЖ по возрасту в разных группах (в %)				
Рак щитовидной железы	Возраст, число больных			
	3-7 лет (n = 55)	8-11 лет (n = 211)	12-17 лет (n = 841)	18-20 лет (n = 468)
Спорадический	-	13,7	62,1	24,2
Эндемический	1,7	8,4	54,2	35,7
Радиоиндуцированный	4,0	14,1	52,7	29,2
Всего	3,5	13,4	53,4	29,7

Примечание: % указаны от числа наблюдений в возрастной группе.

В подростковом возрасте РЩЖ отмечен у 468 (27,4%) больных. Наибольший удельный вес подростков был в группе больных эндемическим РЩЖ – 64 (35,7%). Спорадический и радиоиндуцированный рак у подростков выявлялся реже – 23 (24,2%) и в 381 (29,3%) соответственно.

В младших возрастных группах РЩЖ встретился реже. У детей младшего школьного возраста рак выявлен в 211 (13,6%) наблюдениях. Больных спорадическими карциномами при этом было 13 (13,7%). Среди детей второй группы младшего школьного возраста выявлено 15 (8,4%) больных, а у облученных детей рак был обнаружен в 183 (14,1%) наблюдениях.

Среди дошкольников РЩЖ отмечен у 55 (3,5%). Эндемический рак выявлен у 3 (1,7%) детей, радиоиндуцированный – у 52 (4,0%). Больных спорадическим РЩЖ в дошкольном возрасте не выявлено.

В различных исследуемых группах средний возраст больных был разным. В группе детей и подростков со спорадическим РЩЖ он составил $16,3 \pm 0,31$ лет (возрастной интервал от 8 до 20 лет), у больных из йододефицитных регионов – $15,4 \pm 0,43$ лет (от 4 до 20 лет). Радиоиндуцированный РЩЖ отмечен у детей в возрасте от 4 до 20 лет, средний возраст – $13,5 \pm 0,64$ лет.

Таким образом, во всех группах наиболее часто болели дети старшего школьного возраста. Вместе с тем, радиоиндуцированный РЩЖ встречался чаще в более младших возрастных группах (дошкольной и младшей школьной), что объясняется негативным влиянием ионизирующей радиации на активно растущий организм.

Среди больных преобладали девочки (табл. 2). РЩЖ у них встретился в 1 048 наблюдениях, у мальчиков – в 527. Соотношение «м : ж» составило 1 : 2,0.

В различных группах соотношение было разным. В группе больных спорадическим РЩЖ оно составило 1 : 2,8 (мальчиков – 25, девочек – 70), среди детей, проживающих в регионах зобной эндемии, – 1 : 3,7 (мальчиков – 37, девочек – 147). Среди больных

радиоиндуцированным РЩЖ мальчиков было больше в соотношении 1 : 1,8 (мальчиков – 465, девочек – 836).

Таблица 2

Распределение детей и подростков по полу				
Пол	Рак щитовидной железы, группы			
	Число больных	Спорадический I	Эндемический II	Радиоиндуцированный III
Мальчики	527	25	37	465
Девочки	1 048	70	142	836
Соотношение «М : Ж»	1 : 2,0	1 : 2,8	1 : 3,7	1 : 1,8

В рассматриваемых группах больных соотношение мальчиков и девочек зависело от возраста пациентов. В группе больных спорадическим РЩЖ наибольшее число больных мальчиков было в группе детей старшего школьного возраста – 20 наблюдений (табл. 3). Девочек этого возраста было 39. Соотношение «м : ж» в этом возрасте составило 1 : 2,0. Среди детей младшего школьного возраста и подростков девочки встретились чаще: их было 11, мальчиков – 2. У девочек-подростков РЩЖ выявлен в 20 наблюдениях, у мальчиков – в 3. Соотношение «м : ж» у младших школьников и подростков составило 1 : 5,5 и 1 : 6,7 соответственно. Какой-либо закономерности в заболеваемости спорадическим РЩЖ лиц мужского и женского пола в различных группах выявить не удалось. Средний возраст мальчиков и девочек со спорадическим РЩЖ составил $15,9 \pm 0,43$ и $16,5 \pm 0,12$ лет соответственно.

Таблица 3

Соотношение «м : ж» в различных группах в зависимости от возраста				
Рак щитовидной железы	Возраст			
	3-7 лет	8-11 лет	12-17 лет	18-20 лет
Спорадический	-	1 : 5,5	1 : 2,0	1 : 6,7
Эндемический	2 : 1	1 : 2,8	1 : 3,6	1 : 5,4
Радиоиндуцированный	1 : 1,2	1 : 1,6	1 : 2	1 : 1,8

У больных эндемическим РЩЖ в группе детей младшего школьного возраста девочек было 11 из 15 больных этой возрастной группы, соотношение – 1 : 2,8. Среди детей старшего школьного возраста девочек было больше, соотношение «м : ж» в этой группе составило 1 : 3,6 (21 мальчик и 76 девочек). Наибольший удельный вес девочек отмечен в группе подростков. Число больных РЩЖ девочек в этой группе было 54, мальчиков – 10 (соотношение – 1 : 5,4).

Средний возраст в группах мальчиков и девочек у больных эндемическим РЩЖ был разный: у девочек – $16,2 \pm 1,47$ лет, у мальчиков – $14,3 \pm 1,12$ лет.

Наибольший удельный вес мальчиков, больных радиоиндуцированным РЩЖ, был в группах детей дошкольного и младшего школьного возрастов. Выявлено соответственно 24 и 69 наблюдений. Девочек в этих возрастных группах было 28 и 108. Соотношение «м : ж» у дошкольников и в младшей школь-

ной группе соответственно составило 1 : 1,2 и 1 : 1,6. В группе детей старшего школьного возраста девочки соотношение составило 1 : 2 (230 мальчиков и 455 девочек). Среди подростков, больных радиоиндуцированным РЩЖ, мальчиков было 136, девочек – 245, соотношение «м : ж» – 1 : 1,8.

Средний возраст в группах мальчиков и девочек не различался ($13,8 \pm 0,16$ лет у девочек, $13,1 \pm 0,21$ лет – у мальчиков).

Таким образом, пол пациента не оказывал значимого влияния на заболеваемость РЩЖ в младших возрастных группах у больных эндемическим и радиоиндуцированным раком. Среди пациентов старшего школьного возраста и подростков во всех группах преобладали девочки, что обусловлено влиянием эндогенных факторов в период полового созревания.

Время от появления первых признаков заболевания до хирургического лечения у детей и подростков составило $9,5 \pm 1,18$ мес.

Анамнез заболевания в группах был разным. В первой группе больных анамнез насчитывал от 1 мес. до 13 лет (в среднем $10,2 \pm 1,34$ мес.), во второй группе – от 2 недель до 8 лет (в среднем $8,4 \pm 1,12$ мес.), в третьей группе – от 1 недели до 6 лет (в среднем $6,0 \pm 0,34$ мес.).

Таким образом, негативное влияние ионизирующей радиации на ЩЖ ребенка проявлялось рано: анамнез заболевания составил всего полгода. При этом средний возраст больных был достоверно ниже, чем в других группах.

К особенностям местного роста новообразований ЩЖ следует отнести агрессивный местный рост, проявлявшийся либо прорастанием капсулы железы (распространенность оценивали при этом как T_3), либо врастанием в окружающие анатомические структуры (T_4) и многофокусный рост опухолей (табл. 4).

Выход опухоли за пределы ЩЖ выявлен у 242 (15,4%) больных.

В большинстве наблюдений опухоль прорастала капсулу ЩЖ (распространенность рака T_3) – 208 (13,2%) детей. Реже выявлено врастание злокачественных новообразований в окружающие анатомические структуры (T_4) – 33 (2,2%) пациента.

Таблица 4

Характеристики местного роста РЩЖ у детей и подростков разных групп				
Рак щитовидной железы	Врастание опухолей в капсулу железы и окружающие ткани, %			Мультицентрический рост опухолей, %
	T_3	T_4	Всего	
Спорадический (n = 95)	8,4	9,5	17,9	9,5
Эндемический (n = 179)	1,1	6,7	7,8	17,3
Радиоиндуцированный (n = 1301)	15,2	0,9	16,1	18,1
В среднем по всем группам (n = 1575)	13,2	2,2	15,4	17,6

У больных спорадическим РЩЖ выход опухоли за пределы ЩЖ выявлен у 17 (17,9%) детей и подростков, прорастание капсулы ЩЖ (T_3) – у 8 (8,4%), врастание опухоли в окружающие анатомические структуры (короткие мышцы шеи, трахея, возвратные гортанные нервы, околощитовидные железы, гортань, пищевод) – у 9 (9,5%).

У детей с эндемическим РЩЖ выход злокачественных новообразований за пределы органа выявляли реже – 14 (7,8%) больных: у 2 (1,1%) опухоль проросла капсулу ЩЖ (T_3), у 12 (6,7%) распространенность опухоли расценена как T_4 .

Выход опухоли за пределы капсулы ЩЖ выявлен во время оперативных вмешательств у 210 (16,1%) больных радиоиндуцированным РЩЖ: распространение опухоли T_3 – у 198 (15,2%), врастание в окружающие анатомические структуры (T_4) – у 12 (0,9%) пациентов.

Мультицентрический рост опухолей у детей и подростков выявлен в 276 (17,6%) наблюдениях: у 9 (9,5%) больных спорадическим РЩЖ, у 31 (17,3%) пациента с эндемическим РЩЖ и у 236 (18,1%) больных радиоиндуцированным РЩЖ.

РЩЖ у детей и подростков развивался как в неизменной железе, так на фоне других заболеваний органа, что зачастую затрудняло диагностику злокачественных новообразований.

Спорадический рак в неизменной ЩЖ встретился в подавляющем большинстве наблюдений – 81 (85,2%), сочетание рака и одиночных доброкачественных узлов – у 5 (5,3%), с многоузловым эутиреоидным зобом – у 4 (4,2%), с аутоиммунным тиреоидитом – у 4 (4,2%) больных. У 1 (1,1%) пациента злокачественная опухоль развивалась на фоне диффузного токсического зоба.

Эндемический РЩЖ на фоне неизменной ткани ЩЖ развился у 136 (76,0%) больных. У части пациентов рак сочетался с другими заболеваниями. Так, у 8 (4,5%) детей РЩЖ развился на фоне одиночных доброкачественных узлов. Отмечено по 2 (1,1%) наблюдения сочетания рака с многоузловым зобом и диффузным токсическим зобом. Наиболее часто РЩЖ развивался на фоне аутоиммунного тиреоидита – 31 (17,3%) пациент.

Радиоиндуцированный рак во всех наблюдениях диагностирован на фоне неизменной ткани железы.

Таким образом, местный рост злокачественных новообразований ЩЖ был агрессивным у больных РЩЖ во всех рассматриваемых группах.

Высокую частоту выхода спорадического рака за пределы ЩЖ можно объяснить агрессивностью опухолей в рассматриваемой группе, ростом злокачественных новообразований на фоне других заболеваний органа, что затрудняло диагностику и удлиняло анамнез. РЩЖ у детей, проживавших на облученных территориях, выявляли активно в ходе диспансерных профилактических осмотров, время от постановки диагноза до хирургического лечения было при этом меньше, а опухоли в боль-

шинстве наблюдений локализовались в пределах железы, несмотря на высокую частоту мультицентрического роста.

Недостаток поступления йода в организм, вызывая высокую ТТГ-стимуляцию ЩЖ, приводил к возникновению многофокусного роста новообразований, при этом медленно прогрессирующих, в подавляющем большинстве наблюдений локализованных в пределах капсулы железы.

Регионарные метастазы РЩЖ до и в ходе первых операций выявлены более чем у половины больных – в 986 (62,6%) наблюдений (табл. 5). В послеоперационном периоде регионарные метастазы обнаружены еще у 151 (9,6%) больного. Таким образом, метастазы в регионарных лимфатических узлах до операции и в ходе послеоперационного наблюдения за больными были выявлены у 1137 (72,2%) детей.

Частота поражения шейных лимфатических узлов в разных группах различалась.

Регионарные метастазы в шейных лимфатических узлах, выявленные до и в ходе операций, встретились у 51 (53,7%) больного спорадическим раком. После хирургического лечения больных все дети и подростки наблюдались в клинике. За время наблюдения у 10 пациентов выявлены регионарные метастазы опухоли в сроки от 6 мес. до 6 лет, что составило 10,5% всех наблюдений. Следовательно, спорадический РЩЖ у детей и подростков метастазировал в регионарные лимфоузлы более чем в половине наблюдений (64,2%).

Метастазы эндемического РЩЖ в регионарных лимфатических узлах, выявленные до первой операции, встретились в 54 (30,2%) наблюдениях. В послеоперационном периоде выявлены регионарные метастазы еще у 7 (3,9%) больных. Всего регионарные метастазы в этой группе больных были обнаружены в 61 (34,1%) наблюдении.

Наибольшая лимфоинвазивность выявлена у больных радиоиндуцированным РЩЖ. Регионарные метастазы к моменту операции выявлены у 881 (67,7%) пациента. В ходе наблюдения за больными радиоиндуцированным РЩЖ метастатические лимфатические узлы диагностированы еще в 134 (10,3%) наблюдениях.

Таблица 5

Характеристика метастазирования РЩЖ у детей и подростков						
Рак щитовидной железы	Регионарные метастазы, %			Отдаленные метастазы, %		
	До операции	После операции	Всего	До операции	После операции	Всего
Спорадический (n = 95)	53,7	10,5	64,2	9,5	3,2	12,7
Эндемический (n = 179)	30,2	3,9	34,1	1,7	1,7	3,4
Радиоиндуцированный (n = 1 301)	67,7	10,3	78,0	14,0	17,9	31,9
Всего (n = 1 575)	62,6	9,6	72,2	12,3	15,2	27,5

В целом регионарные метастазы у детей третьей группы отмечены у 1 015 больных, что составило 78,0% всех наблюдений с радиоиндуцированным раком.

Отдаленные метастазы РЩЖ выявлялись во всех рассматриваемых группах (табл. 5).

Всего до операции отдаленные метастазы диагностированы у 194 (12,3%) больных. В последующем поражение других органов выявлено в 239 (15,2%) наблюдениях. В целом отдаленные метастазы РЩЖ у детей и подростков выявлены в 433 (27,5%) наблюдениях.

Перед операцией и сразу после нее отдаленные метастазы установлены у 9 (9,5%) больных спорадическим РЩЖ. В ходе наблюдения за больными первой группы после операции у 3 (3,2%) детей и подростков выявлены отдаленные метастазы РЩЖ. Всего у пациентов данной группы отдаленные метастазы были обнаружены в 12 (12,7%) наблюдениях.

На момент оперативного вмешательства у 3 (1,7%) пациентов с эндемическим РЩЖ диагностированы отдаленные метастазы опухоли. В послеоперационном периоде отдаленные метастазы рака выявлены еще в 3 (1,7%) наблюдениях. Всего отдаленные метастазы эндемического РЩЖ отмечены у 6 (3,4%) больных.

Отдаленные метастазы радиоиндуцированного рака до начала и во время хирургического лечения диагностированы в 182 (14,0%) наблюдениях. В ходе динамического наблюдения выявлены еще 233 (17,9%) больных с отдаленным метастазированием. В целом отдаленные метастазы у пациентов третьей группы отмечены в 415 (31,9%) наблюдениях.

Таким образом, наибольшей лимфоинвазивностью обладал радиоиндуцированный РЩЖ у детей и подростков. Частота поражения регионарных лимфатических узлов в этой группе составила 78,0%. Агрессивными в отношении лимфатических узлов был спорадический рак, при котором регионарные метастазы выявлены в 64,2% наблюдений. Наиболее благоприятно протекал эндемический рак, при котором регионарные метастазы выявлены в трети (34,1%) наблюдений.

Отдаленные метастазы выявлены почти у каждого третьего больного радиоиндуцированным РЩЖ (31,9%), несколько реже – при спорадическом раке (12,7%). У детей, проживающих в эндемичных регионах, РЩЖ метастазировал в другие органы редко (3,4% наблюдений).

ВЫВОДЫ.

Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы детского

и взрослого населения Санкт-Петербурга и Республики Беларусь совпал по форме и времени. Но число заболевших раком в Санкт-Петербурге было меньшим, что объясняется более низким уровнем радиационного загрязнения территории после Чернобыльской катастрофы.

Дети и подростки с узловыми новообразованиями щитовидной железы составляют группу высокого риска по раку, так как у каждого четвертого ребенка под видом узлового зоба протекал рак щитовидной железы, что в 1,7 раз превысило этот показатель у взрослых. Рак щитовидной железы в детском и подростковом возрасте протекает агрессивнее, чем у пациентов старше 20 лет, в отношении распространения опухоли в железе, регионарного и отдаленного метастазирования.

Агрессивный местный рост и распространение новообразований характерны для всех карцином щитовидной железы у детей и подростков. Недостаток поступления йода в организм вызывал высокую ТТГ-стимуляцию железы и приводил к возникновению многофокусного роста новообразований. Однако эти новообразования прогрессировали медленно и в подавляющем большинстве наблюдений не выходили за пределы капсулы железы.

Наибольшая частота регионарного и отдаленного метастазирования была выявлена у больных радиоиндуцированным раком щитовидной железы. Спорадический рак занимал промежуточное место по агрессивности местного роста и распространения за пределы железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидчик Ю.Е. Рак щитовидной железы у детей // Лекции XI (XIII) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. СПб, 2003; 33–45.
2. Дроздовский Б.Я., Родичев А.А. Эффективность радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Ч. 2. Минск, 2004; 34.
3. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е. Рак щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на чернобыльской АЭС // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Тезисы VIII (X) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Казань, 1999; 180–184.
4. Михнин А.Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование. Практическая онкология 2007; 1: 17–25.
5. Осипов С.В., Привалов В.А., Яйцев С.В. и др. Особенности клинического течения и отдаленные результаты хирургического лечения рака щитовидной железы у детей и подростков. Детская хирургия 2002; 4: 33–36.
6. Романчишен А.Ф., Демидчик Ю.Е., Поляков В.Г. и др. Первичные и повторные хирургические вмешательства при патогенетически разном раке щитовидной

железы (РЩЖ) у детей и подростков // Рак щитовидной железы и эндемический зоб. Екатеринбург, 2007; 114.

7. **Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.** Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность). М., 2002; 43.
8. **Alfehaily M., Kebebew E., Duh Q.Y. et al.** Differentiated thyroid cancer in patients younger than 21 years and older: A case-matched outcome analysis // Conference of the International Association of Endocrine Surgeons. Uppsala, 2004; 40.
9. **Dzodić R., Marković I., Inić M. et al.** Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents // 10th Congress of the Asian Association of Endocrine Surgeons. Hong Kong, 2006; 116.
10. **Massimo M., Collini P.** Conservative approach for pediatric differentiated thyroid tumors // 2nd Milan thyroid cancer conference. Milan, 2006; 15.
11. **Peix J.L., Causeret S., Borson-Chazot F. et al.** Predictive factor of recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer // Conference of the International Association of Endocrine Surgeons. Uppsala, 2004; 25.
12. **Schlumberger M., Pacini F.** Thyroid tumors. Paris: Nucleon, 1999; 317 p.

Адрес для корреспонденции:
А.Ф. Романчишен
Государственная педиатрическая мед. академия,
Санкт-Петербург
E-mail: afromanchishen@mail.ru

Correspondence to:
Romanchishen A.F.,
Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy
E-mail: afromanchishen@mail.ru

**РОСТ И РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕВЫХ
ЛИМФАТИЧЕСКИХ КАПИЛЛЯРОВ
ПРИ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ.**

Спринджук М.В., Кончиц А.П.

Объединенный институт проблем информатики
Национальной Академии Наук
Беларуси, Минск, Беларусь**THE GROWTH AND DEVELOPMENT
OF LYMPHATIC CAPILLARIES IN TERMS
OF PAPILLARY THYROID CANCER**

Sprindzhuk M.V., Konchits A.P.

United Institute of Informatics Problems
of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus

Цель исследования: Изучение закономерностей роста и развития сети лимфатических сосудов папиллярных опухолей щитовидной железы на основании результатов обработки изображений патогистологических препаратов.

Методы: Микропрепараты, окрашенные маркером D2-40 готовили из хирургически удаленных опухолей пациентов, которым был поставлен диагноз: спорадический рак щитовидной железы. Средний размер опухоли – 10 мм. Образцы опухолей хранили в замороженном виде. Возраст больных варьировал от 9 до 18 лет, большинство пациентов (82,5%) – лица женского пола.

Использовали специально разработанное программное обеспечение, которое позволило обработать изображения и вычислить 5 параметров: относительную площадь, занимаемую сосудами; однородность распределения сети в пространстве; относительную долю мелких объектов сосудов (шума); относительную долю крупных сосудов; среднее значение цветности выделяемых сосудов.

Результаты: Наблюдалась корреляция (Pearson correlation = 0,32) относительной площади лимфатических микрососудов с наличием инфильтративного роста опухоли щитовидной железы (значение двустороннего теста – 0,43; $p < 0,05$).

Заключение: Основные направления дальнейших исследований: выделение субрегионов внутриопухолевой, околоопухолевой, подкапсулярной зон опухоли щитовидной железы и съемка изображений в этих областях; применение робот-ассистированного сканирования всего препарата опухоли; разработка программного обеспечения для дифференциальной диагностики и классификации рака щитовидной железы на основании данных обработки изображений; поиск предсказательных факторов – параметров, полученных при процессинге изображений, для прогноза клинико-лабораторного состояния пациентов, перенесших операцию по удалению щитовидной железы; выяснение значения относительной площади лимфатических сосудов и других параметров для принятия клинических решений (назначение определенного режима химиотерапии, решение об объеме операции).

Ключевые слова: Ангиогенез, лимфоангиогенез, рак щитовидной железы, плотность микрососудов, обработка изображений, программное обеспечение.

Objectives: Thyroid cancer – a typical disease for geographical territories, polluted by a radioactive fallout. Research objective of the study – discovering patterns of growth and development of lymphatic vessel network in thyroid papillary cancer based on image processing.

Methods: The micropreparations stained by marker D2-40 were the objects of research ($n = 40$). Samples were prepared from surgically removed tumors of sporadic thyroid cancer patients. Specimens were frozen and stored in refrigerator. The age of patients varied from 9 to 18 years, the majority of patients were female (82,5%); the average size of a tumor was 10 mm. The specially developed software which processed images was used and it calculated 5 parameters: the relative area occupied with vessels; homogeneity of distribution of a network in space; a relative part of small objects of vessels; relative part of large vessels; average value of chromaticity of lymphatic vessels.

Results: Correlation (Pearson coefficient = 0,32) of the relative area of lymphatic microvessels with the presence of infiltrative growth was observed (Sig., 2-tailed = 0,43; $p < 0,05$).

Conclusion: The basic ideas for the further development of the topic: allocation of subregions of the intratumoral, peritumoral, subcapsular zones; application of the robot-assisted whole tumor scanning; search for predictive factors – the parameters received through processing of images for prediction of clinico-laboratory condition of patients who have undergone thyroidectomy.

Key words: Angiogenesis, lymphangiogenesis, thyroid gland cancer, tumor, carcinoma, density of microvessels, image processing software.

Основы современных теоретических знаний по патологической анатомии и гистологии рака щитовидной железы были заложены работами А.Е. Hertzler (1936) [1] и J.L. De Courcy, C.B. De Courcy (1949) [2] г.

Прогноз для папиллярного рака щитовидной железы считают благоприятным; однако он зависит от таких факторов, как возраст пациента; стадии распространения и гистологическое дифференцирование. По данным исследования отдаленных результатов лечения, летальность составляет менее 6,5%. Факторы риска развития папиллярного рака щитовидной железы включают предшествующее воздействие на организм ионизирующего излучения, генетические заболевания и узловую (нодулярную) болезнь щитовидной железы [3].

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ РАЗВИТИЯ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Ангиогенез и лимфангиогенез как мишени лекарственных средств изучаются в связи с тем, что одна из основных современных гипотез канцерогенеза предполагает, что сосудистая сеть играет ведущую роль в обеспечении опухоли питательными веществами. Заметим, что изучаются патогенетические пути, радикально отличные от ангиогенетической концепции, поэтому можно считать, что канцерогенез – комплексный многогранный механизм, воздействие на который и составляет сущность лечения. Эндокринные железы и опухоли сами представляют собой генераторы биоактивных веществ, влияющих друг на друга и на ткани, соприкасающиеся напрямую или косвенно с кровеносным руслом организма-жертвы. Эти органы подвержены больше других воздействиям окружающей среды, других органов и систем и тонко функционально взаимосвязаны с высшей нервной системой. Щитовидная железа – хорошо кровоснабжаемый орган, в котором гистологически наблюдается ярко выраженная сеть как кровеносных, так и лимфатических капилляров.

D2-40: ОПИСАНИЕ МАРКЕРА

D2-40 реагирует с О-связанным сиалогликопротеином (MBT 40 КБ), найденным на лимфатическом эндотелии, эмбриональном яичке и на поверхности тестикулярных гермином. D2-40 – новый селективный маркер лимфатического эндотелия в нормальных тканях и патологических сосудистых. Клон D2-40 показал окрашивание в эндотелии лимфангиом, тогда как гемангиомы, клубочковые опухоли, ангиолипомы, гнойные гранулемы и сосудистые пороки развития не демонстрировали окрашивания этим маркером. D2-40 также прокрашивает эндотелий саркомы Капоши и субпопуляции ангиосарком, а также является специфическим маркером для диагностики злокачественной мезотелиомы (рис. 1) [4].

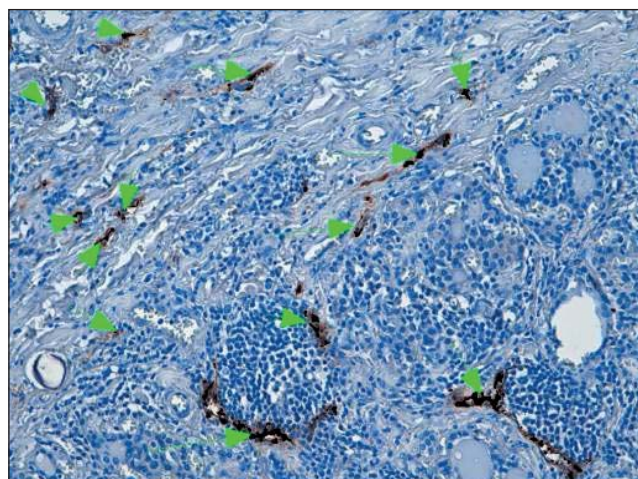


Рис. 1. Патогистологический препарат папиллярного рака щитовидной железы после программной обработки. Зелеными стрелками отмечены лимфатические капилляры, подсвеченные компьютерной программой черным цветом (увеличение x200).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось по материалам Онкологического диспансера г. Минска в течение 13 мес. с 2009 по 2010 г. Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) больные дети, рожденные позднее 1987 г. (после аварии на ЧАЭС);
- 2) все пациенты имели диагноз: спорадический папиллярный рак щитовидной железы (на основе тонкоигольной биопсии и обследования удаленной опухоли);
- 3) возраст варьировал от 9 до 18 лет;
- 4) у всех больных отсутствовали признаки явной врожденной болезни и значительной сопутствующей патологии.

Программное обеспечение было написано на Delphi для операционной системы Windows. Ключевая функция программного обеспечения – вычисление прокрашенной коричневым цветом области гистологического изображения. Изображения получали при помощи микроскопа «Leica DMD 108» с операционной системой Linux. Снимки (150 изображений) делали вручную, без сканера. В основном они визуально соответствовали области максимальной васкуляризации и были выбраны по зрительному оценочному решению одного исследователя как квадрат на увеличении x40, а затем сняты с увеличением x200. Все изображения сохраняли в формате Tiff, приемлемом для программной обработки.

Программное обеспечение (рис. 2) произвело список числовых величин, который импортировали в таблицу Excel.

Ряды данных адаптировали для программ SPSS 17, STATA 9.1, NCSS2007 & GESS2006, DeltaGraph, SAS_JMP, с помощью которых провели корреляционный (корреляционные пары Пирсона с двусторонним критерием – тестом) и дисперсионный

(one-way ANOVA) анализы для зависимых параметров: чисел, полученных путем обработки изображений и ряда клинко-патоморфологических признаков.

Метод компьютерной сегментации лимфатических сосудов с целью их дальнейшего количественной оценки основан на анализе цветового пространства гистологического изображения.

Процедура выделения и анализа состоит из следующих этапов:

1. Преобразование цветовых компонент R, G, B пикселей исходного изображения, представленного в цветовом пространстве RGB, в соответствующие цветовые компоненты в цветовом пространстве HSL (Hue – цветность, Saturation – насыщенность, Luminosity – освещенность). Операцию проводили на основе известных аналитических выражений, преобразующих R, G, B компоненты в H, S, L компоненты. В результате каждый пиксель изображения характеризовался тремя численными значениями: H, S и L [5, 6].
2. Выделение пикселей изображения, представляющих сосуды. Пиксель изображения считается принадлежащим сосуду, если его цветовые компоненты удовлетворяют условию: $H < 0,12$ и $L < 0,7$.
3. Удаление «шумовых» компонентов изображения, к которым относятся объекты с площадью менее 7 пикселей.
4. Анализ полученного в результате выполнения данной процедуры бинарного изображения лимфатической сети состоит в подсчете параметров, описывающих относительную площадь, занимаемую сосудами, однородность распределения сети в пространстве и относительную долю крупных сосудов.

Анализ полученного в результате выделения сосудов бинарного изображения лимфатической сети состоит в подсчете параметров, описывающих следующие свойства сети:

1. Относительную площадь, занимаемую сосудами, S (ОПЗС). Общую сумму пикселей сосудов делили на совокупное количество пикселей изображения. ПЛК и ОПЛС (относительная площадь лимфатических сосудов) – синонимы ОПЗС.
2. Однородность (homogeneity, Hm) распределения сети в пространстве. Все изображение разбивали на 100x100 одинаковых фрагментов, затем определяли степень равномерности распределения выделенных пикселей по этим фрагментам. В данном случае определяется энтропия $H = -\sum P_i \ln(P_i)$, где P_i – частота (вероятность) попадания пикселя в i-тый фрагмент. Величина изменяется от 0 – все в одном фрагменте, до 1 – равномерное распределение по всем

фрагментам.

3. Относительную долю мелких объектов сосудов (шума), Ns, (ОДМОС). На бинарном изображении удаляли граничные пиксели (в анализе изображений это называется эрозия). Затем находили отношение площади сосудов нового изображения к площади сосудов исходного изображения. Величина изменяется от 0 (все сосуды мелкие, не соединяющиеся) до 1 (гистологическое изображение не содержит «шум»).
4. Относительную долю крупных сосудов (Ns1, ОДКС). На бинарном изображении многократно (6 раз) удаляли граничные пиксели и находили отношение площади сосудов нового изображения к площади сосудов исходного изображения. Величина изменяется от 0 до 1 (крупные сосуды).
5. Дополнительно (по исходному изображению) определяли среднее значение цветности выделяемых сосудов, СЗЦВС (рис. 3, 4).

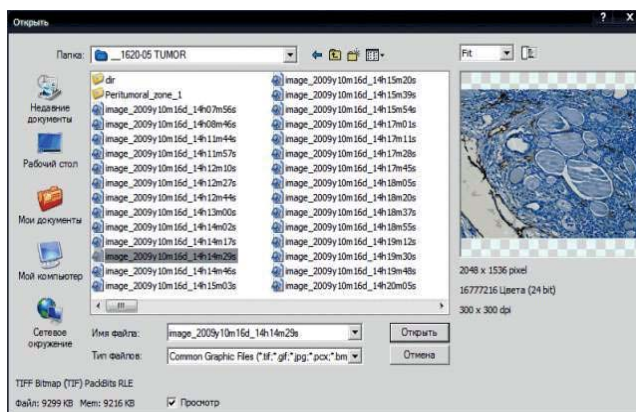


Рис. 2. Интерфейс программы, разработанной для количественной оценки русла лимфатических капилляров в щитовидной железе. Программа считывает пакет изображений в указанной директории. Можно одновременно запускать до 10 программ.

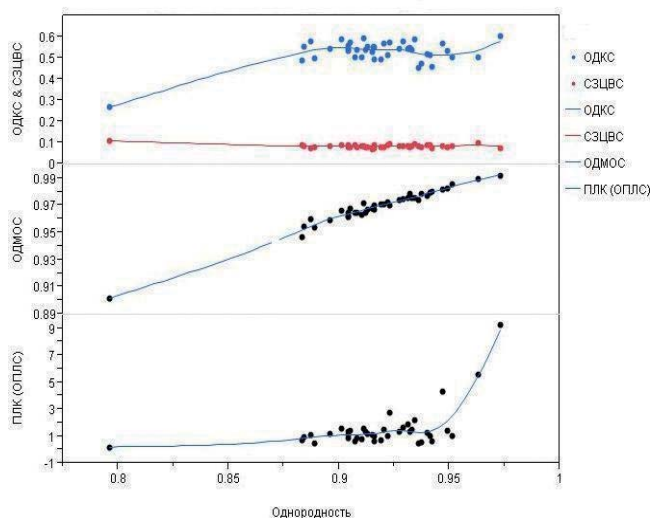


Рис. 3. Общее сравнение и взаимосвязи численных значений параметров изображений.

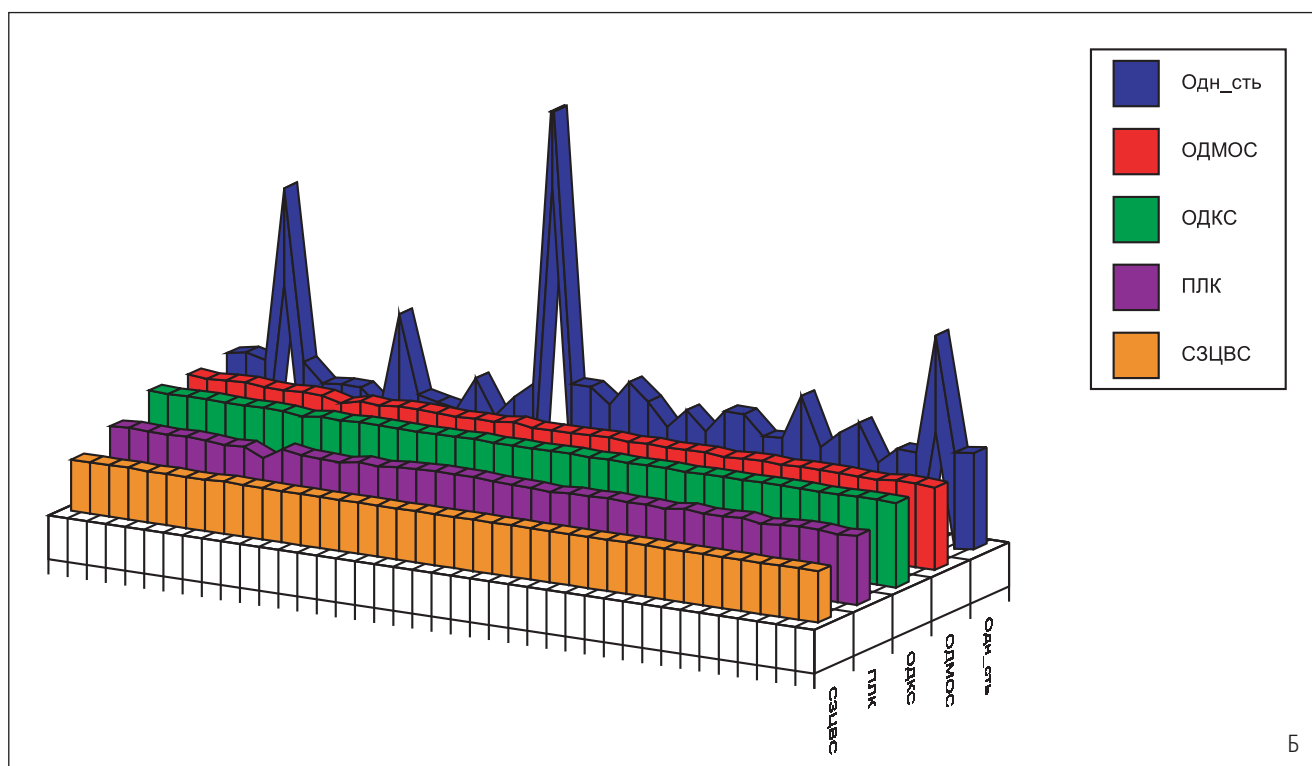
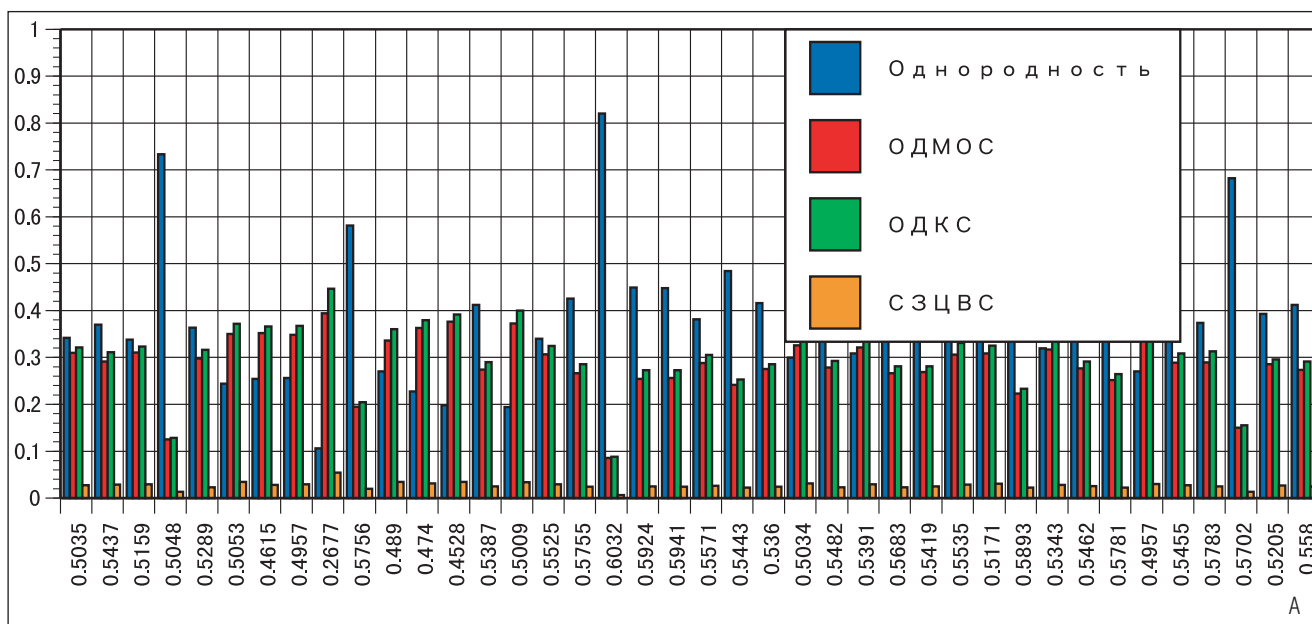


Рис. 4. Графики сравнения значений параметров изображений 40 опухолевых образцов. На графике А, по оси х — значения относительной площади, занимаемой сосудами, у — доли единицы. Однородность — наиболее вариативный параметр.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование было сфокусировано не на всестороннем анализе патоморфологии рака щитовидной железы, которая хорошо описана в литературе [7-16], а на выявлении возможностей обработки изображений при изучении сети лимфатических капилляров. Под инфильтративным ростом мы понимаем диффузное распространение опухоли путем проникновения в окружающие ткани через стадию образования скоплений клеток-инфильтратов. Общеизвестно, что помимо этого

типа различают также экспансивный и тотальный рост опухоли. Можно предположить, что паттерн роста опухоли может меняться.

Единственным клинико-морфологическим показателем, который четко и статистически значимо ассоциировался с числовыми значениями параметров, полученных после обработки изображений опухолей, был инфильтративный рост опухоли (рис. 5). Наблюдалась корреляция (Pearson correlation = 0,32) относительной площади лимфатических микрососудов с этим параметром

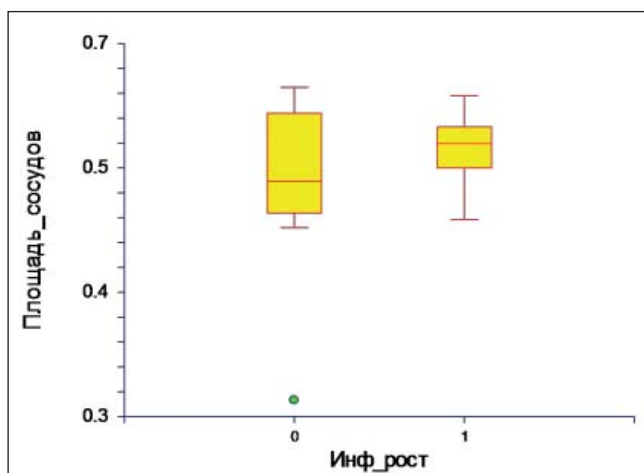


Рис. 5. Пределы значений площади сосудов при наличии (1) и отсутствии (0) инфильтративного роста опухоли. Инфильтративный рост ассоциировался с большими значениями площади сосудов.

(значение двустороннего теста – 0,43; $p < 0,05$). Результаты дисперсионного анализа параметров, полученных при обработке изображений как зависимых, так и независимых (патоморфологических) признаков подтвердили закономерность, выявленную при корреляционном анализе. Аналогичного исследования на группе пациентов с такими характеристиками никогда ранее не проводилось, и в литературе данных, касающихся компьютер-ассистированного изучения препаратов лимфангиогенеза, нет [17-26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной результат исследования – обнаружение зависимости между инфильтративным ростом папиллярных карцином щитовидной железы и относительной площадью капиллярного лимфатического русла, измеренной на цифровых изображениях. Очевидные ограничения нашего исследования: а) малое количество пациентов; б) применение только одной компьютерной программы для обработки изображений без использования градикулы-сетки Chalkley; в) неоднородность пациентов; г) применение только одного иммунохимического маркера; д) использование неавтоматизированного субъективного выбора зон съемки изображений. Заметим, что эти проблемы преодолимы только при осуществлении дорогостоящего широкомасштабного исследования.

Идеи для дальнейших исследований явлений опухолевого ангио- и лимфангиогенеза:

- выделение субрегионов внутриопухолевой, околоопухолевой, подкапсулярной зон опухоли щитовидной железы и съемка изображений в этих зонах;
- применение робот-ассистированного сканирования поверхности всего препарата опухоли;
- изучение паттернов ангиогенеза в тканях организмов, подвергшихся радиации и отравляющих веществ, с целью поиска мишени воздействия радио- и токсо-протекторов и противоопухолевых медикаментов;
- разработка программного обеспечения для дифференциальной диагностики и классификации рака щитовидной железы на основании данных обработки изображений;
- поиск предсказательных факторов – параметров, полученных при процессинге изображений, для прогноза клинко-лабораторного состояния пациентов, перенесших операцию по удалению щитовидной железы;
- выяснение значения относительной площади лимфатических сосудов и других параметров для принятия клинических решений (назначение определенного режима химиотерапии, решение об объеме операции и др.).

Эти направления дальнейшей работы находятся в контексте современных подходов других исследователей лимфангиогенеза при онкологических заболеваниях [27-32].

ССЫЛКИ НА ПОЛЕЗНЫЕ ИСТОЧНИКИ И ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
2. http://en.wikipedia.org/wiki/Reference_management_software
3. http://download.cnet.com/Viper-the-Anti-plagiarism-Scanner/3000-2051_4-10795356.html
4. http://download.cnet.com/AntiPlagiarism/3000-2073_4-10454033.html?tag=mncol;1
5. <http://www.brothersoft.com/plagiarism-finder-29261.html>
6. <http://www.brothersoft.com/plagiarism-detector-153977.html>
7. http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_statistical_packages
8. http://en.wikipedia.org/wiki/Computer-assisted_translation#Comparison_of_different_CAT_tools

Адрес для корреспонденции:

Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук, Спринджук М.В.
Беларуси, г. Минск, Беларусь
Тел.: +375295671073
E-mail: sprindzuk@tut.by

Correspondence to:

United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Sprindzhuk M.V.
Minsk, Belarus
Tel.: +375295671073
E-mail: sprindzuk@tut.by

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ.Чиссов В.И., Решетов И.В., Сергеева Н.С.,
Маршутина Н.В., Грачева Н.И., Филушин М.М.ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России
Москва, РоссияMEDICAL PREVENTION OF POSTOPERATIVE
COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH HEAD
AND NECK TUMORS.Chissov V.I., Reshetov I.V., Sergeeva N.V., Marshutina N.V.,
Gracheva N.I., Filushin M.M.P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute
Moscow, Russia

Онкологические больные составляют одну из наиболее вероятных групп риска послеоперационных осложнений. Операции сопровождаются массивным повреждением тканей, значительной кровопотерей, вследствие чего возникает большое число послеоперационных осложнений.

Цель работы: Проведение клинико-лабораторных исследований использования нуклеоспермата натрия, раствор для инъекций 1,5%, для профилактики послеоперационных осложнений у больных с опухолями головы и шеи, ранее получавших химио-, лучевую или химиолучевую терапию.

Материал и метод: Первая группа (30 человек) получала нуклеоспермат натрия, раствор для инъекций 1,5%, в послеоперационном периоде (раствор вводили внутримышечно ежедневно в течение 10 дней). Вторая группа пациентов (35 человек) - контрольная.

Результаты: При сравнении динамики уровней ряда цитокинов (EGF, VEGF, FGF, GM-CSF) в послеоперационном периоде у больных получавших нуклеоспермат натрия отмечается более плавный, физиологичный выброс цитокинов, вовлеченных в фазы пролиферации и дифференциации периода заживления ран. Через 24 суток после операции у пациентов, принимавших нуклеоспермат натрия, по сравнению с дооперационным периодом отмечена тенденция активации процессов пролиферации и созревания элементов миело- и эритропоэза. В контрольной группе эти процессы выражены в меньшей степени. В послеоперационном периоде более высокий выброс числа лейкоцитов за счет повышения количества нейтрофильных гранулоцитов. При этом в первые 12 суток наблюдения увеличение числа нейтрофилов было достоверным по сравнению с дооперационным периодом, отмечено более высокое количество эритроцитов, чаще более высокая концентрация гемоглобина в 1 эритроците (MCHC) и уровень гематокрита. Через 24 суток после операции отмечена активация костного мозга. На этапах последующего наблюдения они меньше страдали от гипоксии и в большей степени были обеспечены антибактериальной защитой по сравнению с пациентами контрольной группы.

Клиническое наблюдение за течением послеоперационного периода у больных с массивным опухолевым поражением органов головы и шеи, ранее подвергавшихся химио-, лучевому или химио-лучевому лечению, при применении нуклеоспермата натрия позволяет сделать заключение о значительно более гладком течении раневого процесса, уменьшении риска развития местных и общих воспалительных и гнойных осложнений при обширных оперативных вмешательствах, улучшении общего соматического состояния, нормализации показателей иммунной системы пациентов.

Ключевые слова: Натрия нуклеоспермат, цитокины, гемопоэз, ангиогенез.

Cancer patients are more likely to have risk of postoperative complications. There are substantial damage of tissue, significant blood loss during surgical intervention, resulting in high rate of postoperative complications.

The objective: To conduct clinical laboratory study of 1,5% solution of nucleospermat sodium for prevention of postoperative complications in patients with head and neck tumors underwent chemo-, radio- or chemoradiotherapy.

Material and methods: Group 1 (30 patients) received 1,5% solution of nucleospermat sodium in the postoperative period (the solution was injected intramuscularly daily for 10 days). Group 2 (35 patients) was a control group.

Results: Comparing changes of levels for several cytokines (EGF, VEGF, FGF, GM-CSF) in the postoperative period in patients received nucleospermat sodium there was more gentle physiological release of cytokines involved in stages of proliferation and differentiation in the course of wound healing. 24 days after operation patients received nucleospermat sodium showed activation of proliferation and maturing of myelo- and erythropoietic cells comparing with preoperative period. For control group these reactions were not so prominent. In the postoperative period the number of leukocytes by means of neutrophilic granulocytes was higher. For first 12 days of follow-up the neutrophil count was significantly higher comparing with those in preoperative period, there were more prominent increase of erythrocyte count, higher mean cell hemoglobin concentration (MCHC) and hematocrite volume. 24 days after operation bone marrow activation occurred.

For further follow-up the patients of group 1 had less hypoxia and better antibacterial defense comparing with control group.

Clinical observation of postoperative period in patients with considerable involvement of head and neck tumors, who had undergone chemo, radio- or chemoradiotherapy, showed better wound healing, reduced risk of local and systemic inflammation and infections after major surgical treatment, better performance status, improvement of immune status when using nucleospermat sodium.

Key words: Nucleospermat sodium, cytokine, hemopoiesis, angiogenesis.

Многочисленные исследования свидетельствуют о сопряженности опухолевого процесса с нарушениями в иммунной системе больного, проявляющимися изменением как количественного состава основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, так и их функциональной активности [2-4]. В этой связи онкологические больные составляют одну из наиболее вероятных групп риска послеоперационных осложнений. В онкогинекологии оперативные вмешательства являются главным этапом лечения у подавляющего большинства больных. В свою очередь в структуре онкогинекологических операций расширенные вмешательства составляют около 50% [1]. Подобные операции сопровождаются массивным повреждением тканей, значительной кровопотерей, вследствие чего возникает большое число послеоперационных осложнений. Развитие вторичной иммунологической недостаточности, усугубляющейся в ситуациях, связанных с хирургическими операциями, диктует необходимость применения иммуностимулирующих веществ в комплексе профилактики и лечения осложнений у онкологических больных. В связи с этим нами проведено исследование по изучению влияния натрия нуклеоспермата на уровень цитокинов (гемопоэтические факторы, факторы роста), оценка пролиферирующего и созревающего пула клеток белого и красного ростков костного мозга, течение послеоперационного периода у больных с опухолями головы и шеи III-IV ст.

Цель работы – проведение клинико-лабораторных исследований использования нуклеоспермата натрия, раствор для инъекций 1,5%, для профилактики послеоперационных осложнений у больных с опухолями головы и шеи, ранее получавших химио-, лучевую или химиолучевую терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методика и схема клинико-лабораторных исследований

Исследования проведены в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена на базе отделения микрохирургии, отделения прогноза эффективности консервативной терапии опухолей и клинико-диагностической лаборатории.

В исследование включены пациенты с опухолями головы и шеи, ранее перенесшие химио-, лучевую или химиолучевую терапию. Были сфор-

мированы две группы пациентов. Первая группа (30 человек) получала нуклеоспермат натрия, раствор для инъекций 1,5%, в послеоперационном периоде (раствор вводили внутримышечно ежедневно в течение 10 дней).

Вторая группа пациентов (35 человек) не получала препарат в раннем послеоперационном периоде.

В обеих группах проводили анализ развившихся у пациентов послеоперационных осложнений, исследование и сравнительный анализ показателей уровня цитокинов в крови, а также изучение состояния костного мозга в различные сроки послеоперационного периода. Оценка сывороточных уровней ряда цитокинов: эпидермального фактора роста (EGF), васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF), гранулоцит-макрофагально колониестимулирующего фактора роста (GM-CSF) и фактора роста фибробластов (FGFb) проведена на базе отделения прогноза эффективности консервативной терапии опухолей.

EGF относится к классу регуляторных пептидов – цитокинов, обладает сильным митогенным действием на различные клетки, контролирует и стимулирует пролиферацию и дифференцировку эпидермальных и эпителиальных клеток, модулирует органогенез, является важнейшим фактором, опосредующим процессы заживления ран и ангиогенеза.

VEGF – потенциальный митоген для эпителиальных клеток сосудов, фактор роста сосудистого эндотелия, первоначально названный фактором проницаемости сосудов (VPF). Данный цитокин является важным регулятором ангиогенеза и васкулогенеза. Ангиогенез происходит при нормальных процессах, относящихся к репродуктивному циклу женщин, при заживлении ран и при таких патологических процессах, как рост и метастазирование опухолей, диабетическая ретинопатия, ревматоидный артрит, после ишемии ткани.

GM-CSF продуцируется широким спектром различных клеток, включая макрофаги, эндотелиальные клетки, активированные Т-лимфоциты, фибробласты и т. д. GM-CSF – один из важных факторов гемопоэза: усиливает пролиферацию и дифференцировку костномозговых клеток-предшественников нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, мегакариоцитов; активирует эндотелиальные клетки, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток (ангиогенез) и Т-лимфоцитов.

FGFb – основной фактор роста фибробластов относится к семейству FGF, состоящему как минимум из 19 охарактеризованных белков. Члены семейства FGF вовлечены во множество физиологических и патологических процессов. Различные субформы FGFb являются митогенами для клеток нейроэктодермального и мезенхимального происхождения, потенциальными митогенами и стимуляторами ангиогенеза. FGFb необходим для развития и поддержания сосудистой системы в течение эмбриогенеза, является ангиогенным фактором в процессе заживления ран, при сердечно-сосудистых заболеваниях. Клинические данные подтверждают роль FGFb в опухолевой неоваскуляризации.

Поскольку цитокины обладают плейотропностью биологического действия, то в условиях опухолевого роста некоторые из них, в частности EGF, VEGF, FGFb, наряду с защитными для организма функциями (контроль пролиферации различных типов клеток, регуляция иммунных процессов и др.) могут участвовать в активации пролиферации опухолевых клеток, а также в процессах неоангиогенеза злокачественных новообразований. Таким образом, оценка цитокинового профиля у онкологических больных должна осуществляться с двух позиций: цитокины – как регуляторы физиологических межклеточных взаимодействий, прежде всего реализации иммунного ответа; и цитокины – как биологически активные вещества, возможно вовлеченные в поддержание опухолевого фенотипа (ауто- и паракринные механизмы активации пролиферации).

Уровни цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью плазменного иммуноферментного метода на основе тест-систем для определения цитокинов GM-CSF, EGF, VEGF, FGFb, предоставленных фирмой “BioSource Int., Inc.” (США) (8 наборов, по 2 для каждого цитокина).

Целью данного раздела работы по договору было изучение возможного влияния нуклеоспермата натрия на уровень некоторых цитокинов, вовлеченных в процессы гемопоэза и послеоперационной васкуляризации (ангиогенеза) раневой поверхности.

СХЕМА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Для динамической оценки уровней цитокинов EGF, VEGF, GM-CSF, FGFb, были подобраны 2 группы больных со злокачественными опухолями головы и шеи. 1-я группа – 32 больных с назначением после операции нуклеоспермата натрия (из них двое выбыли из программы сразу после операции, один – отказался от лечения, но у них были оценены уровни цитокинов на этапе диагностики). Первая группа больных была поделена на две подгруппы (1а и 1б) в зависимости от характера послеоперационного течения. В этой группе пациентов у 3-х развились послеоперационные осложнения в виде

свищей (2 пациента) и обострения язвы 12-перстной кишки (1), и они были объединены в подгруппу 1б. Остальные 27 пациентов были объединены в группу 1а. 2-я группа состояла из 35 пациентов, не получавших в послеоперационном периоде нуклеоспермата натрия (контрольная группа). В этой группе у 12 больных отмечена выраженная местновоспалительная реакция оперированных тканей с формированием свищей у 4 больных, у 2 больных отмечено нагноение послеоперационной раны и у 6 больных – частичный (краевой) некроз лоскутов, использованных для закрытия операционных дефектов.

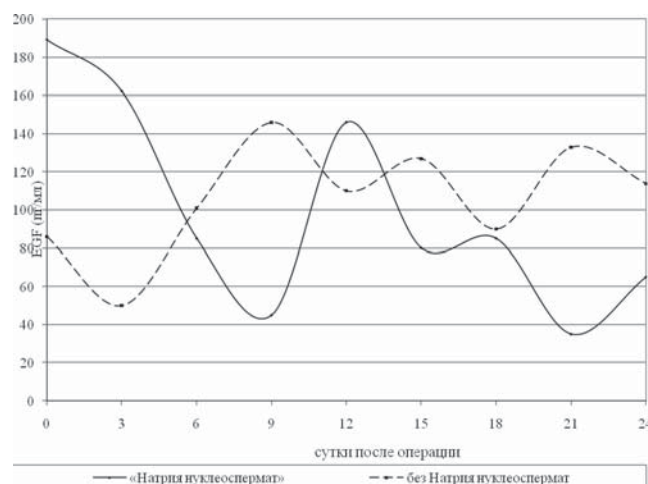


Рис. 1. Динамика изменения EGF в 1-й группе больных (на фоне инъекций натрия нуклеоспермата) и во 2-й группе больных (без инъекций натрия нуклеоспермата).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1 группе пациентов с опухолями головы и шеи средний уровень EGF до операции составил 189,3 пг/мл (рис. 1), что более чем в 2 раза превышает верхнее значение диапазона сывороточных концентраций данного цитокина у здоровых доноров (2,1-76 пг/мл). По последним данным литературы, действительно, у больных со злокачественными опухолями назофарингеальной области уровень EGF бывает существенно повышенным. Одним из объяснений может служить тот факт, что функцией ряда цитокинов, и в частности EGF, является опосредованная через взаимодействие со специфическими рецепторами активация пролиферации опухолевых клеток. По данным ряда авторов, повышенная экспрессия таких EGF-рецепторов также обнаружена в тканях опухолей назофарингеальной области. В послеоперационном периоде на фоне применения нуклеоспермата натрия у половины больных концентрация EGF нормализовалась (менее 50 пг/мл) на 9 сутки после оперативного вмешательства (рис. 1). Можно предположить, что в данном случае имело место снижение высокой концентрации опухолеассоциированного EGF. Поскольку EGF сам и в комбинации с другими цитокинами является важным фактором, опосре-

дующим процессы заживления ран и ангиогенеза, именно последним обстоятельством, вероятно, можно объяснить наблюдаемый подъем уровня EGF к 12 дню с последующим снижением уровней цитокина до нормальных значений. При оценке уровня EGF в подгруппах 1а и 1б оказалось, что у вторых интенсивность секреции цитокина к 12-му дню после операции была существенно выше, что, по-видимому, объясняется «напряженностью цитокинового профиля» при воспалительных состояниях (рис. 2).

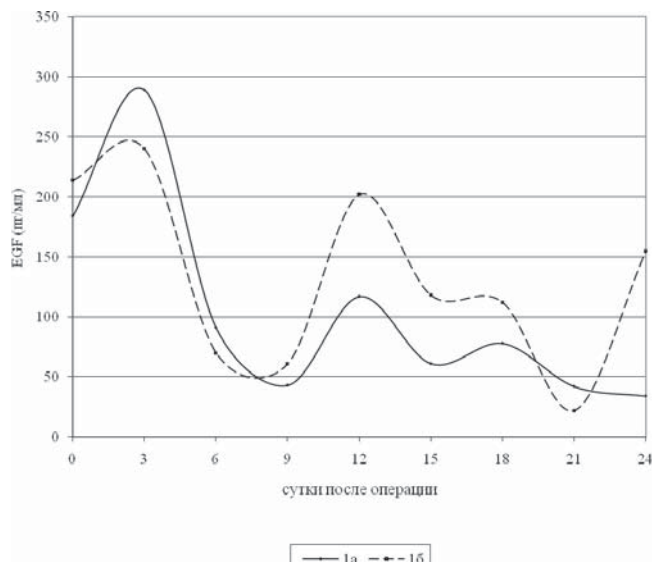


Рис. 2 Динамика изменения EGF в подгруппах 1а и 1б (1 группа больных на фоне инъекций натрия нуклеоспермата).

«Всплеск» роста EGF с 9 до 12 дня в 1 группе больных (рис. 1), по-видимому, соответствует функционированию EGF как фактора контроля стимуляции пролиферации эпидермальных и эпителиальных клеток в пролиферативную фазу заживления послеоперационной раны с последующим снижением EGF при переходе к фазе дифференциации (т. е. формирования грануляционной ткани).

У больных, не получавших нуклеоспермат натрия, раствор для инъекций 1,5% (2 группа), до операции средний уровень EGF был в 4 раза выше среднего значения этого цитокина у доноров (85,7 против 21 пг/мл), но ниже, чем в 1-й группе больных (рис. 1). Последнее обстоятельство может быть связано с особенностями предшествующих видов лечения пациентов и малочисленностью данной группы. Уровень EGF в послеоперационном периоде у больных, не получавших нуклеоспермат натрия, раствор для инъекций 1,5%, находился на более высоком уровне, чем в 1-й группе больных, что, возможно, свидетельствует о сверхактивации в области раны фибробластов и эпителиальных клеток (рис. 1).

Уровень VEGF в обеих группах больных начинал нарастать с 3-го дня после операции, что соответствует периоду интенсивного ангиогенеза, направленного на восстановление со-

судистой системы в послеоперационной ране, заполнения впоследствии дефекта грануляционной тканью (рис. 3).

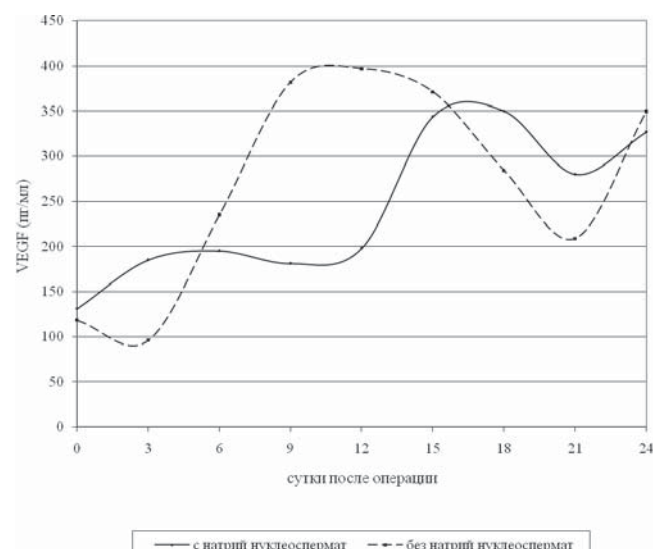


Рис. 3. Динамика изменения VEGF в 1-й группе больных (на фоне инъекций натрия нуклеоспермата) и 2-й группе больных (без инъекций натрия нуклеоспермата).

При сравнении динамики уровней VEGF в двух группах больных в 1-й отмечается более «плавное» нарастание VEGF с максимальными уровнями на 15 день. Во 2-й группе максимум «выброса» VEGF отмечается с 6 по 12 день (рис. 3). Такое различие в группах может быть связано с тем, что в 1 гр. были больные с послеоперационными осложнениями в виде свищей, что увеличило у них длительность воспалительной фазы периода заживления раны.

Динамика уровня ростового фактора MG-CSF в группе больных, получавших нуклеоспермат на-

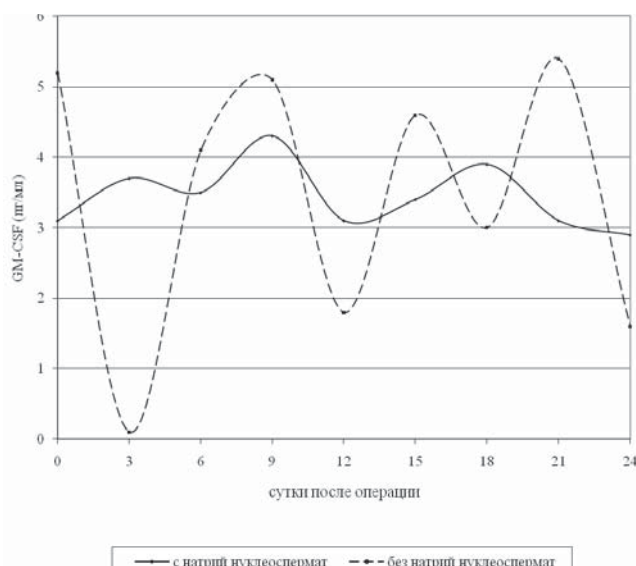


Рис. 4. Динамика изменения GM-CSF в 1-й группе больных (на фоне инъекций натрия нуклеоспермата) и 2-й группе больных (без инъекций натрия нуклеоспермата).

трия, колебалась в диапазоне от 3 до 4 пг/мл (у доноров <3,9 пг/мл), свидетельствуя о стабильной и «мягкой» секреции данного цитокина (рис. 4).

В то же время в группе больных, не получавших нуклеоспермат натрия, раствор для инъекций 1,5% (2 группа) (рис. 4), отмечен резко синусоидальный характер выброса данного цитокина с несколькими пиками (на 9, 15 и 21 послеоперационные дни), что, по-видимому, может отражать нефизиологичную напряженность процессов пролиферации и дифференцировки костномозговых клеток-предшественников, а также хаотичного процесса ангиогенеза в фазы пролиферации и дифференциации периода заживления раны.

Следует отметить, что при сравнении динамики GM-CSF в двух подгруппах больных, получав-

ших нуклеоспермат натрия (рис. 5), у пациентов с послеоперационными осложнениями (группа 16) уровни цитокина были значительно выше, отражая выраженную вовлеченность гранулоцитов, моноцитов и других клеток в процессы воспаления.

FGF, являясь ангиогенным фактором, имел пик концентраций в 1 группе больных на 25 день (рис. 6), что соответствует максимальной активации всех вовлеченных клеток фазы дифференцировки периода заживления раны, формирования грануляционной ткани, в построении которой решающую роль играют фибробласты.

Исходно высокий уровень FGF (рис. 6) может быть обусловлен вовлеченностью данного цитокина в поддержание пролиферативной активности опухолевых клеток, что находит свое отражение в ряде пу-

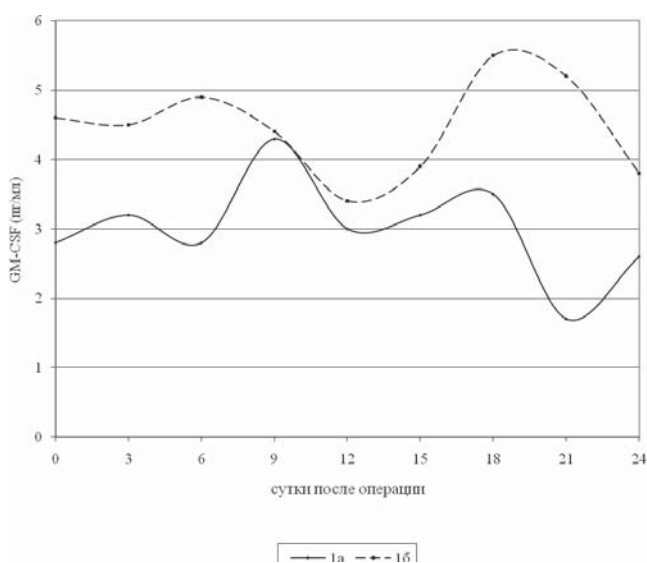


Рис. 5. Динамика изменения GM-CSF в подгруппах 1а и 1б (1-я группа больных на фоне инъекций натрия нуклеоспермата).

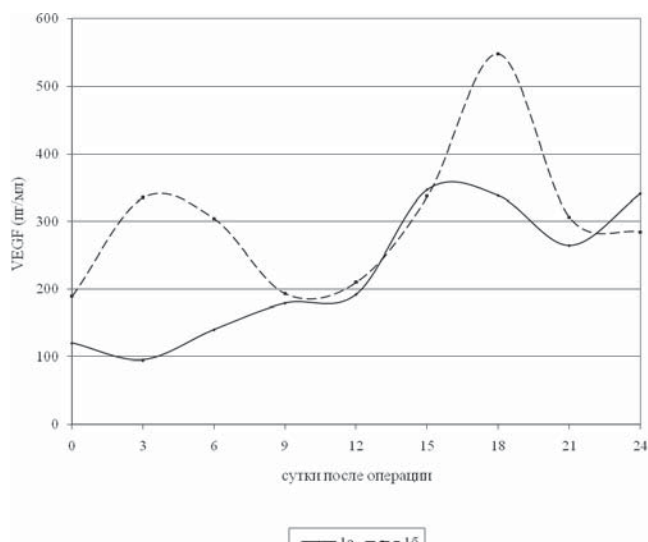


Рис. 7. Динамика изменения VEGF в подгруппах 1а и 1б (1-я группа больных на фоне инъекций натрия нуклеоспермата).

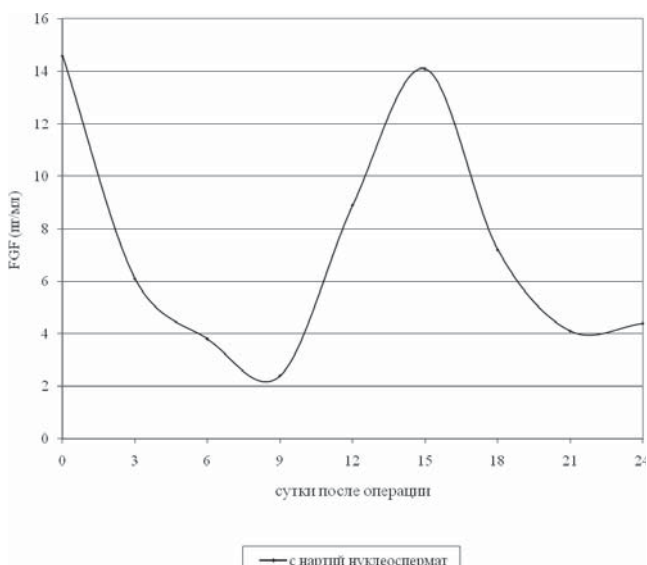


Рис. 6. Динамика изменения FGF в 1-й группе больных на фоне инъекций натрия нуклеоспермата. В контрольной группе без инъекций натрия нуклеоспермата этот цитокин не обнаружен.

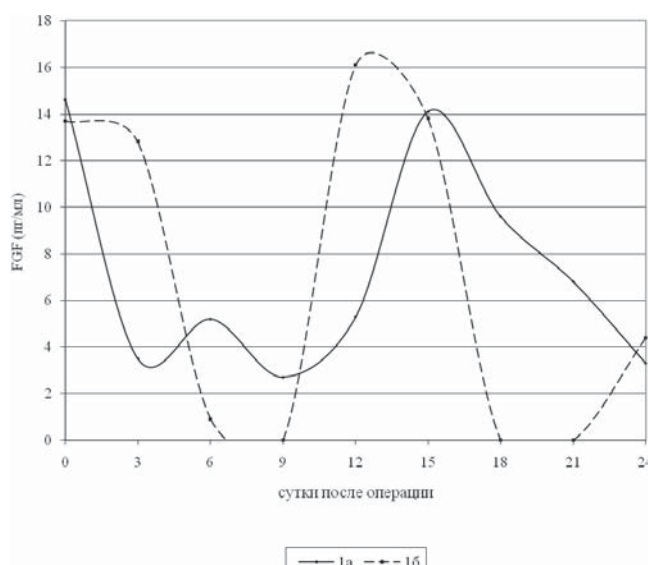


Рис. 8. Динамика изменения FGF в подгруппах 1а и 1б (1-я группа больных на фоне инъекций натрия нуклеоспермата).

бликаций. Падение его уровней у больных 1-й группы после операции, вероятно, связано с хирургическим удалением опухоли.

Кроме того, как видно из рис. 2, 5, 7 и 8, у пациентов группы 1б (с осложнениями в виде свищей и обострения язвы 12-перстной кишки в послеоперационном периоде), цитокины имели более высокие значения, чем в подгруппе больных 1а (без этих осложнений). Из этого можно опосредованно сделать предположение, что кривые динамики уровней цитокинов, имеющие более высокие значения и менее плавный характер рисунка, ассоциированы с худшим послеоперационным состоянием больных. У пациентов, не получавших нуклеоспермат натрия, характер кривых динамики изучаемых цитокинов был близок

к таковому у больных подгруппы 1б (пациенты, получавшие нуклеоспермат натрия, с послеоперационными осложнениями). На основании этих данных, а также учитывая небольшие группы обследованных больных, можно сделать лишь предположение о возможном положительном влиянии нуклеоспермат натрия на уровень цитокинов (их концентрацию и «мягкость» секреции), а из этого опосредованно предположить благоприятный эффект препарата на различные гемопоэтические, иммунные и метаболические процессы в послеоперационном периоде.

Материал, полученный посредством стерильной пункции у пациентов обеих групп в предоперационном периоде и на 24 сутки после операции, подвергался сравнительному лабораторному анализу,

Таблица 1

Цитологический анализ пунктата костного мозга. Оценка пролиферирующего и созревающего пула клеток белого и красного ростков. (М+-м)					
	N	МИЕЛОПОЭЗ (%)		ЭРИТРОПОЭЗ (%)	
		Пролиферация	Созревание	Пролиферация	Созревание
Показатели до операции	65	7,3+-0,5	62,2+-1,9	16,0+-1,3	0,6+-0,1
Показатели через 24 суток после операции без препарата (контрольная группа)	35	7,3	63,1	14,4	0,6
Показатели через 24 суток после операции с препаратом «Натрия нуклеоспермат».	30	8,5+-0,9	64,5+-2,4	14,7+-1,9	0,7+-0,1
Нормальные значения (данные МНИОИ им. П.А. Герцена)		10,6-16,1	41,1-58,7	11,2-24,1	0,8-5,6

Таблица 2

Изменения периферической крови пациентов без использования препарата (N=35) Контрольная группа (М+-м)										
Показатели	Норма	Период исследования (в сутках)								
		До	3	6	9	12	15	18	21	24
Лейкоциты (10х9/л)	6,4+-0,06	8,2+-0,8	10,7+-1,3*	10,8+-2,5	7,3+-1,5	11,7+-2,0	9,3+-0,6*	8,1+-0,9	6,9+-0,9	7,8+-1,1
Нейтроф. гр. (10х9/л)	3,8+-0,05	6,0+-0,8*	8,7+-0,9*	8,3+-2,0	5,5+-1,4	9,2+-1,7	7,3+-0,3	6,9+-0,9	6,4+-1,0	6,4+-1,0
Лимфоциты (10х9/л)	2,1+-0,02	1,3+-0,8	1,3+-0,6	2,0+-0,7	1,6+-0,5	1,6+-0,3	1,5+-0,4	1,1+-0Д	1,2+-0,3	1,1+-0Д
Моноциты (10х9/л)	0,6+-0,01	0,4+-0,06*	0,1+-0,06*	0,5+-0,2*	0,3+-0,02*	0,3+-0,06*	0,5+-0,2	0,4+-0,1	0,4+-0Д	0Д+-0,04
Эозиноф. гр. (10х9/л)	0,02+-0,001	0,2+-0,05*	0,05+-0,01	0,1+-0,05*	0,06+-0,04	0,3+-0,09*	0,5+-0,02*	0,1+-0,07*	0Д+-0,09	0Д+-0,04=
Гемогло-бин (г/л)	149+-0,04	134+-4,4*	97+-4,5**	104+-9,0***	107+-4,7***	106+-6,2***	117+-6,0*	100+-11,2*	117+-3,9*	103+-3,5***
Эритроциты (10х12/л)	4,7+-0,02	4,4+-0,1*	3,2+-0,1***	3,4+-0,3*	3,3+-0,1***	3,4+-0,1***	3,3+-0,2***	3,2+-0,2***	3,5+-0,01***	3,5+-0,2***
МСНС-конц. гем. в1эр (г/дл)	32-37	32,7+-0,4	32,8+-0,4	33,7+-0,4	35,3+-0,2**	32,5+-0,2	32,3+-0,7	32,5+-0,4	30,9+-0,5**	31,2Н 0,6
МСН-сод. гем 1эрлг	27-35	30+-0,6	31+-0,9	31+-0,6	33+-1,0	31+-0,6	30+-1,4	31+-0,9	30+-0,3	30+-0,8
МСУср.об. эритр (фл)	80-100	93+-2,0	95+-1,3	92+-3Д	93+-2,0	95+-3,7	96+-1,6	96+-4,0	98+-1,6	97+-1,5
Нст-гема токрит (%)	39-50	40+-0,8	29,4+-1,4	30,8+-3,0	30,3+-1,5	32,7+-2,1	31,4+-2,2	31,0+-3,5	34,7+-1,2	33,5Н 1,5

*)- достоверно по сравнению с нормой

**-достоверно по сравнению с периодом до лечения

Таблица 3

Изменения периферической крови пациентов с использованием препарата натрия нуклеоспермат (N=35) (M+-m)										
Показатели	Норма	Период исследования (в сутках)								
		До	3	6	9	12	15	18	21	24
Лейкоциты (10х9/л)	6,4-0,06	8,2+-0,8	13,5+-2,3*	12,9+-2,0 *	11,3+-1,8 *	12,4+-1,6 *	11,3+-3,2	11,5+-1,9	6,8+-1,8	6,0-0,7
Нейтроф. гр. (10х9/л)	3,8+-0,05	6,0+-0,8	12,0+-2,2 ***	10,2+-1,7 ***	9,3+-1,4*	10,2+-1,2 ***	9,6+-3,4	10,4+-1,9 *	5Д+-1,8	4,7-0,7
Лимфоциты (10х9/л)	2,1+-0,02	1,3+-0,8	1Д+-0,2*	1,2+-0,2 *	1,1+-0,2*	1,2+-0,3 *	1,1+-0,3 *	0,8+-0,4	1,2+-0,7	1,5-0,3
Моноциты (10х9/л)	0,6+-0,01	0,4+-0,06	0,5+-0,2	0,8+-0,4	0,6+-0,1	0,5+-0,4	0,4+-0Д	0,3+-0,1 *	0,4+-0,1	0,4-0,1
Эозиноф. гр. (10х9/л)	0,02+-0,001	0,2+-0,05	0,1+-0,07	0,2+-0,09	0,2+-0,1	0,1+-0,07	-----	-----	0,1+-0,09	0,1-0,0:
Гемоглобин (г/л)	149+-0,04	134+-2,6	105+-7,9 ***	105+-3,2 ***	106+-3,6 *	106+-11,2 ***	115+-11,5*	109+-5,3 ***	112+-6,4 ***	120 6,0
Эритроциты (10х12/л)	4,7+-0,02	4,4+-0,1	3,5+-0,2 ***	3,4+-0,9 **	3,5+-0,01 ***	3,5+-0,4 *	3,7+-0,5	3,6+-0,3 *	3,7+-0,3 *	4,2-0,0!
МСНС-конц. Нв в 1 эр (г/дл)	32+-37	32,7+-0,4	33,6+-0,7	33,5+-0,3	32,7+-0,4	32,8+-0,7	33,6+-0,4	33,2+-0,4	33,2+-0,6	32,.; 0,8
МСН-содер Нв в 1 эр (пг)	27-35	30+-0,6	30+-0,3	30+-0,3	30+-0,3	30+-0,5	30+-0,8	31+-0,8	31+-0,6	30ч 1,0
МСУ ср. об. 1 эритроцита (фл)	80-100	93+-2,0	91+-1,7	91+-1,9	93+-1,4	93+-2,1	95+-2,5	93+-3,7	89+-1,6	92ч 3,5
1,7 Нст-гемато-крит (%)	39-50	30+-0,6	31,5+-2,7	31,3+-1,0	32,4+-1,0	32,6+-3,3	36,2+-3,6	33,2+-3,6	33,2+-1,8	37,.; 1,7

*)- достоверно по сравнению с нормой

**) - достоверно по сравнению с периодом до лечения

посредством световой микроскопии нативных препаратов. Дополнительно проводили исследования показателей периферической крови у больных в различные сроки послеоперационного периода. Результаты, полученные при клинико-лабораторном исследовании миелограмм, и показатели периферической крови отображены в табл. 1, 2, 3.

Необходимо отметить, что за время исследования у пациентов, получавших нуклеоспермат натрия, не отмечено каких-либо местных или общих аллергических реакций.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение послеоперационного периода при обширных оперативных вмешательствах на органах головы и шеи сопряжено с высоким риском развития ранних послеоперационных осложнений различной степени тяжести. Применение нуклеоспермат натрия в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших сложную хирургическую операцию, не вызывает местных и общих аллергических реакций, количество раневых и общесистемных осложнений не возрастает по сравнению с контрольной группой.
2. При сравнении динамики уровней ряда цитокинов (EGF, VEGF, FGF, GM-CSF) в послеоперационном периоде у больных со злокачественными опухолями назофарингеальной области, получавших нуклеоспермат натрия и без введения данного препарата, можно сделать предварительное следующее заключение: у пациентов, получав-

ших нуклеоспермат натрия, наблюдается более плавный, физиологичный выброс цитокинов, вовлеченных в фазы пролиферации и дифференциации периода заживления ран. Полученные на ограниченной группе больных со злокачественными опухолями назофарингеальной области данные позволяют сделать предположение о благоприятном эффекте нуклеоспермат натрия на различные гемопоэтические, иммунные и метаболические процессы в послеоперационном периоде.

3. У всех пациентов до начала хирургического этапа лечения по данным миелограммы несколько снижены по сравнению с нормой пролиферация элементов миелопоэза и созревание элементов эритропоэза, незначительно активизировано созревание миелоцитов. Через 24 суток после операции у пациентов, принимавших нуклеоспермат натрия, по сравнению с дооперационным периодом отмечена тенденция активации процессов пролиферации и созревания элементов миело- и эритропоэза. В контрольной группе эти процессы выражены в меньшей степени.

У всех пациентов до начала хирургического этапа лечения по данным периферической крови достоверно, по сравнению с нормой, увеличено число нейтрофильных гранулоцитов, достоверно снижен уровень гемоглобина и количество эритроцитов.

В послеоперационном периоде у пациентов, принимавших нуклеоспермат натрия, по сравнению с контрольной группой практически на всех

этапах наблюдения отмечен более высокий выброс числа лейкоцитов за счет повышения количества нейтрофильных гранулоцитов. При этом в первые 12 суток наблюдения увеличение числа нейтрофилов было достоверным по сравнению с дооперационным периодом.

В послеоперационном периоде у пациентов, принимавших нуклеоспермат натрия, по сравнению с контрольной группой на всех этапах наблюдения отмечено более высокое количество эритроцитов, чаще более высокая концентрация гемоглобина в 1 эритроците (МСНС) и уровень гематокрита.

У пациентов, принимавших нуклеоспермат натрия, через 24 суток после операции отмечена активация костного мозга. На этапах последующего наблюдения они меньше страдали от гипоксии и в большей степени были обеспечены антибактериальной защитой по сравнению с пациентами контрольной группы.

Клиническое наблюдение за течением послеоперационного периода у больных с массивным

опухолевым поражением органов головы и шеи, ранее подвергавшихся химио-, лучевому или химио-лучевому лечению, при применении нуклеоспермат натрия позволяет сделать заключение о значительно более гладком течении раневого процесса, уменьшении риска развития местных и общих воспалительных и гнойных осложнений при обширных оперативных вмешательствах, улучшении общего соматического состояния, нормализации показателей иммунной системы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дмитриева Н.В., Петухова И.Н.* РМЖ 2003; 18: 15-19.
2. *Лихованцева В.Г., Слепова О.С., Бровкина А.Ф.* Иммунология 2001; 2: 25-26.
3. *Тугуз А.Р.* Иммунопатогенез ранних послеоперационных осложнений у онкогинекологических больных: Автореф. дис ... д-ра мед. наук. М., 2002.
4. *Nowak M., Szpakowsky V., Malinowski A. et al.* Serum cytokines in patients with ovarian cysts. Gynecol Pol 2001; 72(12A): 1444-1448.

Адрес для корреспонденции:
Филюшин М.М.
МНИОИ им. П.А. Герцена
125284 г. Москва. 2-й Боткинский проезд, д.3
E-mail: filushin_m@mail.ru

Correspondence to:
Filyushin M.M.
125284 Moscow 2nd Botkinsky Proezd, 3,
Filyushin M.M.
E-mail: filushin_m@mail.ru

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛЯРНОГО
РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С РЕГИОНАРНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ
В ПАРАТРАХЕАЛЬНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ
УЗЛЫ.Хвостовой В.В., Сычев М.Д., Киселев И.Л.,
Романищев В.Е., Минаков А.А.

Курский государственный медицинский университет

TACTICS OF TREATMENT FOR THYROID
CANCER WITH INVOLVEMENT OF REGIONAL
PARATRACHEAL LYMPH NODESKhvostovoy V.V., Sychev M.D., Kiselev I.L.,
Romanishev V.E., Minakov A.A.

Kursk State Medical University

Рак щитовидной железы является наиболее частой злокачественной опухолью эндокринных желез и составляет 1-3% в общей структуре онкологической заболеваемости.

Цель: Целью настоящего исследования было определение тактики лечения папиллярного рака щитовидной железы у пациентов с имеющимися максимально реализованными регионарными метастазами в лимфатических узлах шеи контрлатеральной стороны, с двух сторон, а также в сочетании с поражением лимфатических узлов средостения (VII группа), проанализированы результаты лечения 770 больных раком щитовидной железы, находившихся на лечении в Курском областном онкологическом диспансере в 1997-2008 годах. Первичное распространение N1b при T1-T4 и M0-M1 имело место у 32 больных (4,16%). Возраст больных составил от 20 до 72 лет, мужчин было 14, женщин – 18. Суммарное количество пораженных лимфатических узлов – от 8 до 65.

Результаты исследования и их обсуждение: У 32 больных с регионарной распространенностью процесса N1b мы не встретили статистически достоверной зависимости метастазирования в лимфатические узлы как от размера первичной опухоли, так и наличия или отсутствия отдаленных метастазов, т. е. от критериев T и M. Изолированное метастазирование в контрлатеральные лимфатические узлы шеи было у 3 пациентов (9,36%). Синхронное метастазирование в лимфатические узлы шеи с двух сторон диагностировано у 10 пациентов. Средняя продолжительность операции составляла 45 ± 54 мин., средняя величина интраоперационной кровопотери – 340 ± 220 мл, внутренней яремной вены с одной стороны провели один раз при массивном вовлечении в опухолевый процесс, а у 4 пациентов проводили разработанную в нашей клинике продольную пристеночную резекцию внутренней яремной вены на протяжении 2-3 см. В этой же группе больных у 4 имело место гистологически подтвержденное распространение первичной опухоли, соответствующее критерию T4: у 3 – прорастание трахеи, у одного – массивное прорастание щитовидного и перстневидного хрящей гортани и возвратного гортанного нерва. Указанная распространенность первичных опухолей явилась показанием для выполнения комбинированной тиреоидэктомии с окончатой резекцией 5-6 колец трахеи с пластикой мышечными трансплантатами и превентивной трахеостомой по прецизионной методике у 2 больных, циркулярной резекции трахеи с наложением трахео-ларингеального анастомоза без трахеостомы – у одного и еще у одного – с ларингоэктомией, после которой был сформирован глоточно-пищеводный анастомоз.

Выводы: При планировании хирургического лечения ПРЩЖ необходимо тщательное УЗИ шейных лимфатических узлов. При подозрении на метастазы выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ). У пациентов с клиническими проявлениями локального распространения опухоли ЩЖ или при отдаленных метастазах показано применение других методов визуализации (КТ, МРТ). При симптомах экстра tireоидной инвазии выполняли ларинго-трахеоскопию и эндоскопический осмотр глотки и пищевода.

Хирургическое лечение рака щитовидной железы с метастазами в регионарных лимфатических узлах должно выполняться в специализированных отделениях опытными специалистами. В таких случаях выполнение одномоментных объемных операций не ухудшает непосредственных результатов и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты.

Ключевые слова: Папиллярный рак, щитовидная железа, резекция, лимфатические узлы

Thyroid cancer is the most frequent tumor of endocrine glands and accounts for 1-3% of overall oncological morbidity.

The objective: The objective of the study was to determine the treatment strategy for papillary thyroid cancer in patients with maximally represented regional lymph node metastases on the contralateral side of neck, bilateral neck lymph node metastases and also combined with mediastinal lymph node metastasis (VII group), outcomes in 770 patients with thyroid cancer, underwent the treatment in Kursk regional oncological dispensary in the period 1997-2008, were analyzed. Primary N1b for tumors T1-T4 and M0-M1 were in 32 patients (4,16%). The age of pts was from 20 to 72 years old, 14 males, 18 females. Overall number of involved lymph nodes accounted from 8 to 65.

Results and discussion: In 32 patients with regional metastases N1b there were no significant association between

lymph node metastases and size of primary tumor, as well as positive or negative distant metastases, i.e. with T and M grades. Isolated metastasis in contralateral neck lymph nodes were in 3 patients (9,36%). Synchronous bilateral regional neck lymph node metastasis occurred in 10 patients. An average duration of operation accounted for 245 ± 54 min., an average intraoperative blood loss – 340 ± 220 ml, resection of internal jugular vein was performed 1 time for extent involvement and longitudinal parietal resection of internal jugular vein for 2-3 cm developed in our clinic was performed in 4 patients. In the same group 4 patients had histologically verified extension of primary tumor correspondin to grade T4: in 3 patients – tracheal invasion, in 1 – extended invasion of thyroid and cricoid cartilages of larynx and recurrent laryngeal nerve. Such tumor extension was the indication for thyroidectomy with fenestrated resection of 5-6 tracheal rings with plasty by muscular flaps and with preventive tracheostoma by precision method in 2 patients, circular resection of trachea with tracheolaryngeal anastomosis in 1 patient and in another 1 – with laryngectomy followed by pharyngoesophageal anastomosis.

Conclusions: For planning of surgical treatment in patients with papillary thyroid cancer proper ultrasound of neck lymph nodes is essential. For suspicion of metastasis fine-needle biopsy was performed. In patients with clinical manifestation of local advancement of thyroid cancer or with distant metastases the use of other imaging methods (CT, MRI) was indicated. For symptoms of extrathyroidal invasion Laryngotracheoscopy and endoscopy of pharynx and esophagus were performed.

The surgical treatment for thyroid cancer with regional lymph node metastases should be performed in specialized departments by experienced surgeons. For these cases single step extended operation does not impair acute outcomes and does provide satisfactory long-term outcomes.

Key words: Papillary carcinoma, thyroid, resection, lymph nodes

Рак щитовидной железы является наиболее частой злокачественной опухолью эндокринных желез и составляет 1-3% в общей структуре онкологической заболеваемости [1, 2]. В последние годы в России и Курской области отмечается тенденция к росту впервые выявленных случаев, что связано как с истинным увеличением заболеваемости, так и с улучшением диагностики вследствие широкого внедрения ультразвуковой сонографии. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее частым и составляет 80-95% всех злокачественных новообразований данного органа [1, 5]. ПРЩЖ считают опухолью с хорошим прогнозом – при своевременной диагностике и правильной тактике лечения 10-летняя выживаемость составляет не менее 90% [2, 5].

При ПРЩЖ регионарные метастазы в лимфатических узлах шеи встречаются примерно у 50% больных, вероятность наличия которых увеличивается с размером и экстракапсулярной инвазией опухоли [7]. Однако если при большинстве солидных злокачественных опухолей лимфогенное метастазирование рассматривают как крайне неблагоприятный прогностический фактор, значимость метастатического поражения лимфатических узлов и выбор оптимального лечения при ПРЩЖ остаются предметом дискуссий. В наиболее масштабном исследовании, проведенном в клинике хирургии щитовидной железы Ш. Ногучи (Оита, Япония), показано, что микрометастазы и единичные метастазы на стороне поражения обычно не значимы для прогноза, а наличие явных метастазов на момент диагностики является неблагоприятным прогностическим фактором. Возможность

неблагоприятного исхода увеличивается с ростом количества и размеров лимфогенных метастазов, особенно в сочетании с инвазивным ростом первичной опухоли [4].

В последние годы хирургия РЩЖ достигла высокого уровня совершенства. Тем не менее, многие ее принципиальные аспекты подлежат дальнейшему научному изучению. Основными дискуссионными вопросами при метастатических формах РЩЖ остаются выбор адекватного объема операции на щитовидной железе, а также показания и объем оперативного вмешательства на зонах регионарного лимфооттока. При этом билатеральное поражение, большое количество метастатических лимфатических узлов, их интимная связь с магистральными сосудами и органами шеи, а также метастазирование в лимфатические узлы средостения являются наиболее сложными проблемами хирургического плана. В таких ситуациях могут возникать сомнения в радикальности и, как следствие, целесообразности оперативного вмешательства. Учитывая техническую сложность и высокий риск осложнений, при выполнении оперативных вмешательств ряд авторов рекомендует выполнять их в 2-3 этапа [6].

Целью настоящего исследования было определение тактики лечения папиллярного рака щитовидной железы у пациентов с имеющимися максимально реализованными регионарными метастазами в лимфатических узлах шеи контралатеральной стороны, с двух сторон, а также в сочетании с поражением лимфатических узлов средостения (VII группа), т. е. в ситуациях, обозначенных в Международной классификации по системе TNM шестого пересмотра как N16.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы результаты лечения 770 больных раком щитовидной железы, находившихся на лечении в Курском областном онкологическом диспансере в 1997-2008 годах. Первичное распространение N16 при T1-T4 и M0-M1 имело место у 32 больных (4,16%). Возраст больных составил от 20 до 72 лет, мужчин было 14, женщин – 18. Суммарное количество пораженных лимфатических узлов – от 8 до 65.

Во всех наблюдениях хирургическому вмешательству предшествовало тщательное УЗИ шейных лимфатических узлов. При подозрении на метастазы в лимфатических узлах выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ). У отдельных пациентов с клиническими проявлениями локального распространения опухоли ЩЖ или при отдаленных метастазах применяли такие методы визуализации, как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). При наличии симптомов экстратиреоидной инвазии выполняли ларинго-трахеоскопию и эндоскопический осмотр глотки и пищевода. Все пациенты были оперированы. Принципиальным подходом в лечении была одномоментная операция в объеме тиреоидэктомии и радикальное вмешательство на лимфатическом аппарате с последующим лечением радиоактивным йодом в МРНЦ г. Обнинска и супрессивной гормональной терапией. В каждом наблюдении выполнен строго запланированный до операции объем вмешательства, что говорит об адекватности дооперационного обследования. Прослежена судьба всех оперированных больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 32 больных с регионарной распространенностью процесса N16 мы не встретили статистически достоверной зависимости метастазирования в лимфатические узлы как от размера первичной опухоли, так и наличия или отсутствия отдаленных метастазов, т. е. от критериев Т и М (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с N16 по критериям Т и М (n = 32)		
Распространенность опухоли (ТМ)	Число больных	%
T1M0	15	46,85
T2M0	7	21,88
T3M0	3	9,38
T4M0	3	9,38
T1M1	2	6,25
T3M1	1	3,13
T4M1	1	3,13

Таким образом, даже при ПРЩЖ минимальных размеров возможно массивное регионарное метастазирование, а увеличение размера опухоли не всегда ведет к поражению лимфатических узлов в объеме N16. Все четверо больных с диагностированными отдаленными метастазами на момент исследования были представлены милиарным канцероматозом легких.

У 9 пациентов при поступлении имелись осложнения, связанные с компрессией метастатическими узлами близлежащих структур: в виде синдрома верхней полой вены – у 3 больных, пареза одного из возвратных гортанных нервов – у 4 и дисфагии – у 2 пациентов, что еще более усложняло предстоящее оперативное вмешательство.

Характер регионарного метастазирования и объем выполненных оперативных вмешательств распределились следующим образом. Изолированное метастазирование в контрлатеральные лимфатические узлы шеи было у 3 пациентов (9,36%). Поскольку всем пациентам после операции проводили сканирование всего тела с радиоактивным изотопом Y^{123} , а затем радиойодтерапию, возможность недиагностированного поражения лимфатических узлов со стороны опухоли щитовидной железы исключена. Механизмы развития первичных метастазов в контрлатеральных лимфатических узлах шеи остаются неизученными. Этим пациентам выполнена тиреоидэктомия с центральной шейной диссекцией с двух сторон (удаление клетчатки VI или срединной зоны шеи) и боковой шейной лимфодиссекцией по щитовидному варианту со стороны поражения лимфатических узлов (удаление II, III, IV и V группы лимфатических узлов шеи) без выполнения профилактической боковой лимфодиссекции со стороны локализации опухоли. Осложнений в послеоперационном периоде не было. Все больные живы без признаков прогрессирования в сроки до 4 лет, у одной больной через 2 года диагностированы метастазы в ипсилатеральных лимфатических узлах, что явилось показанием для проведения боковой шейной лимфодиссекции со стороны поражения.

Синхронное метастазирование в лимфатические узлы шеи с двух сторон диагностировано у 10 пациентов. Этим больным выполняли тиреоидэктомию с центральной шейной диссекцией и боковой шейной лимфодиссекцией по щитовидному варианту с двух сторон из одного фартукообразного разреза.

Средняя продолжительность операции составляла 245 ± 54 мин., средняя величина интраоперационной кровопотери – 340 ± 220 мл, что позволило у 8 больных из 10 отказаться от пере-

ливания препаратов крови. Наиболее сложным моментом выполнения одномоментной боковой шейной лимфодиссекции с двух сторон является необходимость сохранения целостности хотя бы одной из внутренних яремных вен. Поэтому принципиально операцию на лимфатическом коллекторе шеи начинали с более сложной стороны для оценки возможности сохранения внутренней яремной вены по внедренной в клинику прецизионной методике. Удаление внутренней яремной вены с одной стороны провели один раз при массивном вовлечении в опухолевый процесс, а у 4 пациентов проводили разработанную в нашей клинике продольную пристеночную резекцию внутренней яремной вены на протяжении 2-3 см при локальном прорастании её стенки одним из метастатических узлов с последующим сосудистым швом и дополнительной герметизацией мембраной из аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (патент РФ на изобретение № 2330684), изготовленной непосредственно перед операцией. Данная процедура не усложняла характер вмешательства и не ухудшала непосредственные и отдаленные результаты. Помимо механического укрывания линии сосудистого шва, мембраны из аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, использовали при денудации общей или внутренней сонной артерии в случаях риска послеоперационных кровотечений после удаления метастазов рака щитовидной железы, интимно прилежащих к сосудистому пучку, для направленной регенерации тканей измененной сосудистой стенки. В этой же группе больных у 4 имело место гистологически подтвержденное распространение первичной опухоли, соответствующее критерию T4: у 3 – прорастание трахеи, у одного – массивное прорастание щитовидного и перстневидного хрящей гортани и возвратного гортанного нерва. Указанная распространенность первичных опухолей явилась показанием для выполнения комбинированной тиреоидэктомии с окончательной резекцией 5-6 колец трахеи с пластикой мышечными трансплантатами и превентивной трахеостомой по прецизионной методике у 2 больных, циркулярной резекции трахеи с наложением трахео-ларингеального анастомоза без трахеостомы – у одного и еще у одного – с ларингоэктомией, после которой был сформирован глоточно-пищеводный анастомоз по запатентованной нами методике (патент РФ на изобретение № 2331375). После выполнения окончательных резекций трахеи выполняли контрольную ларингоскопию, подтверждавшую сохранность возвратного гортанного нерва с непораженной стороны. На 10-12 сутки больные были деканюлированы, трахеосто-

мы зажили самостоятельно, дыхание полностью восстановлено, речевая функция компенсирована. Из этой группы погибла одна больная через два года после операции от множественных метастазов в легких, резистентных к лечению радиоактивным йодом. Остальные живы в сроки от 2 до 10 лет без признаков рецидива.

У 7 пациентов диагностированы изолированные метастазы в лимфатических узлах верхнего средостения без поражения боковых лимфатических узлов шеи. Этим больным выполняли тиреоидэктомию и центральную шейную диссекцию с медиастиальной лимфодиссекцией (удаление VII группы лимфатических узлов) из частичной продольной стернотомии. Средняя продолжительность операции составляла 144 ± 35 мин., средняя величина интраоперационной кровопотери – 280 ± 190 мл, что позволило у всех больных отказаться от переливания препаратов крови. Осложнений со стороны органов шеи, средостения и грудины после операции не было. Во избежание нестабильности шва грудины мы пользовались частичной продольной стернотомией на 2/3–4/5 грудины с последующей лавсанопластикой. В сроки наблюдения от 6 мес. до 5 лет у одного больного из этой группы через год после операции диагностированы рецидив метастатического поражения средостения и метастазы в паравазальных лимфатических узлах шеи справа – выполнена рестернотомия, удаление метастаза + боковая шейная лимфодиссекция справа. Все больные живы.

У 12 пациентов были диагностированы синхронные метастазы в лимфатических узлах шеи со стороны поражения и метастазы в лимфатических узлах средостения. Объем одномоментной операции заключался в тиреоидэктомии с центральной шейной диссекцией + боковой шейной лимфодиссекцией по щитовидному варианту со стороны поражения + медиастиальной лимфодиссекцией из шейного разреза (8) или со стернотомией (4). Вопрос об удалении медиастиальной клетчатки из шейного доступа или стернотомии решался индивидуально из соображений операционной безопасности, определяемой анатомическими особенностями строения грудной клетки, а также размерами и количеством метастазов в VII группе лимфатических узлов. Из этой группы в раннем послеоперационном периоде умер один больной от тромбоэмболии легочной артерии. В сроки наблюдения до 7 лет от прогрессирования заболевания умер 1 больной через 2 года после операции (метастазы в легких, резистентные к радиойодтерапии). Остальные живы без признаков рецидива.

Таким образом, суммарная послеоперационная летальность у оперированных больных с распространенностью папиллярного РЩЖ N16 составила 3,13%. От прогрессирования основного заболевания в виде множественных метастазов в легких умерли 2 больных, оба на третьем году после операции.

ВЫВОДЫ

При планировании хирургического лечения ПРЩЖ необходимо тщательное УЗИ шейных лимфатических узлов. При подозрении на метастазы выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ). У пациентов с клиническими проявлениями локального распространения опухоли ЩЖ или при отдаленных метастазах показано применение других методов визуализации (КТ, МРТ). При симптомах экстраглоточной инвазии выполняли ларинго-трахеоскопию и эндоскопический осмотр глотки и пищевода.

Хирургическое лечение рака щитовидной железы с метастазами в регионарных лимфатических узлах должно выполняться в специализированных отделениях опытными специалистами. В таких случаях выполнение одномоментных объемных операций не ухудшает непосредственных результатов и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Барчук А.С.** Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы. Практическая онкология 2007; 8(1): С. 35-41.
2. **Валдина Е.А.** Заболевания щитовидной железы. СПб, 2006; 368 с.
3. **Липская Е.В., Романчишен А.Ф., Колосюк В.А.** Хирургическая тактика диагностики и лечения больных с дифференцированным раком щитовидной железы. Вестник хирургии имени И.И. Грекова 2004; 163(1): 11-15.
4. **Ногучи Ш.** Влияние регионарных метастазов на прогноз при папиллярном раке щитовидной железы. Вестник хирургии имени И.И. Грекова 2006; 164(6): 48-51.
5. **Пачес А.И.** Рак щитовидной железы // Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000; 379-407.
6. **Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А.** Лимфаденэктомия у больных раком щитовидной железы: 30-летний опыт работы над проблемой. Вестник хирургии имени И.И. Грекова 2005; 165(3): С. 31-36.
7. **Shimamoto K., Satake H., Sawaki A. et al.** Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. Eur J Radiol 1998; 29: 4-10.

Адрес для корреспонденции:
Хвостовой В.В.
г. Курск, Государственный медицинский университет
Тел.: 529-478
E-mail: xvv555@rambler.ru

Correspondence to:
Khvostovoy V.V.,
Kursk, State Medical University
Tel.: 529-478
E-mail: xvv555@rambler.ru

**СТОРОЖЕВЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ
ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**Вельшер Л.З., Праздников Э.Н.,
Решетов Д.Н., Асиновсков И.Г.ГОУ ВПО «Московский Государственный
медико-стоматологический Университет»,
кафедра онкологии и лучевой терапии**SENTINEL LYMPH NODES
FOR THYROID CANCER.**Velsher L.Z., Prazdnikov E.N.,
Reshetov D.N., Asinovskov I.G.State Educational Institution of Higher Professional Training
Moscow State Medical Stomatological University,
the department of oncology and radiotherapy

Актуальность ранней диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком щитовидной железы представляется чрезвычайно высокой

Материалы и методы: С 2005 по 2010 год проводили интраоперационную диагностику клинически не визуализируемых метастазов в регионарных лимфатических узлах при хирургическом лечении больных тиреоидным раком - 115 пациентов обоего пола: 91 (79,1%) женщина и 24 (20,9%) мужчин в возрасте от 18 до 76 лет, страдающих раком щитовидной железы. Средний возраст женщин составил 52,3 года, мужчин – 49,2 лет. Оби́й средний возраст больных – 51,6 год.

У всех пациентов на дооперационном этапе методом тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим морфологическим изучением мазков был диагностирован рак щитовидной железы, соответствующий T1, у 82 (71,3%), T2 – у 29 (25,2%), T3 – у 4 человек (3,5%). Все 115 больных (100%) не имели клинически определяемых регионарных и отдаленных метастазов (по данным осмотров, УЗИ, радиоизотопных и рентгеновских методов исследования), т. е. соответствовали Международной классификации N0M0.

Тиреоидэктомия выполнена у 102 пациентов с распространенностью опухоли T1-3N0M0 (88,7%). Гемитиреоидэктомия с удалением перешейка произведена 13 пациентам, у каждого из которых стадия рака соответствовала T1N0M0 (11,3%). Для определения возможных путей лимфогенного метастазирования и поиска сторожевых лимфатических узлов во время оперативного вмешательства использовали метод непрямой тиреохромолимфографии. Использовали 1%-ный водный раствор метиленового синего, который вводили за 15-20 мин. до начала операции под ультразвуковым контролем в 3-4 точки ткани щитовидной железы по периферии опухоли, в зависимости от её размеров, по 0,5 мл в каждую точку. Во время операции наблюдали окрашивание в синий цвет паренхимы железы, лимфатических узлов и идущих к ним лимфатических коллекторов. Накопившие синий контраст лимфатические узлы расценивали как сторожевые.

У пациентов с опухолью T2-T3 показатель метастазирования составил 27,3%, а в группе с T1 – 10,9% ($p < 0,05$).

Метод интраоперационного поиска сторожевых лимфатических узлов с использованием непрямой хромолимфографии у больных раком щитовидной железы обладает высокой точностью (99,1%), чувствительностью (94,7%) и специфичностью (100%). Непрямая тиреохромолимфография позволяет провести объективную оценку состояния лимфооттока по паратрахеальным лимфатическим коллекторам, выявить наличие сторожевых лимфатических узлов.

Ключевые слова: Рак щитовидной железы, сторожевой лимфатический узел.

The relevance of early diagnosis of regional lymph node metastasis in patients with thyroid cancer remains high.

Material and methods: From 2005 to 2010 the intraoperative diagnostics of clinically unseen regional lymph node metastases for surgical treatment was performed in patient with thyroid cancer - 115 patients: 91 (79,1%) women and 24 (20,9%) men at the age of 18-76.

All patients according to preoperative fine-needle biopsy had thyroid cancer with T1 in 82 (71,3%), T2 – in 29 (25,2%), T3 – in 4 patients (3,5%). All 115 patients (100%) had no clinically detected regional or distant metastases (by data of physical examination, ultrasound, radionuclear and X-ray studies), i.e. it was N0M0 according to International Classification.

Thyroidectomy was performed in 102 patients with tumor T1-3N0M0 (88,7%). Hemithyroidectomy with removal of isthmus was in 13 patients with tumor T1N0M0 (11,3%). To detect possible ways of lymphogenic metastasis and to find sentinel lymph nodes intraoperatively we used indirect chromolymphography. 1% aqueous solution of methylene blue was injected 15-20 min. before operation with ultrasound guidance into 3-4 points of thyroid gland around the tumor, regarding to its size, for 0,5 ml per each point. During the operation blue dye staining of thyroid parenchyma, lymph nodes and lymphatic collectors was detected. The lymph nodes accumulated the blue contrast were defined as sentinel.

In patient with tumor T2-T3 metastasis rate was 27,3%, in the group of T1 – 10,9% ($p < 0,05$).

The method of intraoperative sentinel lymph node detection using indirect chromolymphography in patients with thyroid cancer had high accuracy (99,1%), sensitivity (94,7%) and specificity (100%). Indirect chromolymphography in

thyroid gland gives an opportunity to conduct objective assessment of lymph flow along paratracheal lymphatic collectors and to detect sentinel lymph nodes.

Key words: *Thyroid cancer, sentinel lymph node.*

Заболеваемость злокачественными опухолями щитовидной железы в мире неуклонно увеличивается. В России число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом рака щитовидной железы в 1996 г. составляло 5 470 человек, а в 2006 г. уже 8 932 [1]. Прирост заболеваемости за этот период составил 61,42%, а среднегодовой темп прироста заболевших – 4,91%, что в нашей стране за последние 10 лет стало самым высоким показателем среди всех опухолей (Петрова Г.В., 2007). Медико-социальное значение опухолей щитовидной железы во многом определяется тем, что дифференцированными (наиболее часто встречающимися) формами рака щитовидной железы заболевают люди в основном молодого, трудоспособного возраста [2], что обуславливает актуальность исследований, направленных на всемерное улучшение качества диагностики этого заболевания и эффективности лечения больных. Абсолютное большинство онкологов и хирургов в своих работах подчеркивают значимость адекватности предоперационной оценки состояния регионарных лимфатических узлов у больных раком щитовидной железы, что решающим образом влияет на тактику проводимого лечения и на прогноз дальнейшей жизни [3-5]. Вероятность метастатического поражения лимфатических узлов VI уровня у больных раком щитовидной железы достаточно высока и достигает, по данным некоторых исследователей, 25% [6]. Однако современные методы предоперационной диагностики метастатического поражения лимфатических узлов (эхография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, термография) до настоящего времени не позволяют выявлять наличие микрометастазов [7]. Приходится констатировать, что для пациентов, страдающих раком щитовидной железы, единственным способом выявления микрометастазов в лимфатических узлах шеи в начальной стадии лимфогенной диссеминации опухоли является так называемая «профилактическая» лимфаденэктомия с последующим гистологическим исследованием удаленных лимфатических узлов [8]. Известно, что выполнение «профилактических» центральных шейных лимфодиссекций сопровождается увеличением числа хирургических осложнений, усложняет реабилитацию и нередко приводит к стойкой инвалидизации больного [9].

С целью улучшения диагностики раннего метастазирования у больных раком щи-

товидной железы представляется весьма актуальным использование концепции так называемого «сторожевого» лимфатического узла, разработанной в 1977 г. R. Cabanas. По его мнению, лимфатический дренаж из любого участка тела или органа осуществляется в каком-либо преимущественном направлении и, следовательно, должен существовать некий основной, так называемый «сторожевой», лимфатический узел, через который осуществляется преимущественный пассаж лимфы. Именно в лимфатических узлах на этом направлении возникают первые метастазы злокачественных опухолей. Для выявления сторожевых лимфатических узлов R. Cabanas предлагал использовать метод не прямой контрастной лимфангиографии [10]. В нашей стране опубликованы результаты изучения особенностей оттока лимфы и поиска сторожевых лимфатических узлов при меланоме кожи (Вельшер Л.З., Решетов Д.Н., 2002), раке молочной железы (Вельшер Л.З., Прилепо Ю.В., 2004), раке желудка и толстой кишки (Вельшер Л.З., Габуния З.Р., 2002). Появились работы, посвященные методам диагностики сторожевых лимфатических узлов и методам лимфодиссекции у больных раком щитовидной железы [11]. Актуальность ранней диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком щитовидной железы представляется чрезвычайно высокой, так как может позволить обоснованно увеличить или уменьшить объем оперативного вмешательства и рационально планировать специальное противоопухолевое лечение конкретного больного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре онкологии и лучевой терапии ГОУ ВПО Московский государственный медикостоматологический университет Министерства здравоохранения РФ в Онкологическом центре ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» с 2005 по 2010 год проводили интраоперационную диагностику клинически не визуализируемых метастазов в регионарных лимфатических узлах при хирургическом лечении больных тиреоидным раком в рамках двусторонней Российско-американской программы по изучению метода поиска сторожевых лимфатических узлов при опухолях различных локализаций, начатой в 1999 году.

В исследование были включены 115 пациентов обоего пола: 91 (79,1%) женщина и 24 (20,9%) муж-

чин в возрасте от 18 до 76 лет, страдающих раком щитовидной железы. Средний возраст женщин составил 52,3 года, мужчин – 49,2 лет. Общий средний возраст больных – 51,6 год.

У всех пациентов на дооперационном этапе методом тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим морфологическим изучением мазков был диагностирован рак щитовидной железы, соответствующий T1, у 82 (71,3%), T2 – у 29 (25,2%), T3 – у 4 человек (3,5%). Все 115 больных (100%) не имели клинически определяемых регионарных и отдаленных метастазов (по данным осмотров, УЗИ, радиоизотопных и рентгеновских методов исследования), т. е. соответствовали Международной классификации N0M0.

В соответствии с классификацией ВОЗ (1988) морфологических вариантов опухолей щитовидной железы распределение пациентов было следующим: большинство составили больные с папиллярной аденокарциномой (79, или 68,7%) и фолликулярным раком (27, или 23,5%). Медулярный, плоскоклеточный и недифференцированный раки выявлены соответственно у 5 (4,4%), 2 (1,7%) и 2 (1,7%) пациентов.

Операции на щитовидной железе проводили по общепринятой хирургической методике. Использовали два вида вмешательства: экстрафасциальные тиреоидэктомия и гемитиреоидэктомия с перешейком. Тиреоидэктомию выполнена у 102 пациентов с распространенностью опухоли T1-3N0M0 (88,7%). Гемитиреоидэктомия с удалением перешейка произведена 13 пациентам, у каждого из которых стадия рака соответствовала T1N0M0 (11,3%), размеры опухолевого узла были менее 1,0 см в диаметре при отсутствии признаков экстраорганного распространения опухоли.

Всем пациентам выполнено оперативное вмешательство на VI группе лимфатических узлов шеи в объеме: центральная селективная лимфодиссекция – у 101 (87,8%), центральная селективная лимфодиссекция, дополненная видеоассистированным

удалением клетчатки передне-верхнего средостения, – у 9 (7,8%), селективное удаление сторожевых лимфатических узлов по методу «berry picking» – у 5 (4,4%) больных.

Для определения возможных путей лимфогенного метастазирования и поиска сторожевых лимфатических узлов во время оперативного вмешательства использовали метод непрямой тиреохромолимфографии. Использовали 1%-ный водный раствор метиленового синего, который вводили за 15-20 мин. до начала операции под ультразвуковым контролем в 3-4 точки ткани щитовидной железы по периферии опухоли, в зависимости от её размеров, по 0,5 мл в каждую точку. Во время операции наблюдали окрашивание в синий цвет паренхимы железы, лимфатических узлов и идущих к ним лимфатических коллекторов. Накопившие синий контраст лимфатические узлы расценивали как сторожевые.

Срочное гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов не проводили в связи с трудностью интерпретации материала. Все препараты исследовали в плановом порядке после фиксации формалином и окраски гематоксилин-эозином, с приготовлением из каждого парафиновых блоков и стекол. При этом отдельные сторожевые лимфатические узлы исследовали серийно-ступенчатым способом с изготовлением срезов толщиной 5 мкм, с частотой «шага» микронома 500 мкм. Все остальные лимфатические узлы – рутинным способом с изготовлением 3-4 срезов из каждого лимфатического узла.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех 115 пациентов (100%) в паратрахеальной клетчатке наряду с неокрашенными (несторожевыми) лимфатическими узлами обнаружены накопившие синий краситель сторожевые лимфатические узлы. Накопление синего красителя определялось визуально. Всего после проведенных лимфаденэктомий у 115 пациентов было визуализировано 1 158 лимфатических узлов: 544 (47%) сторожевых лимфатических узлов, в среднем 4,74 у одного больного, и 614 (53%) не окрашенных синим несторожевых лимфатических узлов, в среднем 5,58 у одного больного.

У 47 пациентов с локализацией опухоли в верхней половине доли щитовидной железы удалось визуализировать 174 (46%) сторожевых и 204 (54%) несторожевых лимфатических узлов. У 59 больных с локализацией опухоли в нижней половине доли железы визуализировано 289 (46,6%) сторожевых и 331 (53,4%) несторожевых лимфатических узлов. При локализации очага в перешейке у 9 пациентов определено 58 (42,3%) сторожевых и 79 (57,7%) несторожевых лимфатических узлов. Их соотношение составило 1:1,18 и было, в среднем, одинаковым при всех локализациях ($p > 0,05$).



Рис. 1. Сторожевые лимфатические узлы с накоплением синего красителя в блоке удаленной пре- и паратрахеальной клетчатки.

Среди пациентов с распространенностью опухоли, соответствующей T1, среднее количество визуализированных сторожевых лимфатических узлов составило 4,24 на человека, а при T2-3 – 5,94.

Из 115 (100%) оперированных больных после планового гистологического исследования метастазы в лимфатических узлах выявлены у 19 человек (16,5%), не обнаружено метастазов у 96 (83,5%).

Из 19 (100%) пациентов с метастазами у 14 (73,7%) человек метастазы определялись только в сторожевых лимфатических узлах, у 4 (21,1%) – и в сторожевых, и несторожевых лимфатических узлах. У 1 (5,2%) больного выявлены метастазы в несторожевых лимфатических узлах при их отсутствии в сторожевых (ложноотрицательный результат).

По выявленным морфологическим изменениям все удаленные лимфатические узлы разделяли на следующие группы (рис. 2-5):

- 1 группа – лимфатические узлы с преобладанием фолликулярной гиперплазии;
- 2 группа – лимфатические узлы с преобладанием гистиоцитоза краевых синусов;
- 3 группа – лимфатические узлы с макрометаста-

зами (размер метастаза более 2 мм);

- 4 группа – лимфатические узлы с микрометастазами (размер метастаза менее 2 мм)
- 5 группа – интактные лимфатические узлы (табл. 1).

Таблица 1

Характер гистологической картины	Количество несторожевых лимфатических узлов		Количество сторожевых лимфатических узлов		Всего	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Макрометастаз	2	0,3	1	0,2	3	0,3
Микрометастаз	12	2,0	54	9,9	66	5,7
Преобладание синусного гистиоцитоза	137	22,3	336	61,8	473	40,8
Преобладание фолликулярной гиперплазии	277	45,1	153	28,1	430	37,1
Интактный лимфатический узел	186	30,3	0	0	186	16,1
Всего	614	100	544	100	1158	100,0

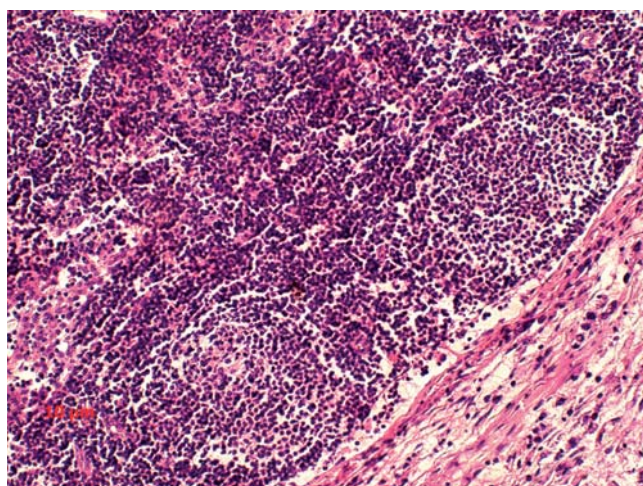


Рис. 2. Микропрепарат лимфатического узла (окраска гематоксилин-эозином, 20-кратное увеличение). Лимфоидная фолликулярная гиперплазия.

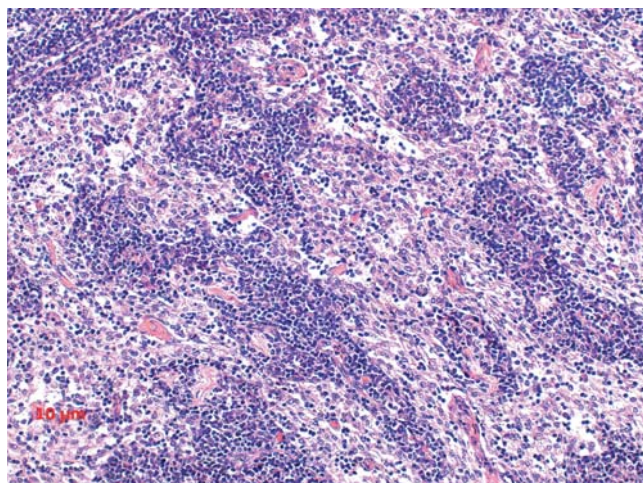


Рис. 3. Микропрепарат лимфатического узла (окраска гематоксилин-эозином, 20-кратное увеличение). Кортикальный синусный гистиоцитоз.

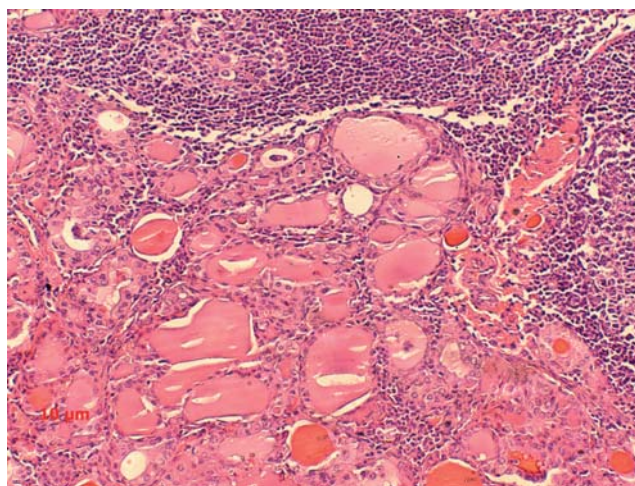


Рис. 4. Микропрепарат лимфатического узла (окраска гематоксилин-эозином, 20-кратное увеличение). Макрометастаз рака щитовидной железы.

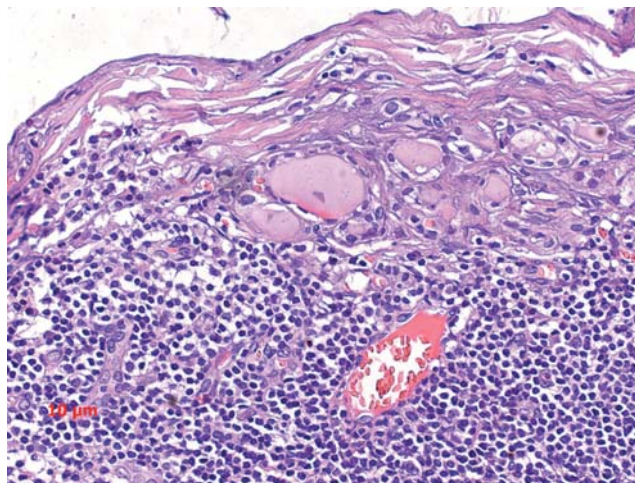


Рис. 5. Микропрепарат лимфатического узла (окраска гематоксилин-эозином, 40-кратное увеличение). Микрометастаз рака щитовидной железы в кортикальном синусе.

При анализе зависимости частоты выявленных метастазов рака щитовидной железы от стадии первичной опухоли определено, что в группе пациентов с опухолью T2-T3 этот показатель составил 27,3%, а в группе с T1 – 10,9%. Полученные данные свидетельствуют о более высокой частоте микрометастазирования в сторожевые лимфатические узлы у пациентов с большей величиной первичной опухоли ($p < 0,05$).

Дополнительно проведено исследование зависимости частоты метастазирования рака щитовидной железы в сторожевые лимфатические узлы от морфологического варианта первичной опухоли (табл. 2).

Таблица 2

Частота метастазирования рака щитовидной железы в сторожевые лимфатические узлы при разных морфологических вариантах первичной опухоли		
Гистологическая структура опухоли щитовидной железы	Частота метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов	
	абс.	отн., %
Папиллярная аденокарцинома (n = 79)	12	15,2
Фолликулярная аденокарцинома (n = 27)	3	11,1
Медуллярный рак (n = 5)	2	40,0
Плоскоклеточный рак (n = 2)	0	0
Недифференцированный рак (n = 2)	1	50,0

Определено, что у больных с медуллярным и недифференцированным раком частота метастазирования в сторожевые лимфатические узлы выше, чем у больных с высокодифференцированными формами рака щитовидной железы ($p < 0,001$).

Случай с ложноотрицательным результатом у 1 пациента можно объяснить полным замещением ткани лимфатических узлов опухолью, с потерей структуры и функции лимфатического дренажа, исключением из путей лимфооттока с изменением направления тока лимфы в соседние лимфатические узлы регионарного коллектора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод интраоперационного поиска сторожевых лимфатических узлов с использованием непрямого хромолимфографии у больных раком щитовидной железы обладает высокой точностью (99,1%), чувствительностью (94,7%) и специфичностью (100%). Непрямая тиреохромолимфография позволяет провести объективную оценку состояния лимфооттока по паратрахеальным лимфатическим коллекторам, выявить наличие сторожевых лим-

фатических узлов.

Поиск и исследование «сторожевых» лимфатических узлов позволяют установить наличие или отсутствие их метастатического поражения и являются определяющими в ранней диагностике лимфогенного метастазирования у больных раком щитовидной железы.

Результаты гистологического исследования сторожевых лимфатических узлов позволяют уточнить стадию заболевания у больных раком щитовидной железы и адекватно определить целесообразность проведения терапии радиоактивным йодом и супрессивной гормонотерапии в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2006; 186 с.
2. Фадеев В.В. IV Всероссийский тиреоидологический конгресс и клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2007; 3(4): 6-9.
3. Abdalla H.M. Feasibility of sentinel lymph node detection in nodular thyroid diseases. J. Egypt Natl Canc Inst 2006; 18(1): 35-40.
4. Coatesworth A.P., MacLennan K. Cervical metastasis in papillary carcinoma of the thyroid: a histopathological study. Int J Clin Pract 2002; 56(4): 241-242.
5. Pak H., Gourgiotis L., Chang W.I., Guthrie L.C., Skarulis M.C., Reynolds J.C., Merino M.J., Schrupp D.S., Libutti S.K., Alexander H.R. Jr, Sarlis N.J. Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: the NIH experience. J Surg Oncol 2003; 82(1): 10.
6. Гинзбург Г.А., Гинзбург А.Г., Чернова А.С. Клинико-морфологические аспекты регионарного метастазирования дифференцированного рака щитовидной железы. Доктор Лэндинг 1995; 6: 18-20.
7. Ванушко В.Э. Комментарии к Европейскому консенсусу по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2006; 2(3): 8-10.
8. Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Матвеева З.С., Карпатский И.В. Профилактическая центральная лимфаденэктомия (ЦЛАЭ): преимущества и недостатки. Онкохирургия 2010; 2(3): 96.
9. Черенько С.М. Преимущества и недостатки центральной диссекции шеи у пациентов с тиреоидным раком. Онкохирургия 2010; 2(3): 96-97.
10. Cabanas R.M. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. Urol Clin North Am 1992; 19(2): 267-276.
11. Решетов И.В., Чиссов В.И., Голубцов А.К. Видеоассистированные операции при раке щитовидной железы с биопсией сторожевого лимфоузла. Эндоскопическая хирургия 2007; 13(1): 75.

Адрес для корреспонденции:

Решетов Д.Н.
Г. Москва, Государственный медико-стоматологический Университет», кафедра онкологии и лучевой терапии
E-mail: dreshetov@yandex.ru

Correspondence to:

Reshetov D.N.
Moscow State Medical Stomatological University,
the department of oncology and radiotherapy
E-mail: dreshetov@yandex.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ
РАКОМ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА.М. Г. Джумаев,
А. Я. Бяшимов*К.м.н., заведующий отделением опухолей головы и шеи
Научно-клинический центр онкологии
имени Великого Сапармурата Туркменбаши.
МЗ и МП Туркменистана*THE OUTCOMES OF MULTIMODALITY
TREATMENT IN PATIENTS WITH LOCALLY
ADVANCED ORAL CANCER.M. G. Jumayev,
A. J. Byashimov*Cancer Research Clinical Center named after Saparmurat
Turkmenbashi the Great, Turkmenistan*

Попытки улучшения результатов метода комплексного лечения местнораспространенных форм рака слизистой оболочки органов полости рта являются весьма актуальными.

Материалы и методы: В Научно-клиническом центре онкологии им. Великого Сапармурата Туркменбаши за период с 1980 по 2005 г. комплексное лечение проведено у 169 (24,8%) из 680 больных с местнораспространенными формами злокачественных новообразований слизистой оболочки органов полости рта. Больным первой группы (78, или 46,1%) в предоперационном периоде проведена лучевая терапия в режиме гиперфракционированного облучения по 1 Гр 3 раза в день с полихимиотерапией. В схему полихимиотерапии были включены следующие химиопрепараты: платиносодержащие (платидиам, цисплатин) 100 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил 750 мг/м² в 1-8 дни лечения и блеомицин 15 мг в 1-3-5-8-12 дни. Больным второй группы (46, или 27,2%) проведена лучевая терапия в режиме гиперфракционированного облучения по 1,2 Гр 2 раза в день с монохимиотерапией в предоперационном периоде. Химиотерапия проводилась препаратом Гидреа по 60 мг/м² в день в процессе и между перерывами облучения.

Больным контрольной группы (45, или 26,6% больных) проводили лучевую терапию в обычном режиме в сочетании с полихимиотерапией и последующей операцией.

Результаты и обсуждение: Больным местнораспространенными формами злокачественных новообразований слизистой оболочки органов полости рта выполняли расширенные, расширенно-комбинированные оперативные вмешательства. Операции у 150 (88,7%) больных носили радикальный характер, у 19 (11,3%) радикально удалить злокачественную опухоль полости рта не удалось. расширение объема клинического вмешательства влечет за собой увеличение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, которые возникли у 60 (35,5%) из 169 больных, получавших комплексное лечение. Пятилетняя выживаемость больных, получивших комплексное лечение, независимо от метода составила $51,4 \pm 7,7\%$. В процессе наблюдения от прогрессирования опухолевого процесса умерли 42 ($50,6 \pm 13,3\%$) из 169 больных, получавших комплексное лечение. Рецидивы рака органов полости рта наблюдались у 28 ($19,3 \pm 7,7\%$) из 150 больных.

Ключевые слова: Местнораспространенный рак полости рта, комплексное лечение, выживаемость.

Attempts to improve the outcomes of multimodality treatment for locally advanced oral mucosa cancer are topical.

Material and methods: From 1980 to 2005 in Cancer Research Clinical Center named after Saparmurat Turkmenbashi the Great multimodality treatment has been performed in 169 (24,8%) of 680 patients with locally advanced oral mucosa cancer. For the patients of group 1 (78 pts, 46,1%) postoperative hyperfractionated radiotherapy giving 1 Gy 3 times per day with polychemotherapy was performed. The polychemotherapy regimen included following agents: platinum-based drugs (platidiam, cisplatin) 100 mg/m² 1 day, 5-fluorouracil 750 mg/m² 1-8 days and bleomycin 15 mg 1-3-5-8-12 days. For patients of group 2 (46 pts, 27,2%) preoperative hyperfractionated radiotherapy giving 1,2 Gy 2 times per day with monochemotherapy. The regimen of chemotherapy included Hydrea 60 mg/m² per day in the course and between pauses of radiotherapy.

The patients of the control group (45 pts, 26,6%) received conventional radiotherapy combined with polychemotherapy and followed by surgery.

Results and discussion: The patients with locally advanced oral mucosa cancer underwent extended and extended combined surgery. The operations in 150 (88,7%) patients were radical, in 19 (11,3%) patients we failed to perform complete resection of oral cancer. The extension of surgical intervention results in increasing rate and severity of postoperative complications, which occurred in 60 (35,5%) of 169 patients with multimodality treatment. 5-year survival rate in patients with multimodality treatment regardless of method was $51,4 \pm 7,7\%$. During follow-up 42 ($50,6 \pm 13,3\%$) of 169 patients with multimodality treatment died from progression of cancer disease. Oral cancer recurrences were in 28 ($19,3 \pm 7,7\%$) of 150 patients.

Keywords: Locally advanced oral cancer, multimodality treatment, surviallance.

**Характеристика больных местнораспространенным раком органов полости рта
 в зависимости от вариантов комплексного лечения и локализации опухоли**

Локализация опухоли	Число больных	Группы больных					
		Первая		Вторая		Третья	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Язык	66	26	39.5±12.3	25	37.8±12.3	15	27.7±13.6
Альвеолярный отросток нижней челюсти	29	14	48.3±18.6	2	6.9±18.6	13	44.8±18.6
Дно полости рта	29	15	51.7±18.6	5	17.2±18.5	9	31.1±18.6
Альвеолярный отросток верхней челюсти	24	9	37.5±20.4	9	37.5±20.4	6	25.0±20.4
Щека	17	12	70.6±24.2	3	17.6±24.2	2	11.8±24.2
Твердое небо	4	2	50.0±50.0	2	50.0±50.0	0	0
Итого	169	78	46.2±7.7	46	27.2±7.7	45	26.6±7.7

Злокачественные опухоли области головы и шеи в общей структуре онкологической заболеваемости составляют 20% [1, 5, 8, 10]. Рак слизистой оболочки полости рта занимает 6-е место по распространенности среди злокачественных новообразований в мире [2, 6, 13].

Особое место в комплексном лечении больных местнораспространенными формами рака органов полости рта занимает операция. Рекомендации авторов по объему оперативного вмешательства широко варьируют. Отдельные исследователи рекомендуют менее обширные операции [12, 16], другие, напротив, – большие оперативные вмешательства с комплексной реконструкцией [7, 9, 15].

С разработкой и внедрением в клиническую практику расширенных, расширенно-комбинированных операций значительно улучшились результаты лечения больных раком органов полости рта [3, 14, 17]. Применение новейших способов хирургических вмешательств позволило улучшить результаты двухлетнего излечения до 57% и пятилетнего – до 51%. Неудачи лечения в основном связаны с трудностью излечения больных местнораспространенными формами рака III-IV стадий. Возможности радикального лечения этой категории больных ограничены, и даже в резектабельных случаях операция не избавляет пациентов от возобновления роста опухоли в 60% и от отдаленных метастазов – в 18% наблюдений [6, 11, 18].

Расширенно-комбинированные операции после химиолучевой терапии местнораспространенного рака головы и шеи позволили получить локо-регионарный контроль у 42% больных, эффективность лечения больных с неподвижными метастазами (N3) была низка [4, 19, 20]. В связи с изложенным выше попытки улучшения результатов метода комплексного лечения местнораспространенных форм рака слизистой оболочки органов полости рта являются весьма актуальными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Научно-клиническом центре онкологии Дирекции Международных медицинских центров им. Великого Сапармурата Туркменбаши Министерства здравоохранения и медицинской промыш-

ленности Туркменистана за период с 1980 по 2005 г. методы комплексного лечения проведены у 169 (24,8%) из 680 больных с местнораспространенными формами злокачественных новообразований слизистой оболочки органов полости рта. В зависимости от предоперационного лечения больные разделены на три группы. Больным первой группы (78, или 46,1%) в предоперационном периоде проведена лучевая терапия в режиме гиперфракционированного облучения по 1 Гр 3 раза в день с полихимиотерапией. В схему полихимиотерапии были включены следующие химиопрепараты: платиносодержащие (платинидам, цисплатин) 100 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил 750 мг/м² в 1-8 дни лечения и блеомицин 15 мг в 1-3-5-8-12 дни. Больным второй группы (46, или 27,2%) проведена лучевая терапия в режиме гиперфракционированного облучения по 1,2 Гр 2 раза в день с монохимиотерапией в предоперационном периоде. Химиотерапия проводилась препаратом Гидреа по 60 мг/м² в день в процессе и между перерывами облучения.

Больным контрольной группы (45, или 26,6% больных) проводили лучевую терапию в обычном режиме в сочетании с полихимиотерапией, и в последующем они были прооперированы.

Распределение больных местнораспространенным раком органов полости рта в зависимости от вариантов комплексного лечения и локализации опухоли представлено в табл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больным местнораспространенными формами злокачественных новообразований слизистой оболочки органов полости рта выполняли расширенные, расширенно-комбинированные оперативные вмешательства. При местнораспространенных формах рака органов полости рта выполнены следующие объемы вмешательств: резекция одного органа – у 19 (11,2±10,8%) больных, расширенная операция на первичном очаге и на зонах метастазирования – у 61 (36,2±7,7%), расширенно-комбинированная операция на первичном очаге и на зонах метастазирования – у 71 (42,0±6,2%), операция на зонах метастазирования – у 18 (10,6±8,8%) пациентов.

Операции у 150 (88,7%) больных носили ради-

кальный характер, у 19 (11,3%) радикально удалить злокачественную опухоль полости рта не удалось.

При анализе материала выявлено, что расширение объема клинического вмешательства влечет за собой увеличение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, которые возникли у 60 (35,5%) из 169 больных, получавших комплексное лечение. У больных, получавших лучевую терапию в режиме гиперфракционированного облучения по 1 Гр 3 раза в день в суммарно-очаговой дозе 60-70 Гр и полихимиотерапию, послеоперационные осложнения возникли у 28 (35,8%) из 78, а у больных, получавших лучевую терапию в режиме гиперфракционированного облучения по 1,2 Гр 2 раза в день и монохимиотерапию препаратом Гидреа, такие осложнения наблюдались у 18 (39,1%) из 45. При сравнении частоты послеоперационных осложнений у больных, которые получали лучевую терапию в традиционном режиме и полихимиотерапию, установлено, что послеоперационные осложнения наблюдались у 14 (31,1%) из 45, а при лучевой терапии в режиме гиперфракционированного облучения отмечается незначительное повышение частоты послеоперационных осложнений.

На рис. представлена выживаемость больных раком органов полости рта, получавших комплексное лечение.

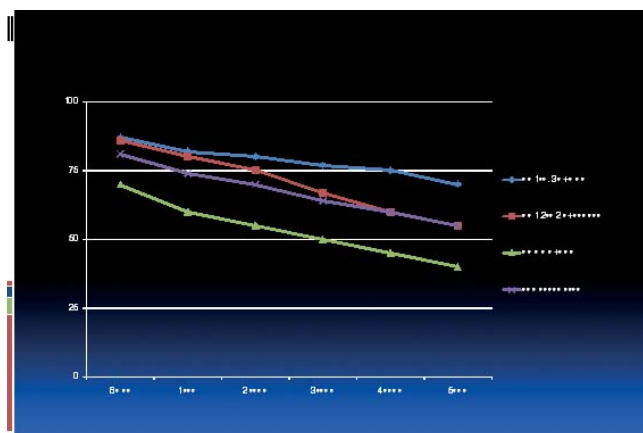


Рис. 1. Выживаемость больных раком органов полости рта, получавших комплексное лечение.

Пятилетняя выживаемость больных, получивших комплексное лечение, независимо от метода составила $51,4 \pm 7,7\%$. У больных, получивших лучевую терапию в режиме гиперфракционированного облучения по 1 Гр 3 раза в день, полихимиотерапию препаратами цисплатин, 5-фторурацил и блеомицетин и хирургическое лечение, 5-летняя выживаемость соответствовала $55,1 \pm 11,3\%$, а после лучевой терапии в режиме гиперфракционированного облучения по 1,2 Гр 2 раза в день, монохимиотерапии препаратом Гидреа и хирургического лечения этот — $52,2 \pm 14,7\%$. После лучевой терапии в режиме традиционного облучения по 2 Гр 1 раз в день, полихимиотерапии и хирургического лечения 5-летняя выживаемость составила $44,4 \pm 14,9\%$.

В процессе наблюдения от прогрессирования опухолевого процесса умерли 42 ($50,6 \pm 13,3\%$) из 169 больных, получавших комплексное лечение. 11 ($15,7 \pm 10,9\%$) умерли от интеркуррентных заболеваний (инфаркт миокарда и сердечно-сосудистые заболевания). Причину смерти 26 ($31,3 \pm 10,9\%$) из 169 больных местнораспространенным раком органов полости рта установить не удалось. От послеоперационных осложнений (тромбоэмболия легочной артерии) умерли 4 (2,4%) из 169 больных. В течение первого года наблюдения умерли 38 ($45,8 \pm 10,9\%$), в течение второго года — 6 ($7,2 \pm 10,9\%$), в течение третьего года — 18 ($21,7 \pm 10,9\%$), в течение четвертого года — 8 ($9,6 \pm 10,9\%$). На пятом году наблюдения умерли 13 ($15,1 \pm 10,9\%$) из 169 больных.

Метастазы рака органов полости рта выявлены у 53 ($31,4 \pm 3,7\%$) из 169 больных, которые получали комплексное лечение. В течение первого года наблюдения метастазы рака органов полости рта выявлены у 28 ($52,8 \pm 13,7\%$), в течение второго года — у 7 ($13,2 \pm 13,7\%$), в течение третьего года — у 10 ($18,9 \pm 13,7\%$) и в течение четвертого года — у 8 ($15,1 \pm 13,7\%$) больных. Метастазы рака органов полости рта наблюдались у 15 ($19,2 \pm 11,3\%$) больных, получавших лучевую терапию в режиме гиперфракционированного облучения по 1 Гр 3 раза в день и полихимиотерапию препаратами цисплатин, 5-фторурацил и блеомицетин и хирургическое лечение, у 16 ($34,8 \pm 14,7\%$) больных, получавших лучевую терапию в режиме гиперфракционированного облучения по 1,2 Гр 2 раза в день, монохимиотерапию препаратом Гидреа и хирургическое лечение и у 22 ($48,9 \pm 9,2\%$) больных, получивших лучевую терапию в режиме традиционного облучения по 1 Гр 1 раз в день, полихимиотерапию препаратами винкристин, циклофосфан и метатрексат и хирургическое лечение.

Рецидивы рака органов полости рта наблюдались у 28 ($19,3 \pm 7,7\%$) из 150 больных, которым проведено радикальное оперативное вмешательство после консервативной комбинированной химиолучевой терапии. В течение первого года наблюдения рецидив опухоли выявлен у 17 ($60,7 \pm 18,9\%$), в течение второго года — у 6 ($20,7 \pm 18,9\%$), в течение третьего года — у 3 ($10,3 \pm 18,9\%$) и в течение четвертого года — у 2 ($6,9 \pm 18,9\%$) больных. Рецидивы рака органов полости рта наблюдались у 9 ($19,2 \pm 11,3$) больных после лучевой терапии в режиме гиперфракционированного облучения по 1 Гр 3 раза в день, полихимиотерапии и хирургического лечения, у 9 ($19,6 \pm 14,0\%$) больных после лучевой терапии в режиме гиперфракционированного облучения по 1,2 Гр 2 раза в день, монохимиотерапии препаратом Гидреа и хирургического лечения и у 11 ($24,4 \pm 14,9\%$) больных после лучевой терапии в режиме традиционного облучения по 1 Гр 1 раз в день, полихимиотерапии и хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оперативные вмешательства у 150 (88,7%) больных носили радикальный характер. Послеоперационные осложнения возникли у 60 (35,5%) из 169 больных, получавших комплексное лечение. 5-летняя выживаемость больных, получивших комплексное лечение, независимо от метода составила $51,4 \pm 7,7\%$. У большинства больных операции носили «спасательный» характер. Метастазы рака органов полости рта выявлены у 53 ($31,4 \pm 3,7\%$) из 169 больных. Рецидивы рака органов полости рта наблюдались у 28 ($19,3 \pm 7,7\%$) из 150 больных, которым было проведено радикальное хирургическое вмешательство после консервативной комбинированной химиолучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Абдурахимов О.Н., Юсупов Б.Ю.** Непосредственные результаты лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки дна полости рта. Актуальные проблемы онкологии. Материалы I конгресса онкологов республики Узбекистан. Ташкент, 2005; 219.
2. **Айэр С., Куриакоф М.** Эффективность трансорального доступа при хирургических вмешательствах по поводу плоскоклеточного рака полости рта T2-3. Материалы Евразийского конгресса по опухолям головы и шеи. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 20(2), приложение 1: 41.
3. **Алиев Б.М., Пачес А.И., Чуприк-Малиновская Т.П.** Отдаленные результаты комплексного и комбинированного лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта. Вопросы онкологии 1990; 36(11): 1358-1361.
4. **Вихлянов И.В. и др.** Общая магнитотерапия в профилактике после-операционных осложнений у больных с местнораспространенными опухолями орфарингальной зоны. Тезисы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004; 9.
5. **Давыдов М.И., Аксель Е.М.** Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 20(3), приложение 1.
6. **Жумабаев А.Р., Шенталь В.В., Бойков В.П., Пустынский И.Н.** Сравнительная оценка эффективности комбинированного и комплексного методов лечения рака слизистой оболочки полости рта. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000; 425.
7. **Жарков О.А.** Эффективность хирургического лечения больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки после радикальной лучевой терапии: Автореф. ... канд. мед. Наук. М., 2007.
8. **Кропотов М.А., Удинцов Д.Б., Доброхотова В.З.** Особенности хирургического лечения рака ротоглотки. Тезисы V съезда онкологов стран СНГ. Ташкент, 2008; 160.
9. **Матякин Е.Г., Кропотов М.А., Федотенко С.П., Зимица Н.А.** Органосохраняющие и реконструктивные операции на нижней челюсти при раке слизистой оболочки полости рта. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000; 444.
10. **Пачес А.И.** Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000.
11. **Adelstein D.J., Lavertu P., Sexton J.P. et al.** Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiationtherapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 2000; 88: 876-883.
12. **Agra I.M., Carvalho A.L., Ulbrich F.S., de Campos O.D., Martins E.P., Magrin J., Kowalski L.P.** Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. Head Neck 2006, 28(2): 107-111.
13. **Blackwell K.E., Buchbinder D., Biller H.F. et al.** Reconstruction of massive defects in the head and neck: the role of simultaneous distant and regional flaps. Head Neck 1997; 19: 620-628.
14. **Chen A.Y. et al.** Changes in treatment of advanced oropharyngeal cancer, 1985-2001. Laryngoscope 2007; 117: 16-21.
15. **de Cassia Braga Ribeiro K., Kowalski L.P., Latorre Mdo R.** Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 219-228.
16. **Forrest L.A., Schuller D.E., Karanfilov B. et al.** Update on intraoperative analysis of mandibular margins. Am J Otolaryngol 1997; 18: 396-399.
17. **Forastiere A., Koch W., Trotti A., Sidransky D.** Head and neck cancer. N Engl J Med 2001; 345: 1890-1900.
18. **Grau J.J., Domingo J., Blanch J.L., Verger E., Castro V., Nadal A., Alos L., Estape J.** Multidisciplinary approach in advanced cancer of the oral cavity: outcome with neoadjuvant chemotherapy according to intention-to-treat local therapy. A phase II study. Oncology 2002; 63(4): 338-345.
19. **Head C., Alam D., Sercarz J.A. et al.** Microvascular flap reconstruction of the mandible: a comparison of bone grafts and bridging plates for restoration of mandibular continuity. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 48-54.
20. **Jemal A., Siegel R., Ward E. et al.** Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56: 1106-1900.

Адрес для корреспонденции:

Джумаев М.Г.,
г. Ашгабат, Арчабил шайолы, д. 22
E-mail: meretgulyjumayev@yahoo.com

Correspondence to:

Jumayev M.G.,
Ashgabat, Archabyt shaioly, 22
E-mail: meretgulyjumayev@yahoo.com

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ
ХИРУРГИЧЕСКИХ ДОСТУПОВ
К ОПУХОЛЯМ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА.С.Я. Чеботарев, Д.А. Гуляев,
В.Л. Петришин, В.В. Горбань*Санкт-Петербург, Кафедра хирургической стоматологии и
челюстно-лицевой хирургии, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Кафедра оперативной хирургии и клинической анатомии,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*COMPARATIVE ANALYSIS
OF SURGICAL APPROACHES
TO BASAL TUMORS.S.Ya. Chebotarev, D.A. Gulyaev,
V.L. Petrishin, V.V. Gorban*Saint Petersburg, the department of surgical stomatology
and maxillofacial surgery, the Saint-Petersburg State Medical
University named after I.P. Pavlov
The department of operative surgery and clinical anatomy, the
Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov*

Встречаются единичные данные об эффективности применения трансфациальных доступов к различным отделам основания черепа в зависимости от локализации и характера роста опухоли.

Трансфациальные и интракраниальные доступы имеют недостатки. 1) Недостаточная радикальность удаления новообразований обусловлена ограниченной визуализацией и глубиной раны. 2) При реплантации свободных фрагментов верхней челюсти и скуловой кости, резецированных в ходе доступа, имеется высокая вероятность их резорбции в позднем послеоперационном периоде с развитием деформаций лица или их полной потери при нагноении раны. 3) Традиционные транскраниальные доступы сопровождаются экстрадуральным освобождением внутреннего основания черепа и экстрадуральной тракцией основания лобных или височных долей без адекватной диссекции базальных цистерн и релаксации ткани головного мозга. Это провоцирует интеллектуально-мнестические расстройства. Чрезмерная тракция височных долей проявляется нарушениями зрения в виде верхнеквадрантной гомонимной гемианопсии, сенсорной, амнестической афазии. Удаление опухолей ската, клиновидной пазухи и кавернозного синуса с применением костно-пластических переднего и передне-бокового трансмаксиллярного доступов, в большинстве случаев нет необходимости в тракции мозга за счет более рационального подхода к данным областям. При проведении передне-бокового доступа с расширением через подвисочную площадку решали сразу несколько задач: во-первых, освобождение синуса таким образом минимизирует риск травмирования глазодвигательного, блокового и отводящего нервов, которые занимают более верхнее положение; во-вторых, из данного доступа увеличивается радикальность удаления опухолей передних и средних отделов основания черепа; в-третьих, освобождая синус со стороны основания крыловидных отростков уменьшали тракцию височной доли.

Брахицефалическая форма черепа обуславливает при поиске внутренней сонной артерии в месте ее вхождения в основание черепа из передне-боковых доступов. Это объясняется достаточной шириной в трансверзальной плоскости средней части наружного основания черепа (*fossagutturalis*). Таким образом, в ходе удаления незначительных по размеру доброкачественных опухолей свода носоглотки и опухолей области рваного отверстия (ювенильная ангиофиброма) у брахицефалов целесообразно применять передний костно-пластический доступ либо трансназальное удаление опухолей под контролем эндоскопа. У долихоцефалов для тех же целей целесообразно применение передне-боковых доступов.

Ключевые слова: Черепно-челюстно-лицевая хирургия, нейроонкология, основание черепа, трансфациальные доступы.

There are few data on effective application of transfacial access to different parts of skull base according to localization and growth pattern of tumor.

Transfacial and intracranial accesses have disadvantages. 1) Incomplete removal of tumor is due to limited visualization and depth of wound. 2) For replantation of free maxillary fragments during the access there is high probability of their resorption in the late postoperative period with facial deformation or complete loss of them under wound infection. 3) Conventional transcranial accesses are accompanied by extradural dissection of internal skull base and extradural traction of bases of frontal and temporal lobes without appropriate dissection of basal cisterns and relaxation of brain tissue. It promotes intellectual and mnestic disorders. Excessive traction of temporal lobes results in vision disorder as superior quadrantic homonymous hemianopsia, sensory, amnestic aphasia. Removal of clivus tumor, tumors in sphenoidal and cavernous sinuses may be performed through osteoplastic anterior and anterolateral transmaxillary approaches, usually there is no need for brain traction by means of more reasonable approach to these regions. The anterolateral approach with extend through infratemporal region solves several problems: first, loosening of sinus through this approach minimizes the

risk of injury of oculomotor, trochlear and abducent nerves, which are situated higher; second, the completeness of anterior and central skull base tumor removal increases due to this approach; third, loosening of sinus from the side of pterigoid processes base reduces the traction of temporal lobe.

For brachicephalic skull to find internal carotid artery at the site of its entry into skull we use anterolateral approaches. This is due to sufficient width in the transversalis plane of middle part of external skull base (fossa gutturalis). Thus, during removal of minute benign tumors in nasopharynx roof and tumors in foramen lacerum (juvenile angiofibroma) in brachicephalic patient it is reasonable to use anterior osteoplastic approach or endoscopic transnasal removal of tumors. For dolichocephals it is reasonable to use anterolateral approaches for same purposes.

Key words: *Cranio-maxillo-facial surgery, neurooncology, the base of the skull, transfacial accesses.*

Лечение опухолей основания черепа является одной из актуальных проблем современной онкологии, в решении которой тесно сотрудничают нейрохирурги и черепно-челюстно-лицевые хирурги [1,2,4]. Несмотря на морфологическую разнородность новообразований данной области, основным методом их лечения является оперативное вмешательство максимальной циторедукцией [5,6,12]. В настоящее время описаны разные доступы к определенным отделам основания черепа [3,13,14]. Однако в мировой литературе встречаются единичные данные об эффективности применения трансфациальных доступов к различным отделам основания черепа в зависимости от локализации и характера роста опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на анализе секционного и клинического материала. Секционную часть работы проводили на кафедре оперативной хирургии и клинической анатомии СПбГМУ им.акад. И.П. Павлова и основывали на препарировании 6 фиксированных препаратов голова-шея взрослых людей, умерших от патологий, не связанных с заболеваниями челюстно-лицевой области. На препаратах мы выделяли 3 поверхности: правую, левую и переднюю. В ходе исследования были отработаны: а) передние доступы: трансбазальный (Derome P.J., 1988), трансмандибулярный, ретрофарингеальный, передний костно-пластический доступ ("facesplitting"); б) передне-боковые и боковые доступы: передне-боковой костно-пластический трансмаксиллярный, тот же доступ с расширением в область кавернозного синуса через подвисочную площадку; доступ через резецированную верхнюю челюсть ("Standartfacial translocation"), доступ Мура, доступ Фиша. Типы строения лица рассчитывали по формуле лицевого показателя (Куприянов В.В., Ставичек Г.В.). Типы строения черепа оценивали по формуле Мартина: брахицефалы (3 препарата), долихоцефалы (2 препарата) и мезоцефалы (1 препарат). Для оценки передних доступов были выбраны следующие анатомические структуры: скат, основная пазуха, носоглотка; для передне-боковых: овальное отверстие, рваное отверстие, кавернозный синус, носоглотка. Проводили измерения параметров операционного доступа (глубина раны до иссле-

дуемых анатомических образований и измерения углов операционного действия – УОД – в горизонтальной и вертикальной плоскости) по доработанной методике А.Ю. Созон-Ярошевича (1925). Клиническая часть основана на анализе операционных измерений и результатов лечения 23 больных, находившихся на лечении в РНХИ им. А.Л. Поленова, отделении нейрохирургии и хирургии позвоночника РНИИТиО им. Р.Р. Вредена и ЦМСЧ 122 с 2000 по 2010 г. Возраст пациентов – от 15 до 69 лет, из них женщин – 11, мужчин – 12.

Морфологически верифицированы: хордома ската черепа (4), ювенильная ангиофиброма (3), менингиома передней черепной ямки с распространением в носовую полость и орбиты (1), рабдомиосаркома (1), недифференцированная саркома (1), рак (5), остеобластокластома (2), невринома (2), хондросаркома (1), эстезионейробластома (1), гемангиоперицитомы (1). У одного больного операция была проведена по поводу назальной ликворреи после огнестрельного ранения с целью пластики дефекта твердой мозговой оболочки. Оперированы пациенты из переднего доступа – 6, из трансмандибулярного – 2, из передне-бокового трансмаксиллярного – 6, из доступа Фиша – 4, из доступа Мура – 2. У 2 больных комбинировали передний и передне-боковой доступы.

Методики доступов: трансмандибулярный, ретрофарингеальный доступ проводили, начиная с препарирования ипсилатеральной подчелюстной области с выделением подчелюстного футляра и ствола *n.hypoglossus*, *n.lingualis*; далее рассекали нижнюю губу, производили остеотомию между 31 и 41 зубами. Рассекали слизистую дна рта по направлению к крыловидно-челюстной складке вдоль основания языка, далее сверху продолжали разрез по твердому небу до уровня второго резца, широко разводили фрагменты нижней челюсти, открывая обзор полости рта. Выделяли крупные шейные артериальные и венозные стволы, отделяли органокомплекс шеи от позвоночника. Вместе со слизистой твердого неба мягкое небо отделяли от заднего края твердого неба, после чего широко вскрывали носоглотку и скат. Передний костно-пластический доступ (рис.1) производили из разреза, проходящего по середине верхней губы, и далее сверху огибали крыло носа, вели разрез к медиаль-

ному углу глаза по скату носа, затем продолжали на середину лба и дополняли его коронарным разрезом. С двух сторон поднадкостнично пропиливали верхнечелюстные кости по направлению от нижнеглазничного края (медиально от нижнеглазничного отверстия) к нижнему краю грушевидного отверстия под прямым углом, выпиливали блок лобной кости в области гласселлы (после бифронтальной краниотомии) с медиальными отделами крыш орбит. Долотом производили отделение кожно-надкостнично-костного лоскута от лицевого и мозгового черепа, отводили лоскут в сторону и через образовавшийся дефект визуализировали всю носовую полость, носоглотку, основную пазуху и скат. Безусловными преимуществами данного доступа являются удовлетворительные результаты заживления, отсутствие резорбции костной части лоскута, отсутствие ретракции мозга при удалении опухолей ската и передней черепной ямки.

Передне-боковой костно-пластический транс-



Рис. 1. Передний костно-пластический доступ. Операция по поводу рака основной пазухи.



Рис. 2. Передне-боковой костно-пластический трансмаксиллярный доступ. Больной с юношеской ангиофибромой основания черепа.

максиллярный доступ (рис.2) проводили из разреза Вебера-Фергюссона в сочетании с гемикоронарным разрезом, соединяя их разрезом по верхнему краю скуловой дуги.

Отделяли височную мышцу. Производили пропилы в области лобно-скулового шва, далее по нижней стенке орбиты вдоль нижнеглазничного края и в основании лобного отростка к краю грушевидного отверстия и до его основания. Затем линию распила продолжали из внутриротового доступа по верхнему своду преддверия, выше верхушек корней зубов верхней челюсти, по направлению к бугру. Отводили кожно-мышечно-костный лоскут кзади и книзу, осуществляя широкий доступ к подвисочной и крыловидно-небной ямкам, носоглотке и основанию черепа.

Расширение данного доступа, необходимое для операций в области кавернозного синуса, производили трепанацией височной кости (подобную трепанацию, впервые описанную Лексером, применяли для экстирпации Гассерова узла). Доступ через резецированную верхнюю челюсть, доступ Мура, доступ Фиша, трансбазальный доступ осуществляли по классическим схемам, доступ Фиша расширяли в область кавернозного синуса по описанной ранее методике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анатомической части работы была исследована взаимосвязь между типом строения черепа и удобством проведения оперативного доступа к основанию черепа. Так, у брахицефалов (группа из 3 препаратов) мы наблюдали более сложный рельеф как наружного, так и внутреннего оснований, височная доля залегала в костной нише под крыльями основной кости и преграждала обзор области кавернозного синуса. Был затруднен и поиск из передне-боковых доступов внутренней сонной артерии в месте ее вхождения в основание черепа.

При выполнении группы передних доступов на препаратах мы установили достоверную разницу параметров глубины раны до основной пазухи: при проведении доступа Дерома глубина до синуса составляет 8 см, УОД по горизонтали—56, УОД по вертикали—72; при проведении сплит-доступа — $5,8 \pm 0,4$ см, УОД по горизонтали— $42,7 \pm 15,5$, УОД по вертикали— $78,7 \pm 12,8$. При проведении операций в области ската из трансбазального доступа обязательно проводится формирование дополнительного назо-орбитального костного лоскута, экстрадуральное обнажение передней черепной ямки, подход к клиновидной пазухе за счет резекции решетчатой пластинки, площадки клиновидной кости, что само по себе сопряжено с большей травматичностью операции (в отличие от переднего доступа). При этом глубина раны от трепанационного окна до ската равна 11 см, УОД по горизонтали—41, УОД по вертикали—58;

при переднем доступе $-7,8 \pm 0,2$, УОД по горизонтали $-50 \pm 4,7$, УОД по вертикали $-68,2 \pm 2,9$; при трансмандибулярном ретрофарингеальном $-11,9 \pm 2,8$, УОД по горизонтали $-48,2 \pm 9,7$, УОД по вертикали $-67,5 \pm 5,5$. Проводя измерения при передне-боковых доступах, мы оценивали глубину раны и УОД для овального отверстия, рваного отверстия, кавернозного синуса и носоглотки. При проведении доступа Фиша была получена наибольшая ширина раны ($4,4 \pm 0,3$), что объясняется широкой отслойкой лоскута в височно-лобно-теменной области. Одновременно с этим из данного доступа не очень хорошо визуализировались области 3-ей ветви тройничного нерва, внутренней сонной артерии и кавернозного синуса, где наибольшие результаты получены с применением передне-бокового трансмаксиллярного расширенного доступа. Доступ Мура и доступ через резецированную верхнюю челюсть (Standard facial translocation), взятые нами за стандарт, намного уступают описанным доступам в удобности и, следовательно, не обеспечивают возможность полной радикальности удаления опухолей основания черепа. Эти результаты объясняются тем, что при препарировании носовой полости после отведения мягкотканно-костного лоскута в переднем доступе мы идем по кратчайшему и наиболее безопасному пути к области основной кости и ската.

Во всех наблюдениях опухоли удалены тотально, в случаях со злокачественными новообразованиями – блоком. Послеоперационное течение гладкое. Деформаций средней зоны лица не выявлено. В 18 наблюдениях отмечено первичное заживление раны без сопутствующей ликворреи, больные выписаны в удовлетворительном состоянии в среднем на 18-20 суток. В раннем послеоперационном периоде погибла одна пациентка от ишемического размягчения доминантного полушария на фоне тромбоза сонной артерии, пораженной опухолью. Послеоперационная летальность – 4,5%. При попытках удаления новообразований из традиционных (верхних субтемпоральных) или нижних (через верхнечелюстную пазуху) доступов были отмечены значительные кровотечения, которые обусловили разделение операции на этапы и крайне утяжелили ближайший послеоперационный период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных исследований нами было установлено, что классические трансфациальные и интракраниальные доступы, применяемые для удаления опухолей основания черепа, имеют ряд недостатков.

- 1) Недостаточная радикальность удаления новообразований обусловлена ограниченной визуализацией и глубиной раны.
- 2) При реплантации свободных фрагментов верхней челюсти и скуловой кости, резецированных в ходе доступа, имеется высокая вероятность их

резорбции в позднем послеоперационном периоде с развитием деформаций лица или их полной потери при нагноении раны. Неблагоприятное воздействие на их приживление может также оказать до- или послеоперационный курс лучевой терапии. Проводя костно-пластические операции, в ходе которых мы сохраняем целостность надкостницы и питающих кость сосудов, осложнений, связанных с некрозом костного лоскута даже после лучевой терапии, нами не выявлено.

- 3) Традиционные транскраниальные доступы сопровождаются экстрадуральным освобождением внутреннего основания черепа и экстрадуральной тракцией основания лобных или височных долей без адекватной диссекции базальных цистерн и релаксации ткани головного мозга.

Такие действия нередко провоцируют интеллектуально-мнестические расстройства в виде снижения интеллекта, нарушения инициативности и самостоятельности в действиях, угнетения речевой и двигательной активности, замедления межличностных социальных реакций. Чрезмерная тракция височных долей проявляется нарушениями зрения в виде верхнеквадрантной гомонимной гемианопсии, сенсорной, амнестической афазии. Выполняя же удаление опухолей ската, клиновидной пазухи и кавернозного синуса с применением костно-пластических переднего и передне-бокового трансмаксиллярного доступов, в большинстве случаев нет необходимости в тракции мозга за счет более рационального подхода к данным областям. Например, при проведении передне-бокового доступа с расширением через подвисочную площадку мы решали сразу несколько задач: во-первых, освобождение синуса таким образом минимизирует риск травмирования глазодвигательного, блокового и отводящего нервов, которые занимают более верхнее положение; во-вторых, из данного доступа увеличивается радикальность удаления опухолей передних и средних отделов основания черепа; в-третьих, освобождая синус со стороны основания крыловидных отростков мы уменьшали тракцию височной доли, что особенно важно для всех групп пациентов.

В ходе работы с трупным материалом мы получили результаты, сходные с данными М.А. Сресели (1925), В.Н. Шевкуненко (1930), Фукса (1915), согласно которым брахицефалическая форма черепа обуславливает определенные хирургические трудности при поиске внутренней сонной артерии в месте ее вхождения в основание черепа из передне-боковых доступов. Это объясняется достаточной шириной в трансверсальной плоскости средней части наружного основания черепа (*fossagutturalis*). Таким образом, в ходе удаления незначительных по размеру доброкачественных опухолей свода носоглотки и опухолей области рваного отверстия (ювенильная ангиофиброма) у брахицефалов целесообразно применять передний костно-пластический доступ

либо трансназальное удаление опухолей под контролем эндоскопа. У долихоцефалов для тех же целей целесообразно применение передне-боковых доступов.

ВЫВОДЫ

Применение разработанных нами оригинальных трансфациальных доступов к основанию черепа и скату является перспективным направлением в лечении больных с новообразованиями данных областей.

Проведенное анатомо-топографическое исследование и накопленный клинический опыт подтверждают рациональность использования таких доступов по сравнению с классическими как в аспекте радикальности удаления опухолей и соблюдения правил аластики, так и с точки зрения нивелирования осложнений в послеоперационном периоде, более благоприятной реабилитации и социальной адаптации такого рода пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гаспарян Т.Г.* Хондромы основания черепа. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2007; 2: 49-53.
2. *Дайхес Н.А., Давидов Х.Ш., Яблонский С.В., Акопян К.В., Нажмудинов И.И.* Опыт лечения больных юношеской ангиофибромой основания черепа. Российская ринология 2005; 2: 162.
3. *Рзаев Д.А.* Дифференцированное применение трансглабеллярного трансэтмоидального доступа в хирургическом лечении больших и гигантских опухолей sellarного региона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2005.
4. *Созон-Ярошевич А.Ю.* Параметры хирургических доступов. М.: Медгиз, 1925.
5. *Чеботарев С.Я., Гуляев Д.А.* Трансфациальные доступы к опухолям ската. Вестник хирургии 2006; 4: 65-69.
6. *Чеботарев С.Я., Калакуцкий Н.В., Гуляев Д.А., Олюшин В.Е.* Междисциплинарный подход в лечении экстракраниальных опухолей. Онкохирургия 2008; 1.
7. *Щербинин А.В.* Анатомическое обоснование модификаций расширенного субфронтального (трансбазального) доступа к опухолям основания черепа области ската: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2008.
8. *Al-Mefty O., Borba L.* Skull base chordomas: a management challenge. Skull base 1997; 86: 182-189.
9. *Kuriakose M.A., Sorin A., Sharan R., Fishman A.J., Babu R., DeLacure M.D.* Quantitative evaluation of transtemporal and facial translocation approaches to infratemporal fossa. Skull base 2008; 18: 17-28.
10. *Isolan G.R., Rowe R., Al-Mefty O.* Microanatomy and surgical approaches to the infratemporal fossa: An Anaglyphic Three-Dimensional Stereoscopic Printing Study. Skull Base 2007; 17: 285-302.
11. *Isolan G.R., Krayenbuhl N., de Oliveira E., Al-Mefty O.* Microsurgical anatomy of the cavernous sinus: Measurements of the triangles in and around it. Skull Base 2007; 17: 357-368.

Адрес для корреспонденции:

С. Я. Чеботарев
Санкт-Петербург, ГМУ им. акад. И.П. Павлова
Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии,
ул. Будапештская 114-12, почтовый индекс 192283,
Тел.: +79213010270
E-mail: dr_terkin@mail.ru

Correspondence to:

S.Ya. Chebotarev
Saint Petersburg,
the Saint-Petersburg State Medical University
named after I.P.Pavlov, the Department of surgical
stomatology and maxillofacial surgery,
Budapeshtskaya st, 114-12, Post Code 192283,
Tel.: +79213010270
E-mail: dr_terkin@mail.ru

**СОНОЭЛАСТОГРАФИЯ В КОМПЛЕКСЕ
ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ
РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**Шевченко С.П.^{1,3}, Долгова Е.М.², Карпинская Е.В.¹,
Шевела А.И.^{2,3}, Махотин А.А.²¹ Муниципальное Бюджетное учреждение здравоохранения
г. Новосибирска «ГКБ №1», отделение хирургической
онкоэндокринологии.² Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, лаборатория лучевой диагностики
Центра новых медицинских технологий.³ Новосибирский Государственный Университет,
Медицинский факультет, кафедра хирургических болезней.**SONOELASTOGRAPHY
IN PREOPERATIVE DIAGNOSIS
OF THYROID CANCER.**Shevchenko S.P.^{1,3}, Dolgova E.M.²,
Karpinskaya E.V.¹, Shevela A.I.^{2,3}, Makhotin A.A.²¹ State budgetary institution of Novosibirsk City Clinical
Hospital N. 1, the department of surgical oncoendocrinology² Institute of chemical biology and fundamental medicine SB RAS,
Laboratory of Radiodiagnostics of the Center
of Novel Medical Technology³ Novosibirsk State University, Medical faculty,
the department of surgical diseases

Соноэластография (СЭГ) – специальная методика визуализации, основанная на различии эластических свойств (упругости) нормальных и патологических тканей. В этом методе величина сдвига тканей на различных глубинах определяется из ультразвуковых сигналов, отражаемых тканями до и после сдавливания, а соответствующие деформации вычисляются на основе этих сдвигов. Эластичность тканей определяется и отображается определенными цветами на обычном экране В-режима. Более плотная структура тканей отображается оттенками синего цвета, в то время как легко сжимаемые эластичные участки маркируются теплой цветовой шкалой (красные и желтые цвета). Также вычисляется цифровой эквивалент эластичности ткани – коэффициент жесткости, по величине которого можно судить о вероятном характере образования. Предпосылкой к использованию метода служит уплотнение тканей и потеря ими эластичности при воспалительных и опухолевых процессах. СЭГ позволяет в режиме реального времени с максимальной степенью точности определить наличие новообразований в щитовидной железе размерами до 0,5 см, оценить их форму, размер, эластичность с четкой визуализацией направления инфильтрирующего роста. Самое главное – удастся с большой долей вероятности определить злокачественность новообразований.

Цель исследования: Выявление основных соноэластографических критериев рака щитовидной железы (РЩЖ), определение показаний к проведению соноэластографии (СЭГ) у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ и оценка эффективности методики в дооперационной диагностике рака ЩЖ.

В исследование было включено 52 пациента с узловыми образованиями щитовидной железы. Всем пациентам ультразвуковое исследование с применением цветового доплеровского картирования было дополнено проведением соноэластографии. Исследование производили в реальном масштабе времени на ультразвуковом сканере HITACHI EUB-8500 линейным высокочастотным датчиком с частотой 8-12 МГц при умеренном давлении (пальпации) датчиком с получением изображения на двойном экране (слева – СЭГ изображение, справа – изображение в В-режиме). При СЭГ проводили оценку коэффициента жесткости узловых образований. Окрашивание узлового образования при СЭГ в синие тона и значение КЖ > 3 считалось признаком злокачественности образования, окрашивание в красный, желтый тона и КЖ < 3 – доброкачественности.

Применение метода СЭГ повышает диагностическую точность и качество наблюдения за пациентами с узловыми образованиями щитовидной железы. Чувствительность СЭГ для выявления рака щитовидной железы составила 90%, специфичность – 93,7%, диагностическая точность – 92,9%.

Ключевые слова: Рак щитовидной железы, соноэластография, коэффициент жесткости.

Sonoelastography (SEG) – a special imaging method based on the difference between elastic properties of normal and pathological tissues. In this method changes in tissues on different depth are detected by ultrasound response, reflecting by tissues before and after compression, deformations are calculated using these changes. Elastic properties are detected and represented with certain colors of B-mode images. Images of more stiff tissues are on the blue scale while images of easily compressible tissues are identified with warm color scale (red and yellow). Numeric equivalent of tissue elasticity is also calculated, its value may indicate the nature of the lesion. The prerequisite for application of the method is stiffness of tissues and loss of elasticity due to inflammation or neoplastic process. SEG is a real-time technique which allows to detect thyroid tumors up to 0,5 cm, to evaluate its shape, size, elasticity with precise imaging of infiltration pattern. The most important thing is that it is strongly predictive for malignant tumors.

The objective: To determine major sonoelastographic criteria for thyroid cancer, to determine indications for SEG in patients with nodes in thyroid gland and to evaluate efficacy of the method for preoperative diagnosis of thyroid cancer.

The study included 52 patients with nodes in thyroid gland. In all patients SEG was added to ultrasound with color

Doppler imaging. We use real-time technique with ultrasound scanner HITACHI EUB-8500, linear high-frequency probe of 8-12 MHz with moderate compression (palpation) by probe receiving image on double screen (on the left – SEG image, on the right – B-mode image). For SEF assessment of stiffness coefficient of nodal lesions was performed. Blue color of image of nodal lesion and stiffness coefficient > 3 were considered to be features of malignant tumor, imaging in red or yellow scale and stiffness coefficient < 3 indicated the benign lesion.

Application of SEG increases diagnostic accuracy and quality of observation in patients with nodal lesions in thyroid gland. The sensitivity of SEG for detection of thyroid cancer was 90%, specificity – 93,7%, diagnostic accuracy – 92,9%.

Keywords: *Thyroid cancer, sonoelastography, stiffness coefficient.*

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой частой злокачественной опухолью эндокринной системы. В структуре онкологической патологии его доля составляет 1–1,5%. В настоящее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости РЩЖ.

Все это заставляет разрабатывать и внедрять все более эффективные мероприятия для выявления ранних форм злокачественных новообразований щитовидной железы, лечение которых дает хорошие отдаленные результаты. Особенно актуальны вопросы ранней диагностики РЩЖ на дооперационном этапе, так как это позволяет адекватно выбрать объем операции [2].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ) [3, 4] является наиболее ценным исследованием для оценки размера и числа узлов, но с помощью этого метода не представляется возможным определить их морфологическую природу [1, 5, 6]. Использование современных высокочувствительных УЗ-методов действительно позволяет выявить многие непальпируемые образования ЩЖ, однако первостепенно важной задачей при их обнаружении остаётся решение вопроса об их злокачественной природе, которая так и не является полностью изученным.

Внедрение в клиническую практику тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) дало возможность осуществлять дифференцированный подход к больным, более чётко ставить показания к консервативному и хирургическому лечению. Комплексное применение УЗИ и ТАПБ многие исследователи считают необходимым стандартом в диагностике морфологической структуры узловых тиреоидных образований [7, 8-13]. Общая чувствительность ТАПБ при заболеваниях ЩЖ составляет 60-94% [14].

Соноэластография (СЭГ) – специальная методика визуализации, основанная на различии эластических свойств (упругости) нормальных и патологических тканей. В этом методе величина сдвига тканей на различных глубинах определяется из ультразвуковых сигналов, отражаемых тканями до и после сдавливания, а соответствующие деформации вычисляются на основе этих сдвигов [12, 15]. Эластичность тканей определяется и отображается определенными цветами на обычном экране В-режима. Более плотная структура тканей

отображается оттенками синего цвета, в то время как легко сжимаемые эластичные участки маркируются теплой цветовой шкалой (красные и желтые цвета). Также вычисляется цифровой эквивалент эластичности ткани – коэффициент жесткости, по величине которого можно судить о вероятном характере образования.

Предпосылкой к использованию метода служит уплотнение тканей и потеря ими эластичности при воспалительных и опухолевых процессах. СЭГ позволяет в режиме реального времени с максимальной степенью точности определить наличие новообразований в щитовидной железе размерами до 0,5 см, оценить их форму, размер, эластичность с четкой визуализацией направления инфильтрирующего роста. Самое главное – удастся с большой долей вероятности определить злокачественность новообразований.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Изучить основные соноэластографические критерии рака щитовидной железы; определить показания к проведению СЭГ у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ; оценить эффективность методики в дооперационной диагностике рака ЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач в исследование было включено 52 человека в возрасте от 20 до 75 лет с узловыми образованиями ЩЖ.

Всем пациентам УЗИ было дополнено проведением соноэластографии. Исследование производили в реальном масштабе времени на ультразвуковом сканере HITACHI EUB-8500 линейным высокочастотным датчиком с частотой 8-12 МГц при умеренном давлении (пальпации) датчиком с получением изображения на двойном экране (слева – СЭГ изображение, справа – изображение в В-режиме). При СЭГ проводили оценку коэффициента жесткости узловых образований.

Эластограммы оценивали по компьютеризованной цветовой шкале, где степень жесткости соответствует определенному цвету, а также по стандартной балльной шкале жесткости, которые разработаны применительно к исследуемому органу. Помимо визуальной цветовой оценки образования по стандартной шкале используют коэффициент жесткости (*strain ratio*). Коэффициент

жесткости образования вычисляют аппаратом автоматически с помощью сравнительного анализа эластичности узла и эластичности прилежащей ткани, что обеспечивает объективную оценку степени деформации объемного образования по сравнению с неизменными окружающими тканями. Тем самым практически исключается субъективный фактор оценки узлового образования исследователем.

Всем пациентам была проведена ТАПБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ТАПБ больные разделены на 2 группы: 1) оперативное лечение не показано (коллоидные узлы, узловая форма АИТ) – 28 пациентов (66,7%). При этом КЖ во всех случаях имел значение меньше 3 единиц; 2) оперативное лечение показано (аденома, дисплазия, подозрение на рак, рак) – 24 пациента (33,3%). Все больные данной группы оперированы.

При окончательном гистологическом исследовании операционного материала были выявлены: доброкачественные изменения – 5 (20,8%); высокодифференцированный рак щитовидной железы – 19 пациентов (79,2%).

Далее были сопоставлены результаты гистологических исследований и соноэластографической картины у каждого оперированного пациента.

Окрашивание узлового образования при СЭГ в синие тона и значение КЖ > 3 считалось признаком злокачественности образования, окрашивание в красный или желтый тона и КЖ < 3 – доброкачественности.

1. Основные типы эластограмм

Коллоидные узлы и АИТ (ложноузловая форма) преимущественно окрашивались однородно в теплые тона (желтый, зеленый цвет), в редких случаях неоднородно, но с преобладанием мягких тонов, при этом края образования в режиме СЭГ и В-режиме совпадали, с КЖ от 0,4 до 1,7-2.

Доброкачественные аденоматозные изменения окрашивались мозаично, при этом края образования в режиме СЭГ и В-режиме совпадали, с КЖ от 1,5 до 2,9.

Злокачественные новообразования кодировались при СЭГ однородно в темные (синие) цвета, при этом края образования в режиме соноэластографии и В-режиме могли и не совпадать (при СЭГ были больше), с КЖ более 3. В случае фолликулярного РЩЖ периферическая зона опухоли окрашивалась синим цветом со светло-зеленым пятном (несколькими пятнами) в центре, при этом края образования в В-режиме и в режиме СЭГ совпадали, с КЖ более 3.

2. Соноэластографические критерии рака ЩЖ

Гистологически РЩЖ был подтвержден у 19 больных. У 18 из них в режиме соноэластографии образования окрашивались в синие тона, и КЖ

превышал 3.

Таким образом, на основании ретроспективной оценки можно вывести следующие соноэластографические критерии высокодифференцированного РЩЖ:

- окрашивание исследуемого образования в режиме СЭГ в синие тона;
- значение коэффициента жесткости более 3 единиц.

3. Показания к СЭГ

Метод соноэластографии можно использовать для динамического наблюдения пациентов с уже имеющимися узлами ЩЖ. Являясь неинвазивным методом диагностики, СЭГ можно проводить одновременно с показанным таким пациентам контрольным УЗИ, повышая информативность обследования.

Также известно, что клеточный пул опухоли неоднороден, и в ряде случаев при ТАПБ в пунктат могут не попасть злокачественные клетки. В таких случаях СЭГ может быть использована как дополнительный метод дооперационной диагностики.

4. Эффективность метода СЭГ

Исходя из полученных данных, чувствительность метода составила 90%, специфичность – 93,7%, диагностическая точность – 92,9%.

Мы предлагаем при сочетании клинических и соноэластографических признаков РЩЖ (даже при отсутствии цитологического подтверждения злокачественной опухоли по ТАПБ) рассматривать данное узловое образование как «вероятно» злокачественное и выставлять показания к хирургическому лечению.

ВЫВОДЫ

1. Применение метода СЭГ повышает диагностическую дооперационную точность УЗИ РЩЖ и качество наблюдения за пациентами с узловыми образованиями ЩЖ. Чувствительность СЭГ для выявления рака щитовидной железы составила 90%, специфичность – 93,7%, диагностическая точность – 92,9%.
2. Значение КЖ > 3 и окрашивание узлового образования в режиме соноэластографии в синие тона – высокоспецифичные критерии РЩЖ.
3. Показаниями к проведению СЭГ могут служить:
 - динамическое наблюдение пациентов с доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ;
 - отсутствие убедительных параклинических данных о злокачественности процесса в ЩЖ при наличии клинических признаков рака;
 - сомнительный или малоинформативный результат цитологического исследования при ТАПБ;
 - не являясь альтернативой морфологическому исследованию (ТАПБ), СЭГ в совокупности с другими данными улучшает диагностику злокачественного процесса в ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Маркова Е.Н. и др.** Комплексная ультразвуковая диагностика непальпируемых образований щитовидной железы. Материалы Всероссийского научного форума «Радиология 2005». М., 2005; 253.
2. Европейский консенсус по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия. Пер. с англ. П.О. Румянцев. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2006; 2(3): 10-31.
3. **Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф.** Микрокарцинома щитовидной железы. М., 2003.
4. **Харченко В.П., Котляров П.М., Могутов М.С. и др.** Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М., 2007.
5. **Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С.** Клинические рекомендации по хирургическому лечению узлового эутиреоидного зоба. Материалы III Всероссийского тиреоидологического конгресса «Диагностика и лечение узлового зоба». М., 2004; 43.
6. **Маркова Н.В., Зубарев А.В. и др.** Ультразвуковые методики исследования объемных образований щитовидной железы. Хирургия 2001; 1: 67-71.
7. **Сенча А.Н.** Комплексная ультразвуковая диагностика аденом. Материалы 5 съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007; 185.
8. **Ветшев П.С., Чилингарики К.Е., Габаидзе Д.И.** Аденомы щитовидной железы. Хирургия 2005; 7. 4-8.
9. **Ветшев П.С., Чилингарики К.Е., Габаидзе Д.И. и др.** Аденомы щитовидной железы: спорные вопросы в диагностике и лечении. Материалы XI Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии». Ярославль, 2004; 65-68.
10. **Евдокимова Е.Ю., Жестовская С.И.** Ультразвуковая диагностика очаговых образований щитовидной железы с помощью тонкоигльной аспирационной биопсии под контролем ультразвука. Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007; 170.
11. **Морозова А.В., Волков Г.П.** Ультразвуковая диагностика объемных образований щитовидной железы. Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007; 179.
12. **Муфазалов Ф.Ф., Верзакова И.В., Валеев Р.Г.** Ультрасонография в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007; 180.
13. **Харченко В.П., Котляров П.М., Зубарев А.Р.** Диагностика рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. М., 2002.
14. **Renshaw A.A.** Evidence based criteria for adequacy in thyroid fine-needle aspiration. Am J Clin Pathol 2002; 118(4): 518-521.
15. **Зубарев А.В.** Эластография – инновационный метод поиска рака различных локализаций. Поликлиника 2009; 4: 32-37.

Адрес для корреспонденции:
Шевченко С.П.
630110 г. Новосибирск,
ул. Менделеева д.4, кв. 208
Тел.: 2253711
E-mail: shevchenko_sp@mail.ru

Correspondence to:
Shevchenko S.P.
630110 Novosibirsk
Mendeleeva st. 4-208
Tel.: 2253711
Email: shevchenko_sp@mail.ru

**ПЕРВИЧНО-ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ
ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ
ГОРТАНИ С ОСТЕОСАРКОМАТОЗНЫМ
КОМПОНЕНТОМ.**

Васильев Н. В.¹, Чойнзоннов Е. Л.^{1,2}, Мухамедов М. Р.¹,
Самцов Е. Н.¹, Савенкова О. В.¹, Кульбакин Д. Е.¹

¹ Научно-исследовательский институт онкологии
Сибирского отделения РАМН.
Отделение патоморфологии, опухолей головы и шеи,
лучевой диагностики.

² Сибирский Государственный Медицинский Университет,
Кафедра онкологии, г. Томск

**PRIMARY MALIGNANT GIANT
CELL TUMOR OF LARYNX WITH
OSTEOSARCOMATOSIS COMPONENT.**

Vasiliev N.V.¹, Choinzonov E. L.^{1,2}, Mukhamedov M. R.¹,
Samtsov E. N.¹, Savenkova O. V.¹, Kuljbakin D. E.¹

¹ Research Oncological Institute of SB RAMS,
the department of patomorphology, head and neck tumors,
radiodiagnostics.

² Siberian State Medical University,
The department of oncology, Tomsk

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) гортани является чрезвычайно редким новообразованием. В мировой литературе описано не более пятидесяти наблюдений данного морфологического варианта опухоли гортани. По своему характеру ГКО, в отличие от большинства доброкачественных опухолей костей и мягких тканей, является локально инвазивным новообразованием [6]. Рецидивы ГКО, по данным ВОЗ, составляют от 4 до 30%. Данный факт позволяет отнести ГКО к группе злокачественных опухолей, нежели к доброкачественным. Во многих классификациях опухолей человека фигурирует отдельная клинко-морфологическая форма – доброкачественная метастазирующая ГКО, составляющая в структуре заболеваемости гигантоклеточными опухолями 2% [4]. Злокачественная ГКО является саркомой низкого значения критерия G [3], с преимущественным метастазированием в легкие, лимфатические узлы, средостение, кости. гистотипически злокачественная ГКО в абсолютном большинстве наблюдений представлена в группе одной из трех сарком – фибросаркомы, остеосаркомы или злокачественной фиброзной гистиоцитомы. Описаны наблюдения злокачественной ГКО с гистотипом недифференцированной карциносаркомы, сочетающей в себе остеосаркому и плоскоклеточный рак, однако имеются сообщения о большей частоте фибросаркомы и остеосаркомы, причем первая встречается в три раза чаще второй.

Приводим наблюдение первично-злокачественной гигантоклеточной опухоли гортани из нашей практики.

Б-ной Т., 50 лет, диагноз: опухоль гортани. в декабре 2009 г. появились осиплость и периодическая одышка. Обратился по месту жительства в онкологический диспансер г. Владивостока, где проводили обследование, однако диагноз не был установлен. Для дальнейшего обследования и лечения пациент направлен в НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск). В связи с развившимся стенозом верхних дыхательных путей больному по экстренным показаниям выполнена трахеостомия. Дважды проведена фиброларингоскопия с забором материала для морфологического исследования. Гистологическое исследование: фрагменты респираторного эпителия без подлежащей стромы, с неравномерной воспалительной инфильтрацией, опухолевый процесс не обнаружен. СКТ гортани с внутривенным контрастированием: просвет гортани на уровне голосовых складок не изменен, на уровне подскладочного пространства полностью обтурирован. Инфильтративно растущая опухоль занимает в основном левую и заднюю части подскладочного пространства, распространяясь на противоположную сторону. 5.2010 выполнена тиреофиссура с экспресс-морфологическим исследованием (Гист. № 89-94/10: недифференцированная злокачественная опухоль). С учетом данных за злокачественную опухоль операция расширена до ларингэктомии с реконструкцией трахеостомы. Макропрепарат: опухоль желтоватого цвета, локализующаяся в области печатки перстневидного хряща с деструкцией его наружной пластинки. Отмечен подслизистый рост в подскладочном отделе, преимущественно слева, до уровня голосовых складок. Опухоль не распространяется на трахею, глотку и пищевод. Послеоперационное гистологическое заключение (№ 10211-35/10) от 21.05.2010: первично-злокачественная гигантоклеточная опухоль гортани (анопластический структурный компонент опухоли по типу остеосаркомы G2). Отмечалось диморфное строение опухоли с инфильтрацией окружающей мышечной ткани. Один компонент опухоли построен полями моноклеарных клеток овально-вытянутой формы, диффузно располагающихся в умеренном фиброзном матриксе и местами складывающихся в короткие взаимопересекающиеся пучки. Гигантские многоядерные клетки типа остеокластов равномерно распределены среди моноклеарных клеток. Наблюдались множественные сосуды синусоидального типа, очаговые спонтанные некрозы. С целью определения иммунопрофиля саркомы, представляющей второй структурный компонент опухоли, было выполнено иммуногистохимическое исследование. Для этого использовали панель антител к следующим антигенам: SMA (clone 1A4, Dako),

Desmin (clone DE-R-11, Novocastra), S-100 (поликлональное, Novocastra), AE1/AE3 (clone AE1/AE3, Dako), EMA (clone GP1.4, Novocastra), Collagen IV (clone PHM-12, Novocastra), CD34 (clone QBEnd 10, Dako), Ki 67(clone MIB-1, Dako). Небольшая часть опухолевых клеток экспрессировала белок S-100. Отмечалась слабая экспрессия в небольшой части веретенновидных клеток SMA, фокальная экспрессия клеток Collagen IV. Клетки типа миофибробластов экспрессировали AE1/AE3. Иммуногистохимические реакции с антителами к Desmin, EMA, CD34 дали негативные результаты. Проллиферативная активность в опухоли была высокой – количество опухолевых клеток с экспрессией Ki-67 составило 37%. По совокупности результатов гистологического и иммуногистохимического исследований был сформулирован диагноз – первично-злокачественная гигантоклеточная опухоль гортани с остеосаркоматозным компонентом.

Больному в послеоперационном периоде (с 02.06.2010 по 28.06.2010) проведена дистанционная гамма-терапия дозе 40 Гр. Выписан в удовлетворительном состоянии для наблюдения онколога по месту жительства.

Ключевые слова: Гортань, гигантоклеточная опухоль, саркома.

Giant cell tumor (GCT) of larynx is a very rare condition. For this morphological type of laryngeal tumor up to 50 cases were described in the worldwide literature data. By its nature GCT tumors are locally invasive unlike the majority of benign tumors of bones and soft tissues [6]. According to WHO data, the recurrence rate of GCT accounts from 4 to 30%. Thereafter we can refer GCT to malignant tumors rather than benign. In many classifications of human tumors there is a distinct clinical and morphological type – benign metastatic GCT, which accounts for 2% of all GCT [4]. Malignant GCT is a low grade sarcoma spreading predominantly to lungs, lymph nodes, mediastinum, and bones. By its histotype malignant GCT is represented in one of three groups of sarcoma – fibrosarcoma, osteosarcoma or malignant fibrous histiocytoma, in the most number of cases. The case of malignant GCT with histotype of undifferentiated carcinosarcoma including osteosarcoma and squamous cell carcinoma was described; however there are reports about higher incidence of fibrosarcoma and osteosarcoma with incidence of the former is three times as much than the latter.

We represent a case report of primary malignant giant cell tumor of larynx.

Patient T., 50 y.o, the diagnosis: laryngeal tumor. In December 2009 hoarseness and recurrent dyspnea developed. The patient referred to the local oncological dispensary of Vladivostok, where he was completely examined, but he had no diagnosis. For further examination he was sent to Tomsk Cancer Research Institute of Siberian Branch RAMS. Because of upper airway stenosis the patient underwent an urgent tracheostomy. Fibrolaryngoscopy with biopsy was performed for two times. The histological study: fragments of respiratory epithelium without underlying stroma, irregular inflammatory infiltration, tumor was not detected. Spiral computer tomography of larynx with intravenous contrast: the laryngeal lumen at the level of vocal cords was unchanged, at the subglottic area the lumen was completely obstructed. The infiltrative tumor occupied generally left and posterior parts of subglottic area, spreading to the contralateral side. In May, 2010 the thyrofissure with intraoperative histological study (№ 89-94/10: undifferentiated malignant tumor) were performed. Due to malignant tumor the operation was extended to total laryngectomy with reconstruction of tracheostoma. Gross specimen: the tumor was yellow, localizing in the area of signet of cricoid cartilage with destruction of its lamina. There was a submucosal growth in the subglottic area predominantly on the left side up to vocal cords. Trachea, pharynx and esophagus were not involved. Postoperative histology (№ 10211-35/10) 21.05.2010: primary malignant giant cell tumor of larynx (anaplastic structural component of tumor was represented by osteosarcoma G2). Dimorphic structure of tumor with infiltration of surrounding muscle tissue was detected. One component of tumor include mononuclear cells with prolate ellipsoid shape, located diffusely in the fibrous matrix and forming short mutually intersecting tracts in some areas. Giant polynuclear cells like osteoclasts regularly dispersed among mononuclear cells. Numerous vessels of sinusoidal type, focal spontaneous necrosis were detected. To identify the immune profile of the sarcoma represented the second component of the tumor immunohistochemical study was performed. We used antibodies to following antigens: SMA (clone 1A4, Dako), Desmin (clone DE-R-11, Novocastra), S-100 (polyclonal, Novocastra), AE1/AE3 (clone AE1/AE3, Dako), EMA (clone GP1.4, Novocastra), Collagen IV (clone PHM-12, Novocastra), CD34 (clone QBEnd 10, Dako), Ki 67(clone MIB-1, Dako). A little part of tumor cells expressed protein S-100. Poor expression SMA in a few fusiform cells, focal expression of Collagen IV were detected. Cells like myofibroblasts expressed AE1/AE3. Immunohistochemical reactions with antibodies to Desmin, EMA, CD34 were negative. Proliferative activity in the tumor was high – the number of tumor cells with Ki-67 expression was 37%. According to histological and immunohistochemical studies the diagnosis was defined as – primary malignant giant cell tumor of larynx with osteosarcomatosis component.

In the postoperative period (from 02.06.2010 to 28.06.2010) the patient has received distant gamma therapy with 40 Gy dose. He was discharged in satisfactory condition.

Key words: Larynx, giant-cell tumor, sarcoma.

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) гортани является чрезвычайно редким новообразованием. В мировой литературе описано не более пятидесяти наблюдений данного морфологического варианта опухоли гортани. К саркомам, типично возникающим в гортани, относят: хондросаркому, карциносаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, ангиосаркому, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, фибросаркому, остеосаркому. Несмотря на то, что их удельный вес от всех злокачественных опухолей гортани составляет лишь 1% [1], клинические проявления этих заболеваний изучены достаточно хорошо. Так, например, на сегодняшний день в литературе представлено более 200 наблюдений хондросарком гортани. Однако злокачественные ГКО гортани встречаются очень редко. Тем не менее, опыт нескольких наблюдений показывает, что злокачественная ГКО гортани обладает невысоким темпом роста, протекает бессимптомно и манифестирует внезапным развитием у больного стеноза верхних дыхательных путей, сдавлением пищевода, появлением одышки, дисфагии. Злокачественная ГКО гортани обладает выраженным инвазивным потенциалом и может многократно рецидивировать. По данным ВОЗ (2005), ГКО гортани составляет 0,09% от всех первичных опухолей этого органа. Среди опухолей головы и шеи она встречается в 2-4% [2]. Чаще всего эта опухоль возникает в костях основания черепа (клиновидной, решетчатой, височной), в гортани, глотке и больших слюнных железах [2]. В отличие от своего костного аналога ГКО гортани в основном развивается в 4-м десятилетии жизни, причем мужчины заболевают чаще женщин в соотношении 10 : 1 [3]. Из семи хрящей, формирующих скелет гортани, в трех зарегистрировано возникновение ГКО (щитовидном, перстневидном и надгортанном) [2, 3]. Чаще ГКО гортани возникает в щитовидном хряще, реже – в надгортанном [2]. Рост опухоли сопровождается деструкцией хрящей, инфильтрацией окружающих мышц с обструкцией дыхательного пути. Кроме ГКО гортанных хрящей возможно развитие гигантоклеточной опухоли в мягких тканях гортани, как правило, в мягких тканях в области голосовых складок [3]. Существующая теория морфогенеза ГКО в хрящах гортани основана на аналогии с морфогенезом ГКО, первично возникшей в кости [2]. Хрящ гортани прежде, чем трансформироваться в отдельных своих участках в зрелую кость, проходит стадию энхондральной оссификации.

Первое сообщение о ГКО гортани принадлежит немецкому исследователю Е. Wessely (1940). Через 10 лет С.С. Федорова описала второе наблюдение ГКО гортани (1951), а через год третье наблюдение представил W. Wagemann (1952). В дальнейшем, за период с 1974 по 2009 г., в мировой литературе было опубликовано около четырех десятков наблюдений первичной ГКО гортани [2]. В публикации А. Соуас с соавт. (1974) опухоль располагалась в мягких тканях правой голосовой складки, без поражения слизистой оболочки и хрящей гортани, но с распространением в мягкие ткани шеи и с инвазией в кожу. В сообще-

нии С.-Y. Liu с соавт. (2006) злокачественная ГКО локализовалась в складочном отделе гортани [1]. И, наконец, в наблюдении, описанном R.J. Vivero с соавт. (2009), опухоль исходила из щитовидного хряща и была представлена ГКО с остеосаркоматозной трансформацией.

Термин «гигантоклеточная опухоль» в настоящее время – это не просто обозначение нозологической единицы, но скорее название большой гетерогенной группы новообразований, разных по локализации, распространенности, биологическому потенциалу [4]. Впервые данный вид опухоли был описан А. Соорер в 1918 г. и имел несколько названий – остеобластокластома, миелоидная саркома, остеокластома [4]. Лишь в 1923 г. J.C. Bloodgood предложил настоящее наименование – гигантоклеточная опухоль. В традиционном понимании гигантоклеточная опухоль – это доброкачественная солитарная опухоль, с локализацией в кости, возникающая преимущественно в длинных трубчатых костях (бедро, большеберцовая кость), в мета-эпифизарном их отделе, чаще у женщин, в 3-м десятилетии жизни [4]. Между тем, поражение гигантоклеточной опухолью может быть не только солитарным, но и множественным [5]. Так, в 1979 г. Т.Р. Jacobs с соавт. впервые подробно представили в литературе серию подобных случаев [4]. В структуре заболеваемости ГКО доля мультицентрического варианта достигает 1% [4].

По своему характеру ГКО, в отличие от большинства доброкачественных опухолей костей и мягких тканей, является локально инвазивным новообразованием [6]. Рецидивы ГКО, по данным ВОЗ, составляют от 4 до 30%. Данный факт позволяет отнести ГКО к группе злокачественных опухолей, нежели к доброкачественным. Во многих классификациях опухолей человека фигурирует отдельная клинико-морфологическая форма – доброкачественная метастазирующая ГКО, составляющая в структуре заболеваемости гигантоклеточными опухолями 2% [4]. Злокачественная ГКО является саркомой низкого значения критерия G [3], с преимущественным метастазированием в легкие, лимфатические узлы, средостение, кости. Удельный вес ее среди всех ГКО достигает 5-10% [4]. Злокачественная ГКО, согласно концепции P.J. McGrath (1972), в зависимости от механизма blastomagenesis может быть первично-злокачественной (синхронной), вторично-злокачественной (метахронной) и эволюционно-злокачественной (метахронной) [4, 6, 7].

По данным S.-W. Hong, H.-Y. Choi (2004), озлокачествление ГКО после лучевой терапии наступает спустя 1,7–15 лет, после хирургического лечения – 18 лет. A.G. Nascimento с соавт. (1979) утверждают, что малигнизация ГКО после лучевой терапии наступает через три года [8].

Необходимо подчеркнуть, что гистотипически злокачественная ГКО в абсолютном большинстве наблюдений представлена в группе одной из трех сарком – фибросаркомы, остеосаркомы или злокачественной фиброзной гистиоцитомы. Описаны наблюдения злокачественной ГКО с гистотипом не-

дифференцированной карциносаркомы, сочетающей в себе остеосаркому и плоскоклеточный рак, однако имеются сообщения о большей частоте фибросаркомы и остеосаркомы, причем первая встречается в три раза чаще второй.

Приводим наблюдение первично-злокачественной гигантоклеточной опухоли гортани из нашей практики.

Б-ной Т., 50 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН 27.04.2010 с диагнозом: опухоль гортани. Из анамнеза известно, что в декабре 2009 г. появились осиплость и периодическая одышка. Обратился по месту жительства в онкологический диспансер г. Владивостока, где проводили обследование, однако диагноз не был установлен. Для дальнейшего обследования и лечения пациент направлен в НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск). В связи с развившимся стенозом верхних дыхательных путей больному по экстренным показаниям выполнена трахеостомия. Дважды проведена фиброларингоскопия с забором материала для морфологического исследования. Гистологическое исследование: фрагменты респираторного эпителия без подлежащей стромы, с неравномерной воспалительной инфильтрацией, опухолевый процесс не обнаружен. Непрямая ларингоскопия – надгортанник свернут, прикрывает вход в гортань. На задней стенке гортани определяется подслизистое опухолевидное образование. Слизистая оболочка над ним не изменена. Образование распространяется подскладочно, с obturацией на этом уровне просвета гортани. Голосовые складки визуализируются. Дыхание через гортань затруднено. СКТ гортани с внутривенным контрастированием: просвет гортани на уровне голосовых складок не изменен, на уровне подскладочного пространства полностью obturирован. Инфильтративно растущая опухоль занимает в основном левую и заднюю части подскладочного пространства, распространяясь на противоположную сторону. Опухоль, вероятно, исходит из левой половины перстневидного хряща, пластинка которого в этой области разрушена и вздута. Надгортан-

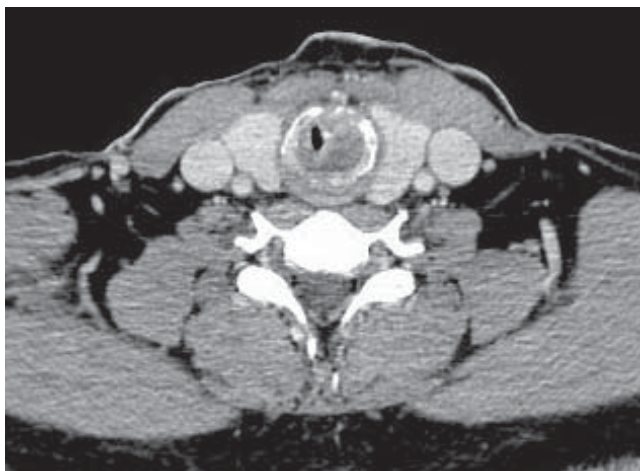


Рис. 1. Остеосаркоматозный компонент опухоли. Поля полиморфных клеток с наличием структур атипичического остеоида, признаками минерализации. Опухолевая деструкция предсущестующего хряща гортани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 100

ник расположен обычно. Его основание возможно вовлечено в процесс. Грушевидные синусы небольших размеров. Ткани вокруг гортани отечны. Увеличенных лимфатических узлов не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоль подскладочного пространства гортани. Стеноз. Канюляр.

14.05.2010 выполнена тиреофиссура с экспресс-морфологическим исследованием (Гист. № 89-94/10: недифференцированная злокачественная опухоль). С учетом данных за злокачественную опухоль операция расширена до ларингоэктомии с реконструкцией трахеостомы. Гортань мобилизована со всех сторон и отсечена от трахеи на уровне ранее наложенной трахеостомы. Макропрепарат: опухоль желтоватого цвета, локализующаяся в области печатки перстневидного хряща с деструкцией его наружной пластинки. Отмечен подслизистый рост в подскладочном отделе, преимущественно слева, до уровня голосовых складок. Опухоль не распространяется на трахею, глотку и пищевод. Послеоперационное гистологическое заключение (№ 10211-35/10) от 21.05.2010: первично-злокачественная гигантоклеточная опухоль гортани (анapластический структурный компонент опухоли по типу остеосаркомы G2).

При макроскопическом исследовании препарата просвет гортани в складочном и подскладочном отделах щелевидно сужен за счет опухоли инфильтративно-язвенной формы роста, располагающейся преимущественно в левой половине подскладочного отдела с распространением на левый грушевидный синус, левую половину складочного отдела, частичным распространением на правую половину складочного отдела, разрушением голосовых складок и изъязвлением слизистой оболочки на площади 3 x 2,5 см.

При микроскопическом исследовании отмечалось диморфное строение опухоли с инфильтрацией окружающей мышечной ткани. Один компонент опухоли построен полями моноклеарных клеток овально-вытянутой формы, диффузно располагающихся в умеренном фиброзном матриксе и местами складывающихся в короткие взаимопересекающиеся пучки. Гигантские многоядерные клетки типа остеокластов равномерно распределены среди моноклеарных клеток. Наблюдались множественные сосуды синусоидального типа, очаговые спонтанные некрозы.

Больному в послеоперационном периоде (с 02.06.2010 по 28.06.2010) проведена дистанционная гамма-терапия на аппарате «Teratron», в суммарной очаговой дозе 40 Гр. Выписан в удовлетворительном состоянии для наблюдения онколога по месту жительства.

С целью определения иммунопрофиля саркомы, представляющей второй структурный компонент опухоли, было выполнено иммуногистохимическое исследование. Для этого использовали панель антител к следующим антигенам: SMA (clone 1A4, Dako), Desmin (clone DE-R-11, Novocastra), S-100 (поли-

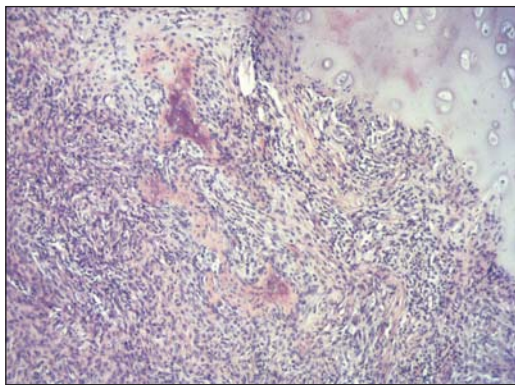


Рис. 2. Структурный компонент, представленный гигантоклеточной опухолью. Поля рыхло располагающихся мононуклеарных клеток с многочисленными равномерно распределенными гигантскими многоядерными клетками типа остеокластов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 100.

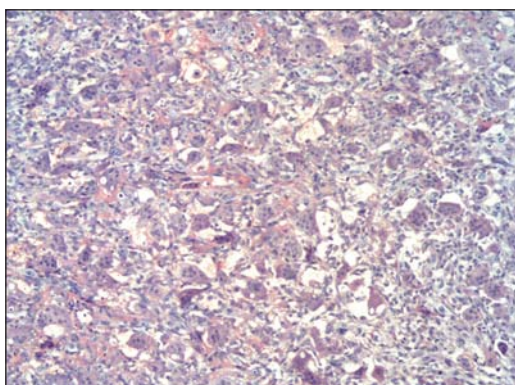


Рис. 3. Зона соприкосновения обоих структурных компонентов опухоли. Вверху — гигантоклеточная опухоль с многочисленными гигантскими многоядерными клетками типа остеокластов. Внизу — остеосаркоматозный компонент с очаговыми спонтанными некрозами, с глыбками атипического остеоида. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 100.

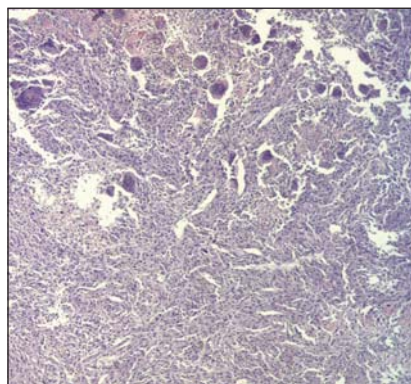


Рис. 4. Компьютерная томограмма гортани больного Т. Просвет гортани деформирован и сужен. Опухолевая инфильтрация занимает область голосовой и вестибулярной складок, подскладочного пространства, преимущественно слева. Перстневидный хрящ истончен и частично разрушен.

клональное, Novocastra), AE1/AE3 (clone AE1/AE3, Dako), EMA (clone GP1.4, Novocastra), Collagen IV (clone PHM-12, Novocastra), CD34 (clone QBEnd 10, Dako), Ki 67(clone MIB-1, Dako). Небольшая часть опухолевых клеток экспрессировала белок S-100. Отмечалась слабая экспрессия в небольшой части веретеновидных клеток SMA, фокальная экспрессия клеток Collagen IV. Клетки типа миофибробластов экспрессировали AE1/AE3. Иммуногистохимические реакции с антителами к Desmin, EMA, CD34 дали негативные результаты. Проллиферативная активность в опухоли была высокой — количество опухолевых клеток с экспрессией Ki-67 составило 37%.

По совокупности результатов гистологического и иммуногистохимического исследований, а также с учетом клинических и анамнестических данных был сформулирован диагноз — первично-злокачественная гигантоклеточная опухоль гортани с остеосаркоматозным компонентом.

Представленное наблюдение интересно не только из-за немногочисленности злокачественной формы гигантоклеточной опухоли, но и в связи с чрезвычайной редкостью ее возникновения в гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu C.-Y., Wang M.-C., Li W.-Y., Chang S.-Y., Chu P.-Y. Sarcoma of the larynx: treatment results and literature review. J Clin Med Assoc 2006; 68(3): 120-124.
2. Wieneke J.A., Gannon F.H., Heffner D.K., Thompson L.D.R. Giant cell tumor of the larynx: series of eight cases and a review of the literature. Modern Pathology 2001; 14(12): 1209-1215.
3. Shah D.R., Gaw F., Balderrama D.C., Dev V.R., Liu F., Brown C.A. Malignant giant cell tumor of the soft tissue of the neck. Hospital Physician 2001; 1: 52-55.
4. Murphey M.D., Nomikos G.C., Flemming D.J., Gannon F.H., Temple H.T., Kransdorf M.J. Imaging of giant cell tumor and giant cell reparative granuloma of bone: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2001; 21: 1283-1309.
5. Hoch B., Inwards C., Sundaram M., Rosenberg A.E. Multicentric giant cell tumor of bone. Clinicopathologic analysis of thirty cases. Pathobiology 2002/2003; 70: 333-342.
6. Haque A.U., Moatasim A. Giant cell tumors of bone: a neoplasm or a reactive condition? Int J Clin Exp Pathol 2008; 1: 489-501.
7. McGrath P.J. Giant-cell tumour of bone: an analysis of fifty-two cases. Bone Joint Surg Br 1972; 54: 216-229.
8. Nascimento A.G., Huvos A.G., Marcove R.C. Primary malignant giant cell tumor of bone. Cancer 1979; 44: 1393-1402.

Адрес для корреспонденции:
Мухамедов М. Р.
г. Томск., РФ.
634028, г. Томск, ул. Савиных 12/а.
Тел.: (83822) 418069
E-mail: muhamedov@oncology.tomsk.ru

Correspondence to:
Mukhamedov M. R.
Tomsk, Russian Federation
634028, Tomsk, Savinykh st., 12/a.
Tel.: (83822) 418069
E-mail: muhamedov@oncology.tomsk.ru

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИИ.**Петрова Г.В., Старинский В.В.,
Грецова О.П., Харченко Н.В.

ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России

**EPIDEMIOLOGY OF BRAIN
MALIGNANT TUMORS IN RUSSIA.**Petrova G.V., Starinskiy V.V.,
Gretsova O.P., Kharchenko N.V.

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

Опухоли головного мозга занимают особое место в структуре заболеваемости, смертности и инвалидности наиболее трудоспособной части населения. Социальный и экономический ущерб, который данная патология наносит обществу, выдвигает задачу помощи данной категории больных в число наиболее актуальных в нейрохирургии и организации здравоохранения.

В 2008 г. в РФ выявлено 6 969 первичных случаев ЗНО головного мозга (3 525 у мужчин, 3 444 у женщин).

Абсолютное число впервые выявленных случаев с 1989 г. выросло в 1,8 раза. Растет удельный вес ЗНО головного мозга в структуре онкологической заболеваемости: 1989 г. – 1,0%, 2009 г. – 1,4%. Значительна доля ЗНО головного мозга у детей: в 1989 г. в возрастной группе 0-14 лет – 13,4% от всех злокачественных новообразований и 28,5% от солидных опухолей, в 2009 г. – 17,6 и 31,3% соответственно.

«Грубый» показатель заболеваемости населения России вырос по сравнению с 1989 г. на 90,3% и достиг в 2009 г. 4,9 на 100 000 населения. Вышеуказанный прирост обусловлен несколькими факторами: «постарением» популяции, истинным ростом заболеваемости и улучшением диагностики и учета больных с данной патологией в системе территориальных канцер-регистров. Стандартизованный показатель заболеваемости, исключая влияние возраста, вырос в 1989-2009 гг. на 74,5% и достиг в 2009 г. 4,0 на 100 000 населения. За последнее десятилетие (1999-2009 гг.) «грубый» показатель заболеваемости вырос на 38,3%, стандартизованный – на 28,1%.

Пик заболеваемости наблюдается в возрастной группе 60-69 лет – 11,7 на 100 000 населения. В возрасте 5-9 лет наблюдается менее выраженный скачок показателя заболеваемости – 2,5 на 100 000 населения. Наиболее высокие темпы прироста показателей (за 10 лет) отмечаются в возрастных группах 60-69 лет (прирост – 55,8%), 70-79 лет (95,7%) и 80 лет и старше (281,4%).

Уровень показателя заболеваемости и его прирост в трудоспособном возрасте (15-59 лет) составляют 3,8 и 19,7% соответственно. В 2009 г. доля ЗНО головного мозга, диагностированных у лиц трудоспособного возраста, составила 59,6% от общего числа впервые выявленных больных с данной патологией (у мужчин – 62,1%, у женщин – 57,2%).

Показатель заболеваемости детей в возрасте до 15 лет составил в 2009 г. 2,2 на 100 000 детского населения (прирост за 1999-2009 гг. – 14,0%). При этом в возрастной группе 5-9 лет заболеваемость на 20% выше, чем в возрасте 10-14 лет (2009 г. – 2,5 и 2,1 соответственно).

Ключевые слова: ЗНО головного мозга, заболеваемость, смертность.

Brain tumors take a special place in the structure of morbidity, mortality and disability for the most employable population. Social and economical damage due to this disease actualize the problem of such patients care for neurosurgery and health care organization.

In 2008 6 969 of primary malignant brain tumors (3 525 male, 3 444 female) were detected in Russian Federation.

The absolute number of newly diagnosed cases has increased 1,8 times as much since 1989. The percentage of malignant brain tumors in the structure of oncological morbidity: in 1989 – 1,0%, 2009 – 1,4%. The rate of malignant brain tumors in children is significant: in 1989 for 0-14 age group – 13,4% of all malignant tumors and 28,5% of solid tumors, in 2009 – 17,6 and 31,3%, respectively.

«Crude» incidence rate for Russian population has increased comparing with those in 1989 up to 90,3% and came up to 4,9 per 100 000 in population in 2009. Above-cited increase is due to several factors: ageing of population, true increase of morbidity and improvement of diagnostics and recording of patients with such disease in the local cancer-register. Adjusted incidence rate excluding impact of age increased in 1989-2009 up to 74,5% and came up to 4,0 per 100 000 in population in 2009. In the past decade (1999-2009) «crude» incidence rate increased up to 38,3%, adjusted – up to 28,1%.

The incidence rate is the highest in 60-69 age group – 11,7 per 100 000 in population. In the age of 5-9 less prominent leap of incidence rate is occurred – 2,5 per 100 000 in population. The highest increment rates of incidence (over 10 years) are detected in groups of 60-69 years (increment – 55,8%), 70-79 years (95,7%) and 80 years and older (281,4%).

The incidence rate and its increment rate for employable age (15-59 y.o.) account for 3,8 and 19,7%, respectively. In 2009 the rate of malignant brain tumors diagnosed in employable patients were 59,6% of overall newly detected patients with such disease (for men – 62,1%, for women – 57,2%).

The incidence rate for children in the age up to 15 was 2,2 per 100 000 in infants in 2009 (the increment over 1999-2009 – 14,0%). In addition for 5-9 age group the incidence rates were higher up to 20% than those for 10-14 age group (2009 – 2,5 and 2,1, respectively).

Key words: Brain tumors, morbidity, mortality, disability

Опухоли головного мозга занимают особое место в структуре заболеваемости, смертности и инвалидности наиболее трудоспособной части населения. Социальный и экономический ущерб, который данная патология наносит обществу, выдвигает задачу помощи данной категории больных в число наиболее актуальных в нейрохирургии и организации здравоохранения [2].

Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) головного мозга значительно выросли во второй половине прошлого века [3]. Особенно выражен рост в возрастных группах старше 65 лет. Рост заболеваемости в развитых странах в первую очередь можно объяснить улучшением методов диагностики. Высокие стандартизованные показатели заболеваемости опухолями мозга и нервной системы отмечаются в Бразилии (Гоiania: мужчины – 8,0, женщины – 5,1), США среди белого населения (Сан-Франциско: мужчины – 8,0, женщины – 4,9), Испании (Наварра: мужчины – 8,5, женщины – 5,8), Польше (Варшава: мужчины – 7,7, женщины – 6,0), Италии (Парма: мужчины – 8,3, женщины – 4,7) и других странах Европы, Израиле (мужчины – 8,3, женщины – 6,2), низкие – в странах Африки и Азии [4].

Для ЗНО головного мозга характерны инфильтративный рост и быстрое прогрессирование заболевания. По клиническому течению заболевания не бывает доброкачественных опухолей головного мозга; все опухоли постепенно, вследствие неуклонного роста в замкнутом пространстве полости черепа, сдавливают мозг, вызывают его дислокацию и рано или поздно приводят к смерти больного.

Опухоли мозга могут встречаться в любом возрасте, хотя первичные опухоли у взрослых встречаются гораздо реже, чем метастазы в головной мозг. Среди первичных опухолей наиболее распространены глиомы, на их долю приходится более 50% первичных опухолей головного мозга у взрослых [1].

В настоящем исследовании представлен анализ динамики показателей заболеваемости первичными ЗНО головного мозга, других и неуточненных отделов нервной системы (С71, С72) в России в 1989-2009 гг. и смертности от ЗНО мозговых оболочек, головного и спинного мозга и других частей центральной нервной системы (С70-72) в 1999-2009 гг. (1989 – год введения головного мозга в государственную статистическую отчетность по заболеваемости, 1999 – по смертности).

На основании интегральных данных отчетов территориальных онкологических учреждений об абсолютном числе заболевших, распределении их в пределах возрастных групп, данных Росстата об абсолютном числе умерших и численности населения рассчитаны «грубые» и стандартизо-

ванные (мировой стандарт возрастного распределения) показатели заболеваемости на 100 000 населения соответствующего пола, повозрастные показатели на 100 000 человек соответствующего возраста, среднегодовые темпы и общий прирост показателей (с предварительным выравниванием динамического ряда), а также риск развития ЗНО головного мозга в течение жизни. Использовано информационно-аналитическое программное обеспечение базы данных по онкологии на основе государственной статистической отчетности, созданное в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена Минздрава России.

В 2008 г. выявлено 6 969 первичных случаев ЗНО головного мозга (3 525 у мужчин, 3 444 у женщин).

Абсолютное число впервые выявленных случаев с 1989 г. выросло в 1,8 раза. Растет удельный вес ЗНО головного мозга в структуре онкологической заболеваемости: 1989 г. – 1,0%, 2009 г. – 1,4%. Значительна доля ЗНО головного мозга у детей: в 1989 г. в возрастной группе 0-14 лет – 13,4% от всех злокачественных новообразований и 28,5% от солидных опухолей, в 2009 г. – 17,6 и 31,3% соответственно.

«Грубый» показатель заболеваемости населения России вырос по сравнению с 1989 г. на 90,3% и достиг в 2009 г. 4,9 на 100 000 населения. Вышеуказанный прирост обусловлен несколькими факторами: «постарением» популяции, истинным ростом заболеваемости и улучшением диагностики и учета больных с данной патологией в системе территориальных канцер-регистров. Стандартизованный показатель заболеваемости, исключая влияние возраста, вырос в 1989-2009 гг. на 74,5% и достиг в 2009 г. 4,0 на 100 000 населения. За последнее десятилетие (1999-2009 гг.) «грубый» показатель заболеваемости вырос на 38,3%, стандартизованный – на 28,1%.

Пик заболеваемости наблюдается в возрастной группе 60-69 лет – 11,7 на 100 000 населения. В возрасте 5-9 лет наблюдается менее выраженный скачок показателя заболеваемости – 2,5 на 100 000 населения. Наиболее высокие темпы прироста показателей (за 10 лет) отмечаются в возрастных группах 60-69 лет (прирост – 55,8%), 70-79 лет (95,7%) и 80 лет и старше (281,4%).

Уровень показателя заболеваемости и его прирост в трудоспособном возрасте (15-59 лет) составляют 3,8 и 19,7% соответственно. В 2009 г. доля ЗНО головного мозга, диагностированных у лиц трудоспособного возраста, составила 59,6% от общего числа впервые выявленных больных с данной патологией (у мужчин – 62,1%, у женщин – 57,2%).

Показатель заболеваемости детей в возрасте до 15 лет составил в 2009 г. 2,2 на 100 000 детского населения (прирост за 1999-2009 гг. – 14,0%). При

этом в возрастной группе 5-9 лет заболеваемость на 20% выше, чем в возрасте 10-14 лет (2009 г. – 2,5 и 2,1 соответственно).

Динамика показателей заболеваемости мужского и женского населения России характеризуется положительными трендами (табл. 1).

Наиболее высокие усредненные за 5-летний период (2005-2009 гг.) стандартизованные показатели заболеваемости населения России ЗНО головного мозга отмечены в Свердловской (5,6), Самарской (5,0), Челябинской (4,9) областях, Республике Тыва (4,7), Пермской крае (4,6); наиболее низкие – в Республике Алтай (1,2), Амурской (2,2), Смоленской (2,3), Владимирской (2,3), Воронежской (2,6) областях. Среднероссийский стандартизованный показатель заболеваемости за данный период составил 3,7 (табл. 2).

Среди лиц трудоспособного возраста (15-59 лет) наиболее высокие усредненные за 5-летний период «грубые» показатели заболеваемости отмечены в Челябинской области (5,5), Чукотском автономном округе (5,4), Амурской (5,3), Курской (5,3) областях, Республике Марий Эл (5,3), Свердловской области (5,2) (среднероссийский показатель – 4,0 на 100 000 населения).

В среднем по России риск развития ЗНО головного мозга в течение жизни (до 75 лет) составляет 0,39% (1999 г. – 0,29%): у мужчин – 0,47% (0,35%), у женщин – 0,34% (0,25%).

Средний возраст заболевших в 2009 г. составил 50,8 года, для мужчин – 49,3, для женщин – 52,3 года (в 1999 г. – 47,0, 46,2, 48,0 соответственно).

В структуре смертности от ЗНО среди лиц до 35 лет ЗНО головного мозга занимают второе место (14,0%) после ЗНО лимфатической и кроветворной ткани (26,8%). При этом небольшой пик смертности приходится на возрастную группу 5-9 лет.

В 2009 г. в России от ЗНО головного мозга умерло 6 558 больных (3 393 мужчины, 3 165 женщин), что составляет 2,3% в общей структуре онкологической смертности. «Грубый» показатель смертности составил 4,6 на 100 000 населения (5,2 у мужчин, 4,2 у женщин), стандартизованный – 3,5 (4,3 у мужчин, 2,9 у женщин).

С 1999 г. природ «грубого» показателя смертности от ЗНО головного мозга составил 23,7% (у мужчин – 21,6%, у женщин – 26,3%), стандартизованного – 10,7% (13,0 и 9,8% соответственно).

Пик повозрастных показателей смертности населения России от ЗНО головного мозга наблюдается в возрастной группе 60-64 года (12,9 на 100 000 населения соответствующего возраста).

Риск умереть от ЗНО головного мозга до 75 лет при условии отсутствия всех других причин смерти составил в 2009 г. 0,39%.

Для опухолей головного мозга чрезвычайно важно регулярно проводить контроль достоверности представляемых статистических данных. Критерием для оценки полноты учета может служить индекс достоверности учета (ИДУ) – отношение числа умерших от ЗНО головного мозга к числу заболевших ЗНО головного мозга. В 2009 г. в России ИДУ опухолей головного мозга составил 0,94, что может свидетельствовать о недоучете первичных больных ЗНО головного мозга, неудовлетворительной системе направления «Извещений» в онкологические кабинеты учреждениями, осуществляющими диагностику и лечение больных ЗНО головного мозга, а также ведомственными лечебными учреждениями. Очевидно, имеет место неправильный выбор первоначальной причины смерти, когда метастатическое поражение головного мозга шифруется в качестве причины смерти от ЗНО головного мозга. Видимо, влияние оказывает и тот факт, что в отчетность по заболеваемости в данный раздел не входят злокачественные новообразования мозговых оболочек (С70).

В 33 территориях России смертность выше или равна заболеваемости. Относительно удовлетворительное качество учета наблюдается только в 20 регионах. Наиболее неблагоприятная ситуация наблюдается в Республике Чечня (ИДУ – 7,4), Смоленской (1,9), Еврейской автономной (1,7), Московской (1,6), Белгородской (1,5) областях. Например, в Республике Чечня зарегистрировано 37 случаев смерти от ЗНО головного мозга и только 5 случаев заболевания.

Таким образом, состояние учета и мониторинга больных с опухолями головного мозга в большинстве регионов России можно охарактеризовать как неудовлетворительное. Данная проблема требует пристального внимания и изучения причин ее возникновения, для устранения которых должны быть приняты соответствующие меры.

В настоящее время не существует методов скрининга (доклинического выявления) опухолей головного и спинного мозга, хотя новые технологии в нейрохирургии способствуют улучшению ранней диагностики ЗНО головного мозга и их своевременному лечению. Среди причин, обуславливающих позднюю диагностику опухолей головного мозга, следует отметить низкую онкологическую настороженность врачей амбулаторного звена, а также несовершенную диагностическую базу медицинских учреждений, особенно в сельской местности. Несмотря на то, что вероятность диагностирования опухолевого процесса чрезвычайно низка, целесообразно не оставлять симптомы без внимания и определять причину их происхождения.

Таблица 1

Заболеваемость ЗНО головного мозга (С71, С72) населения России в 1999-2009 гг. (показатели на 100 000 населения соответствующего пола и возраста)												
Возраст	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Прирост, %
Оба пола												
0-14	1,95	1,99	1,91	2,00	1,86	1,97	2,02	2,01	2,05	2,21	2,25	13,97
20-29	1,65	1,48	1,48	1,50	1,59	1,69	1,55	1,65	1,53	1,81	1,79	14,34
30-39	2,38	2,43	2,47	2,63	2,70	2,60	2,68	3,15	2,88	3,10	3,00	30,05
40-49	4,25	4,46	4,22	4,41	4,42	4,49	4,51	4,58	4,73	4,78	5,25	19,37
50-59	7,30	7,31	7,26	7,40	7,85	7,78	8,26	8,44	8,54	8,77	8,94	24,99
60-69	7,75	8,02	7,59	8,06	8,02	8,39	8,05	9,72	9,70	11,04	11,37	52,68
70 и ст.	3,96	4,22	4,04	4,21	4,42	4,53	4,74	5,61	6,54	6,44	7,71	99,51
15-59	3,34	3,36	3,32	3,46	3,57	3,65	3,77	3,95	4,00	4,14	4,34	32,35
«Грубый» показатель	3,58	3,66	3,57	3,74	3,79	3,90	3,97	4,29	4,41	4,63	4,91	38,33
Стандартизованный показатель	3,16	3,21	3,14	3,28	3,28	3,36	3,39	3,60	3,68	3,88	4,02	28,11
Мужчины												
0-14	2,13	2,23	2,17	2,20	2,06	2,04	2,24	2,06	2,35	2,43	2,55	14,75
20-29	1,73	1,57	1,74	1,62	1,74	1,88	1,65	1,83	1,79	1,90	1,85	12,60
30-39	2,38	2,79	2,48	2,73	2,98	2,80	2,86	3,28	3,18	3,54	3,54	43,75
40-49	4,90	4,99	4,77	5,08	5,03	4,65	4,98	4,90	5,33	5,29	5,50	11,60
50-59	8,66	8,50	8,15	8,66	9,00	9,12	9,77	9,98	10,00	10,05	10,54	26,13
60-69	9,76	10,51	9,78	9,72	9,95	11,36	10,14	12,29	12,82	14,49	13,94	52,93
70 и ст.	5,97	6,48	5,57	5,92	6,03	6,33	6,40	7,89	10,15	8,39	10,97	89,59
15-59	3,64	3,71	3,59	3,81	3,93	3,94	4,13	4,28	4,42	4,52	4,73	32,11
«Грубый» показатель	3,97	4,15	3,96	4,13	4,20	4,31	4,38	4,67	4,98	5,08	5,37	36,04
Стандартизованный показатель	3,65	3,76	3,62	3,75	3,78	3,84	3,91	4,11	4,39	4,51	4,66	29,12
Женщины												
0-14	1,77	1,75	1,64	1,79	1,66	1,9	1,79	1,97	1,74	1,98	1,92	12,94
20-29	1,56	1,39	1,21	1,38	1,45	1,5	1,45	1,47	1,27	1,72	1,73	16,67
30-39	2,38	2,06	2,46	2,54	2,42	2,41	2,51	3,01	2,59	2,66	2,48	16,34
40-49	3,64	3,97	3,7	3,78	3,87	4,34	4,09	4,3	4,19	4,32	5,04	29,42
50-59	6,18	6,33	6,52	6,34	6,9	6,68	7,03	7,19	7,36	7,73	7,66	24,62
60-69	6,4	6,36	6,13	6,98	6,77	6,49	6,74	8,11	7,74	8,87	9,70	54,75
70 и ст.	3,19	3,34	3,43	3,52	3,76	3,8	4,07	4,67	5,04	5,63	6,34	102,38
15-59	3,06	3,02	3,06	3,13	3,22	3,38	3,44	3,63	3,6	3,79	3,98	33,16
«Грубый» показатель	3,23	3,23	3,23	3,41	3,44	3,55	3,61	3,96	3,91	4,24	4,52	41,23
Стандартизованный показатель	2,78	2,77	2,76	2,89	2,88	3,00	2,99	3,23	3,14	3,39	3,53	27,90

Таблица 2

Заболеваемость ЗНО головного мозга (С71, С72) населения территорий России в 2005-2009 гг. Распределение по рейтингу усредненного стандартизованного показателя				
Ранговое место	Территория	Показатели заболеваемости		
		абсолютный (суммарный)	«грубый» (усредненный)	стандартизованный (усредненный)
1	Свердловская область	1155	6,56	5,69
2	Челябинская область	838	5,95	4,85
3	Мурманская область	171	4,99	4,84
4	Самарская область	725	5,70	4,72
5	Пермский край	546	4,99	4,57
6	Томская область	223	5,39	4,54
7	Новосибирская область	566	5,35	4,52
8	Республика Тыва	47	3,79	4,34
9	Республика Удмуртия	300	4,87	4,32
10	Санкт-Петербург	1096	5,99	4,28

Таблица 2 (продолжение)

Заболеемость ЗНО головного мозга (C71, C72) населения территорий России в 2005-2009 гг. Распределение по рейтингу усредненного стандартизованного показателя				
11	Архангельская область	274	5,34	4,26
12	Иркутская область	476	4,73	4,15
13	Волгоградская область	526	5,01	4,11
14	Красноярский край	578	4,98	4,08
15	Омская область	380	4,69	4,07
16	Республика Коми	181	4,63	4,03
17	Калужская область	186	4,60	4,01
18	Республика Дагестан	402	3,77	4,01
19	Курганская область	185	4,77	4,01
20	Алтайский край	475	4,70	3,99
21	Республика Татарстан	717	4,76	3,99
22	Краснодарский край	991	4,85	3,99
23	Рязанская область	231	4,92	3,99
24	Ростовская область	863	5,04	3,98
25	Республика Марий Эл	127	4,49	3,94
26	Новгородская область	117	4,44	3,89
27	Курская область	222	4,73	3,87
28	Сахалинская область	92	4,40	3,87
29	Оренбургская область	376	4,42	3,82
30	Ставропольский край	481	4,44	3,81
31	Карачаево-Черкесская республика	74	4,31	3,79
32	Брянская область	238	4,51	3,75
33	Кемеровская область	485	4,28	3,72
34	Магаданская область	31	4,59	3,71
35	Республика Бурятия	146	3,79	3,71
36	Калининградская область	167	4,45	3,68
37	Пензенская область	258	4,61	3,68
38	Республика Башкортостан	683	4,21	3,67
39	Республика Саха (Якутия)	147	3,87	3,66
	РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	24581	4,32	3,64
40	Республика Карелия	117	4,21	3,60
41	Еврейская автономная область	29	3,89	3,51
42	Астраханская область	172	4,31	3,51
43	Республика Ингушетия	57	2,89	3,45
44	Приморский край	319	3,97	3,41
45	Ивановская область	170	3,90	3,41
46	Нижегородская область	562	4,15	3,40
47	Москва	1684	4,03	3,40
48	Липецкая область	176	3,74	3,39
49	Псковская область	101	3,53	3,38
50	Вологодская область	188	3,82	3,33
51	Республика Калмыкия	42	3,66	3,30
52	Республика Мордовия	135	3,98	3,29
53	Чукотский автономный округ	9	4,47	3,27
54	Костромская область	101	3,59	3,24
55	Тульская область	255	4,03	3,21
56	Тверская область	208	3,73	3,21
57	Тамбовская область	175	3,91	3,20
58	Хабаровский край	192	3,41	3,10
59	Кировская область	218	3,81	3,09
60	Республика Адыгея	64	3,62	3,08
61	Кабардино-Балкарская республика	121	3,39	3,07
62	Ярославская область	199	3,76	3,07

Таблица 2 (продолжение)

Заболееваемость ЗНО головного мозга (С71, С72) населения территорий России в 2005-2009 гг. Распределение по рейтингу усредненного стандартизованного показателя				
63	Саратовская область	406	3,91	3,05
64	Камчатский край	52	3,74	2,97
65	Орловская область	118	3,56	2,93
66	Белгородская область	191	3,15	2,89
67	Республика Северная Осетия	89	3,17	2,87
68	Ленинградская область	249	3,80	2,83
69	Московская область	941	3,54	2,78
70	Республика Чувашия	164	3,18	2,68
71	Тюменская область (с а.о.)	397	2,96	2,58
72	Воронежская область	245	2,67	2,50
73	Забайкальский край	111	2,47	2,48
74	Смоленская область	105	2,64	2,36
75	Ульяновская область	128	2,42	2,33
76	Республика Хакасия	57	2,65	2,32
77	Амурская область	85	2,43	2,30
78	Владимирская область	156	2,67	2,20
79	Республика Алтай	9	1,09	1,07

ЛИТЕРАТУРА

1. **Никифоров Б.М., Мацко Д.Е.** Опухоли головного мозга: Краткое руководство. СПб, 2007.
2. **Улитин А.Ю.** Эпидемиология первичных опухолей головного мозга среди населения крупного города и пути совершенствования организации медицинской помощи больным с данной патологией (на модели Санкт-Петербурга): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1997.
3. **Coleman M., Wahrendorf J.** Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1989/90. IARC Scientific Publications No. 101. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989.
4. **Cancer Incidence in Five Continents.** D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay, L. Teppo, D.B. Thomas, eds. IARC Scientific Publications No. 155, Vol. VIII. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002.

Адрес для корреспонденции:
Петрова Г.В.
МНИОИ им. П.А. Герцена
125284 г. Москва. 2-й Боткинский проезд, д.3
Тел.: 945-1157
E-mail: rzto@mail.ru

Correspondence to:
Petrova G.V.
P.A. Herzen Moscow cancer Research Institute
125284 Moscow 2nd Botkinsky Proezd, 3
Тел.: 945-1157
E-mail: rzto@mail.ru

**НЕОБЫЧНОЕ РАЗВИТИЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ РАСШИРЕННОЙ
КОМБИНИРОВАННОЙ ОПЕРАЦИИ ПО
ПОВОДУ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

Вельшер Л.З., Дудицкая Т.К., Решетов Д.Н.,
Матвеева С.П., Асиновский И.Г.,
Смагина Л.Н., Уклонский А.Н.

Московский государственный
медико-стоматологический университет.
Кафедра онкологии и лучевой терапии
НУЗ «ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»

**UNUSUAL COMPLICATIONS AFTER
EXTENDED COMBINED SURGERY
FOR THYROID CANCER.**

Velsher L.Z., Duditskaya T.K., Reshetov D.N.,
Matveeva S.P., Asinovskov I.G.,
Smagina L.N., Uklonskii A.N.

Moscow State Medical Stomatological University.
The department of oncology and radiotherapy
Central Clinical Hospital #2 named after Semashko N.A. of JSC
"Russian Railways"

Клиническое наблюдение редкого осложнения после перевязки шейной части грудного лимфатического протока при операции по поводу метастатического рака щитовидной железы. Осложнение в виде массивного хилезного асцита и хилезного гидроторакса.

Ключевые слова: Рак щитовидной железы, грудной лимфатический проток, лимфорея, хилезный асцит, хилезный гидроторакс.

The case of rare complication after ligation of cervical part of thoracic duct in operation for metastatic thyroid cancer. The complication was a massive chylous ascitis and chylothorax.

Key words: Thyroid cancer, thoracic duct, lymphorrhea, chylous ascitis, chylothorax.

Б-ой А., 31 год, поступил в отделение опухолей головы и шеи ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» 11.05.2011. Диагноз: рак щитовидной железы T4N2M0. Болен с 2000 года, тогда заметил опухоль на шее слева. При обращении к хирургу по месту жительства диагностирован неспецифический лимфаденит. Проводилось консервативное лечение без эффекта. В последующем опухоль увеличилась, появились другие уплотненные лимфатические узлы. Отмечено увеличение щитовидной железы за счет узловых образований. При обращении в нашу клинику выявлен рак щитовидной железы, метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон и в лимфатических узлах верхних отделов переднего средостения (по данным клинического осмотра, КТ органов грудной клетки, УЗИ щитовидной железы, лимфатических узлов шеи). Увеличенные узлы на шее с обеих сторон по ходу сосудисто-нервного пучка до 3-5 см в диаметре. По данным цитологического исследования верифицирован рак щитовидной железы. 12.05.2011 выполнена операция в объеме: тиреоидэктомия, передняя шейная лимфодиссекция, фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи с обеих сторон.

Гистологическое исследование № 14236-55/11: папиллярный рак щитовидной железы с очагами фолликулярного строения, диффузный характер роста с распространением на всю железу, с про-

растанием капсулы железы, с разрастаниями в окружающей жировой клетчатке. Метастазы в лимфатических узлах паратрахеальной клетчатки, клетчатки шеи справа и слева. Слева конгломерат метастатических узлов размером до 6,0 см располагается на уровне средней трети сосудистого пучка, слева такого же размера распространяется за ключицу на 3-4 см.

После операции отмечена лимфорея из послеоперационной раны, по поводу чего предпринимались консервативные мероприятия – без клинического эффекта. 23.05.2011 выполнена ревизия послеоперационной раны: у латерального края внутренней яремной вены обнаружено зияющее отверстие общего грудного лимфатического протока с каллезными краями, диаметром около 1,5 мм. Устье протока удалось захватить в зажим, перевязать и прошить с последующей тампонадой места ушивания участком кивательной мышцы. 25.05.2011 у пациента появились жалобы на анурию, боли в животе, преимущественно в поясничной области и в низу живота. По мочевого катетеру – 20 мл3 светлой мочи. Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости: выявлен асцит в небольшом количестве, выраженный пневматоз кишечника. Отмечено ограничение подвижности почек, расширения ЧЛС не выявлено. Кортико-медулярная дифференциация четкая. При обзорной рентгенографии органов брюшной

полости: справа в области мезогастрия обнаружен единичный тонкокишечный уровень жидкости и много газа в тонкой и толстой кишке без уровней. Свободного газа нет.

Клиническая ситуация расценена как острый живот, в связи с чем проведена 25.05.2011 по дежурству в 19.05 выполнена диагностическая лапароскопия – выявлен хилезный выпот белого цвета в левой подвздошной области в количестве 500-600 млЗ. Видимые петли кишечника перистальтируют. Паренхиматозные органы без патологических изменений. Червеобразный отросток без изменений. При ревизии отмечается имбибиция забрюшинной клетчатки с пропотеванием лимфы в свободную брюшную полость. Выполнено дренирование брюшной полости. Произведена КТ органов грудной клетки, при которой выявлен двусторонний гидроторакс, больше справа, отек клетчатки заднего средостения, клетчатки и мягких тканей нижней трети шеи, компрессия базальных отделов легких, больше справа.

Ситуация расценена как индивидуальная особенность анатомического строения грудного лимфатического протока (магистральный тип). Повышение давления в просвете протока в связи с перевязкой вызвала нарушение его целостности с истечением лимфы в забрюшинную клетчатку, брюшную и плевральные полости. Для уменьшения давления в магистральном протоке разработана консервативная тактика – сухоедение, компенсация гипопроteinемии путем переливания одногруппной плазмы до 500 мл в сутки, лечение антибиотиком широкого спектра действия в максимальной дозе (тазоцин 4,5 х 3 раза в/в). 26.05.2011 выполнена повторная ревизия раны на шее для попытки дренирования шейного отдела общего грудного лимфатического протока. От-

мечено незначительное (около 20 млЗ) выделение лимфы. При ревизии, снятии лигатур активного выделения лимфы не получено. Подведен дренаж к зоне грудного лимфатического протока, по которому отделяемого в последующие дни не отмечено.

На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось – купировались боли в животе, перитонеальные симптомы, нормализовался диурез, уменьшился выпот в брюшной полости, нормализовались показатели функции почек, белкового обмена. При рентгенографии органов грудной клетки – частично осумкованный гидроторакс в задних отделах легких, не требующий активных манипуляций. Заживление раны на шее первичным натяжением. Швы сняты на 8-е сутки после последней операции. Выписан 3.06.2011 в удовлетворительном состоянии с обычными рекомендациями для наблюдения онколога, эндокринолога, хирурга по месту жительства. Рекомендован прием Эутирокса 100 мкг/сут. Контроль ТТГ через 2,5-3 мес. Коррекция дозы эндокринологом по месту жительства.

Рекомендована консультация на кафедре медицинской радиологии РМАПО о необходимости проведения радиойодтерапии.

При изучении специальной литературы мы не нашли сведений о подобных вариантах развития достаточно часто отмечаемого осложнения в виде ранения общего грудного лимфатического протока. Последнее встречается до 10% при операциях на шее. Описанное наблюдение заставило нас прибегнуть к тактике, выработанной при ранениях грудного протока в ходе торакальных операций, что привело к достаточно быстрому разрешению ситуации.

**МЕТАСТАЗ ПРОТОКОВОЙ
АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ.**

Ротин Д.Л.¹, Долгушин М.Б.¹, Пронин И.Н.¹,
Шишкина Л.В.¹, Паклина О.В.²,
Сетдикова Г.Р.², Никулина Л.А.¹

¹ НИИ нейрохирургии имени акад. Н.Н.Бурденко РАМН,
Москва, Россия

² ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

**BRAIN METASTASIS OF DUCTAL
PANCREATIC ADENOCARCINOMA.**

Rotin D.L.¹, Dolgushin M.B.¹, Pronin I.N.¹,
Shishkina L.V.¹, Paklina O.V.²,
Setdikova G.R.², Nikulina L.A.¹

¹ N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery of RAMS,
Moscow, Russia

² A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center
of The Federal Medical Biological Agency of Russia

Метастатическое поражение головного мозга (МГМ) – распространенное проявление системного онкологического процесса, соответствующее 4-й стадии болезни, что само по себе связано с плохим прогнозом. Неврологические симптомы МГМ оказывают существенное негативное влияние на качество жизни больного, а средняя продолжительность жизни после выявления метастазов в головном мозге не превышает 8 мес. Пациенты обычно погибают от внутричерепных осложнений или проявлений системного онкологического процесса. Данные литературы свидетельствуют о повышении частоты встречаемости МГМ, что является следствием более широкого применения современных методов визуализации – магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, а также увеличения сроков выживаемости при многих злокачественных новообразованиях. Среди множества злокачественных опухолей, наиболее часто метастазирующих в головной мозг, выделяют рак легкого (16-20%), меланому (7-8%), рак почки (6-9%), молочной железы (5-6%) и колоректальный рак (1-2 %).

Рак поджелудочной железы (ПЖ) – опухоль с крайне неблагоприятным прогнозом. Для карцином ПЖ характерно, прежде всего, метастазирование в регионарные лимфатические узлы, а также лимфатические коллекторы вокруг чревного ствола и аорты. Гематогенные метастазы чаще всего выявляются в печени (до 80%), брюшине (50%), легких (17%), реже в мышцах, почке, коже, сердце, плевре, желудке, пупке, аппендиксе и предстательной железе. Метастазы рака ПЖ в головном мозге встречаются крайне редко. По данным литературы, начиная с 1978 года, описано всего 18 случаев рака ПЖ с МГМ.

В связи с редкостью МГМ при раке ПЖ приводим наше наблюдение протоковой аденокарциномы ПЖ с метастазом в стволе головного мозга у пациентки 66 лет.

Ключевые слова: Метастаз в головной мозг, протоковая аденокарцинома, поджелудочная железа.

Brain metastasis is the common manifestation of systemic oncological disease, corresponding to stage 4, that is associated with poor prognosis. Neurological signs of brain metastases have a significant negative impact on the quality of patient's life and an average life-time after diagnosis of bone metastasis does not exceed 8 months. Generally patients die from intracranial complications or because of manifestations of systemic cancer disease. The literature data show the increase of brain metastasis incidence, which is due to widespread application of current imaging methods – magnetic resonance imaging (MRI) of brain, and due to increase of survival rates for many malignant tumors. Among numerous malignant neoplasms tumors which most often develop bone metastasis are lung cancer (16-20%), melanoma (7-8%), renal cancer (6-9%), breast cancer (5-6%) and colorectal cancer (1-2%) .

Pancreatic cancer is the tumor with extremely poor prognosis. Pancreatic carcinomas are characterized primarily by metastasis to regional lymph nodes and lymphatic collectors around celiac trunk and aorta. Hematogenic metastases are detected most often in liver (up to 80%), peritoneum (50%), lungs (17%), less frequently in muscles, kidneys, skin, heart, pleura, stomach, umbilicus, appendix and prostate. Brain metastases of pancreatic cancer are very rare. According to literature data since 1978 only 18 cases of brain metastasis of pancreatic cancer have been described.

Due to rare incidence of brain metastasis for pancreatic cancer we represent a case report of female patient of 66 y.o. with ductal pancreatic adenocarcinoma with metastasis in brain stem.

Key words: Brain metastasis, ductal adenocarcinoma, pancreas

ВВЕДЕНИЕ

Метастатическое поражение головного мозга (МГМ) – распространенное проявление системного онкологического процесса, соответствующее 4-й стадии болезни, что само по себе связано с плохим прогнозом. Неврологические симптомы МГМ оказывают существенное негативное влияние на качество жизни больного, а средняя продолжительность жизни после выявления метастазов в головном мозге не превышает 8 мес. Пациенты обычно погибают от внутричерепных осложнений или проявлений системного онкологического процесса. Данные литературы свидетельствуют о повышении частоты встречаемости МГМ, что является следствием более широкого применения современных методов визуализации – магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, а также увеличения сроков выживаемости при многих злокачественных новообразованиях [4]. Среди множества злокачественных опухолей, наиболее часто метастазирующих в головной мозг, выделяют рак легкого (16-20%), меланому (7-8%), рак почки (6-9%), молочной железы (5-6%) и колоректальный рак (1-2 %) [2, 10, 11].

Рак поджелудочной железы (ПЖ) – опухоль с крайне неблагоприятным прогнозом. Для карцином ПЖ характерно, прежде всего, метастазирование в регионарные лимфатические узлы, а также лимфатические коллекторы вокруг чревного ствола и аорты. Гематогенные метастазы чаще всего выявляются в печени (до 80%), брюшине (50%) [17], легких (17%) [16], реже в мышцах, почке, коже, сердце, плевре, желудке, пупке, аппендиксе и предстательной железе. Метастазы рака ПЖ в головном мозге встречаются крайне редко. По данным литературы, начиная с 1978 года, описано всего 18 случаев рака ПЖ с МГМ (табл.).

Данные литературы о метастазах рака ПЖ в ГМ

№ п/п	Автор [№]	год	Число пациентов	Пол/возраст	Локализация МТС в ГМ
1.	Cubilla A.L. et al. [6]	1978	6	4м/? 2ж/?	нет данных
2.	Ferreira Montero V. et al. [9]	1983	1	м/62	нет данных
3.	Shangai V.A. [18]	1984	1	м/57	нет данных
4.	Kuratsu J. et al. [13]	1990	2	м/56 м/58	таламус червь мозжечка
5.	Yamada K. et al. [19]	2002	1	м/62	множественные МТС в ГМ
6.	El Kamar F.G. [8]	2004	1	м/56	полушария ГМ и мост
7.	Ausania F. et al. [1]	2005	1	м/67	мозжечок
8.	Caricato M. et al. [5]	2006	1	м/61	мозжечок
9.	Da Silva A.N. et al. [7]	2006	2	2м/?	мозжечок червь мозжечка
10.	Naugler C. et al. [15]	2008	1	ж/66	шишковидное тело
11.	Matsumura T. et al. [14]	2009	1	м/64	нет данных

В связи с редкостью МГМ при раке ПЖ приводим наше наблюдение протоковой аденокарциномы ПЖ с метастазом в стволе головного мозга у пациентки 66 лет.

Больная Ж., 66 лет, поступила с диагнозом: объемное образование левой ножки головного мозга в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в тяжелом состоянии, обусловленном угнетением уровня сознания до оглушения и выраженной очаговой неврологической симптоматикой. Заболевание проявилось около 3 мес. назад в виде «несистемного» головокружения, шаткости при ходьбе, слабости в правых конечностях. Симптоматика прогрессивно нарастала: у пациентки развилось двоение предметов перед глазами, уменьшился объем движений и сила в правых конечностях, появилось онемение левой половины лица.

При повторном исследовании (МРТ и КТ) головного мозга было выявлено округлое кистозное объемное образование левой ножки мозга с распространением на левый зрительный бутор и признаками умеренного перифокального отека (рис. 1).

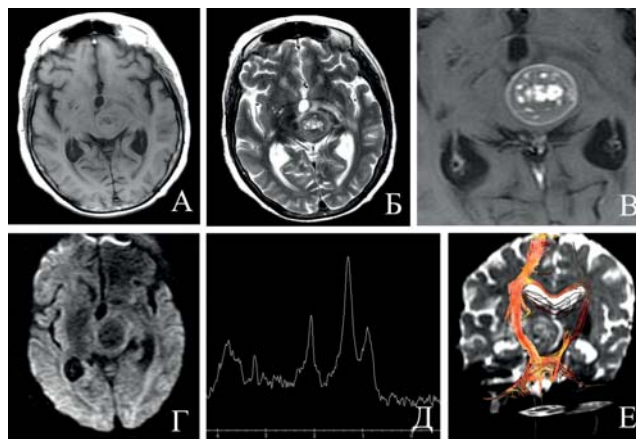


Рис. 1 МРТ головного мозга в режимах T1 (А), T2 (Б): объемное образование без кровоизлияний, с небольшим перифокальным отеком. На T1 ВИ с контрастным усилением (В) отмечается активное неравномерное контрастирование капсулы и центральных отделов опухоли. В режим ДВИ (Г) сигнал снижен. Высокие пики Lip-Лас комплекса и NAA при ПМРС (Д). Дислокация проводящих путей при трактографии (Е).

Рентгенологическая картина одиночного узла с четко отграниченной, активно контрастируемой капсулой и небольшими участками накопления контрастного вещества в центральных отделах может быть характерна как для метастатического поражения, так и для внутримозговой опухоли. Кроме того, наличие четко дифференцированной капсулы не исключает воспалительный генез изменений. В связи с этим дополнительно был проведен ряд дополнительных исследований. На ДВИ (диффузионно взвешенные изображения) очаг характеризовался гипоинтенсивным сигналом, что нетипично для абсцесса. При ПМРС (протонная магнитная резонансная спектроскопия) выявленный Lip-Лас комплекс характерен и для метастатического поражения, и для глиобластомы, пик NAA вероятно связан с частичным вовлечением в зону исследования прилежащих мозговых структур. Анализ проводящих путей (трактография) показал дислокацию последних латерально, что более характерно для метастатического поражения.

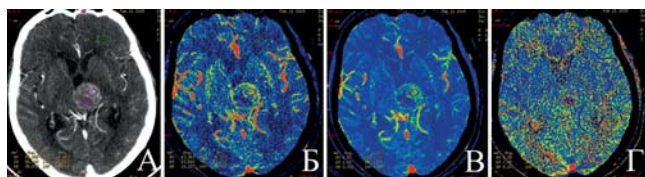


Рис. 2. КТ-перфузия. Активно контрастируемое образование (А), с высокими перфузионными показателями CBV (Б), CBF (В) и MTT (Г).

Полученные данные МРТ не позволяют полностью дифференцировать вторичный и первичный генез опухоли. В связи с этим дополнительно была проведена перфузионная КТ (рис. 2). Образование активно, но неравномерно накапливало контрастное вещество при рутинном КТ исследовании. Анализ перфузионных карт показал высокие значения CBV (4,5) и CBF (51,8) как в проекции капсулы образования, так и его центральных отделов. Показатели MTT были также повышены (5,25).

Указанные значения перфузии свидетельствовали об активно кровоснабжающемся образовании, что также нехарактерно для воспалительных изменений, но может быть характерно для метастазов и глиобластомы. Несмотря на все проведенные исследования, подтвердить первичный характер образования не удалось, в связи с чем было принято решение о проведении биопсии.

Учитывая локализацию процесса, тяжесть состояния и выраженность очаговой неврологической симптоматики для верификации процесса и определения дальнейшей тактики лечения было принято решение о проведении стереотаксической биопсии (СТБ). На 12-е сутки пребывания в стационаре выполнена СТБ объёмного образования оральных отделов ствола ГМ слева. Заключение cito-биопсии: метастаз рака. Во время СТБ был эпизод угнетения сознания. При КТ в впервые часы после СТБ выявлено кровоизлияние в опухоль, при этом площадь образования увеличилась. Также отмечалось скопление крови в боковых желудочках. Через одну неделю при повторной КТ картина оставалась прежней (рис. 3).

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, положительной динамики в состоянии не отмечено. На 28-е сутки пребывания (16 сутки после СТБ) развилась остановка сердечной деятельности, и больная скончалась.

На секции в правой доле печени обнаружены множественные четко отграниченные сероватые опухо-

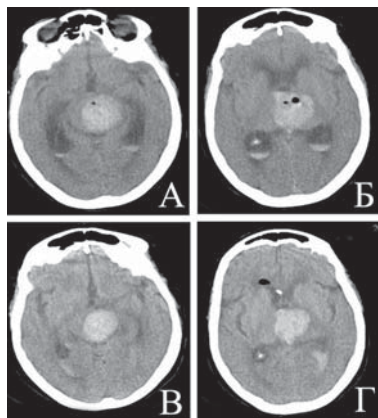


Рис. 3. КТ в первые сутки (А, Б) и через неделю (В, Г) после проведенной биопсии опухоли. Отмечается кровоизлияние в опухоль, а также скопление крови в боковых желудочках.

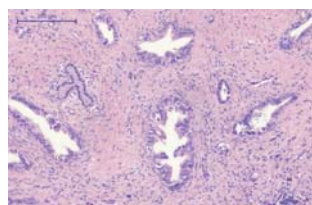


Рис. 4а

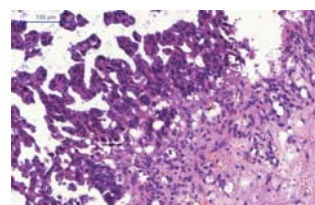


Рис. 4б

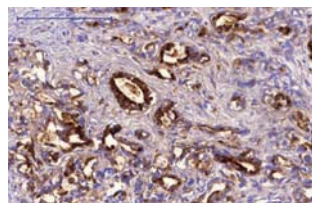


Рис. 5а

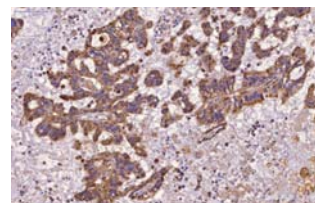


Рис. 5б

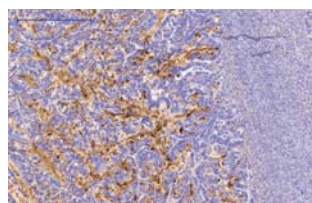


Рис. 6а

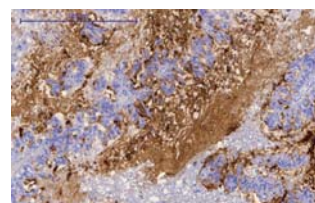


Рис. 6б

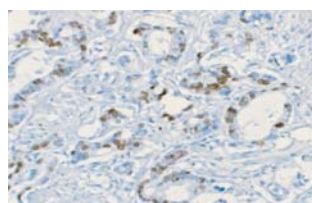


Рис. 7а

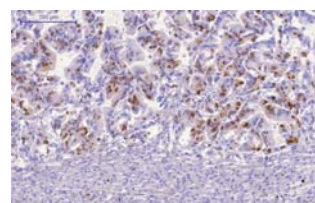


Рис. 7б

левые узлы диаметром от 0,5 до 6 см. В головке ПЖ определяется плотный опухолевый узел без четких границ, диаметром 9 см, беловато-желтого цвета, на остальном протяжении ткань железы с выраженным липоматозом и стертым дольчатым рисунком.

При микроскопическом исследовании выявлено, что узел в поджелудочной железе (рис. 4А), метастазы в печени и стволе головного мозга (рис. 4Б) имеют строение высокодифференцированной папиллярной протоковой аденокарциномы (ПАК) ПЖ (grade 1). Было проведено иммуногистохимическое исследование опухоли ПЖ и ее метастазов с использованием антител к протеинам p16 и p53; цитокератинам 5, 6, 7, 18, 19, 20; муцинам 1, 2, 4 и 5АС типов; матричным металлопротеиназам 1, 2, 7, 9 и их ингибиторам 1 и 2. Определена пролиферативная активность первичной опухоли и метастазов с применением маркера Ki-67.

В результате проведенного исследования выявлена положительная реакция с антителами к цитокератинам 7, 18 и 19, выраженная экспрессия металлопротеиназ 1 (рис. 5), 2, 7 и 9 типов; муцинов 1 и 5АС (рис. 6) типов. Индекс пролиферации (рис. 7) составил 12% в первичной опухоли и 17% – в метастазах. Обнаружена выраженная экспрессия белков p16 и p53.

На основании данных морфологического и иммуногистохимического исследования окончательный диагноз сформулирован следующим образом.

Основное заболевание: высокодифференцированная папиллярная протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы (Т3N0M1, стадия IVB). Множественные метастазы в печени и головном мозге. Операция: СТБ опухоли ствола мозга. Осложнения: кровоизлияние в метастаз в области ствола мозга, диффузный отек мозга с дислокацией.

Мы привели редкий случай протокового рака ПЖ с метастазом в стволе ГМ и манифестацией болезни в виде неврологической симптоматики. К сожалению, диагноз был верифицирован только на аутопсии, что свидетельствует о низкой онкологической настороженности врачей различного профиля, участвовавших в обследовании данной пациентки.

По современным данным литературы, приблизительно у 80% пациентов МГМ реализуется метастазом, когда на момент обнаружения внутримозгового новообразования известна локализация первичного очага [12]. Реже встречается ситуация, когда первичный рак и МГМ диагностируются одновременно (синхронно). Крайне редко поражение головного мозга обнаруживается раньше первичного источника метастазирования (предшествующая опухоль). В качестве предшествующей опухоли значительно чаще остальных выявляются метастазы рака легкого. Примерно у 15% пациентов, оперированных по поводу МГМ, первичный очаг остается не выявленным на момент выписки пациента из нейрохирургического стационара [3]. Применение в перспективе позитронно-эмиссионной томографии может помочь в поиске первичного очага. Гистологически метастаз из не выявленного очага, как правило, представлен низкодифференцированной аденокарциномой или недифференцированным раком. В нашем случае опухоль тоже имела строение железистого рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ausania F., Caricato M., Borzomati D. et al. Cerebellar metastasis from pancreatic adenocarcinoma: report of a clinical case. *Suppl Tumori* 2005; 4(3): 62.
2. Barnholz-Sloan J.S., Sloan A.E., Lai P. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the metropolitan Detroit cancer surveillance system. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2865-2872.
3. Bartelt S., Lutterbach J. Brain metastases in patients with cancer of unknown primary. *J Neurooncol* 2003; 64(3): 249-253.
4. Cappuzzo F., Mazzone F., Maestri A. et al. Medical treatment of brain metastases from solid tumours. *Forum (Genova)* 2004; 10(2): 137-148.
5. Caricato M., Borzomati D., Ausania F. et al. Cerebellar metastasis from pancreatic adenocarcinoma. A case report. *J Pancreatol* 2006; 6(4): 306-308.
6. Cubilla A.L., Fitzgerald P.J. Pancreas cancer (non-endocrine): A review – part II. *J Clin Bull* 1978; 8(4): 143-155.
7. Da Silva A.N., Nagayama K., Schlesinger D.J. et al. Gamma Knife surgery for brain metastases from gastrointestinal cancer. *J Neurosurg* 2009; 111(3): 423-430.
8. El Kamar F.G., Jindal K., Grossbard M.L. et al. Pancreatic carcinoma with brain metastases: case report and literature review. *Dig Liver Dis* 2004; 36(5): 355-360.
9. Ferreira M.V., Eiras A.J., Gómez P.R. et al. Cerebral metastasis, idiopathic pneumoperitoneum and obstructive jaundice as clinical manifestations of carcinoma of the pancreas. *Rev Esp Oncol* 1983; 30(3): 399-409.
10. Fogarty G.B., Tartaglia C. The utility of magnetic resonance imaging in the detection of brain metastases in the staging of cutaneous melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18(4): 360-362.
11. Hasegawa T., Kondziolka D., Flickinger J. et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from gastrointestinal tract cancer. *Surgical neurology* 56: 506-514.
12. Hutter A., Schwetye K.E., Bierhals A.J. et al. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13(2): 237-242.
13. Kuratsu J., Murakami M., Uemura S. et al. Brain and skull metastases of hepatic or pancreatic cancer—report of six cases. *Neurol Med Chir* 1990; 30(7): 476-482.
14. Matsumura T., Ohzato H., Yamamoto T. et al. A case of postoperative brain metastasis originated from pancreatic cancer which was successfully treated by resection and postoperative irradiation. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36(12): 2433-2435.
15. Naugler C., Xu Z. Pancreatic adenocarcinoma metastatic to the pineal gland. *J Clin Neurosci* 2008; 15(11): 1284-1286.
16. Sancho-Chust J.N., Ferreres J., Pineda J. Pulmonary tumor embolism as an initial manifestation of pancreatic adenocarcinoma. *Respir Care* 2009; 54(12): 1732-1735.
17. Schenider G., Siveke J.T., Eckel F. et al. Pancreatic cancer: basic and clinical aspects. *Gastroenterology* 2005; Suppl. 128: 1606-1625.
18. Shangai V.A., Gavrik I.V. Metastasis of pancreatic cancer to the brain. *Vrach Delo* 1984; 11: 77-79.
19. Yamada K., Miura M., Miyayama H. et al. Brain metastases from asymptomatic adenocarcinoma of the pancreas: An autopsy case report. *Surg Neurol* 2002; 58(5): 332-336.

Адрес для корреспонденции:

Ротин Д.Л.
ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
E-mail: DRotin@nsi.ru

Correspondence to:

Rotin D.L.
A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center
of The Federal Medical Biological Agency of Russia,
Moscow, Marshala Novikova st., 23
E-mail: DRotin@nsi.ru

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ТОПОГРАФИИ
ВОЗВРАТНЫХ ГОРТАННЫХ НЕРВОВ.

А.Ф. Романчишен, Г.Л. Микиртичан, К.В. Вабалайте

ГОУ ВПО Санкт – Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия. Кафедра
госпитальной хирургии, кафедра гуманитарных
дисциплин и биоэтики
Санкт-Петербургский центр эндокринной хирургии
и онкологии

THE HISTORY OF TOPOGRAPHIC MAPPING
OF RECURRENT LARYNGEAL NERVES.

Romanchishen A.F., Mikirtichan G.L., Vabalaite K.V.

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy. The
department of hospital surgery, the department of humanities
and bioethics, Saint Petersburg
Center of Endocrine Surgery and Oncology

Одним из самых серьезных и распространенных осложнений операций на щитовидной железе является паралич гортани, возникающий вследствие повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН). Многие хирурги стремились анализировать причины, приводящие к повреждению ВГН. Среди них основными считаются следующие.

1. Стремление сократить время операции на ЩЖ за счет сокращения времени препаровки органа (Lennquist S., 2004). С другой стороны, по мнению этого же автора, постоянная и последовательная идентификация анатомических структур не занимает много времени, и опытный хирург оперирует быстрее, чем вслепую.
2. Многообразие особенностей топографо-анатомических вариантов расположения ВГН на шее и в средостении.
3. Нерациональный выбор места начала поиска ВГН на шее.
4. Отсутствие или не применение аппаратуры для мониторинга нервных стволов в ходе операций.

Выдающийся врач Древнего Рима Galen (129–204/216) первым описал в деталях ВГН, его участие в воспроизведении голоса и доказал это в опытах на живых свиньях. Albucasis (936–1013) принадлежит первая печатная работа, посвященной операции на ЩЖ, в которой он предупреждал хирургов уважительно относиться к ВГН. L. Da Vinci (1452–1519) в 1503 г. нарисовал, возможно, впервые, анатомическое изображение ВГН у обезьяны. A. Vesalius (1514–1564) изучал влияние ВГН на голос в экспериментах на свиньях и показал, что их сдавливание или рассечение обуславливало исчезновение голоса. В 1904 г. Н.Ф. Лежнев в диссертации «Зоб в России» сообщил о 106 операциях на щитовидной железе с обязательной визуализацией ВГН, чего требовал с 1894 г. руководитель кафедры факультетской хирургии Московского университета профессор А.А. Бобров. В 1938 г. американский хирург F.H. Lahey (1880–1953) сообщил о 3000 тиреоидэктомиях, выполненных в Бостоне. ВГН выделяли при каждой операции на щитовидной железе, что обеспечило снижение частоты параличей мышц гортани до 0,3%. Основные идеи работ F.H. Lahey задали направление современной хирургии щитовидной железы. Легенда американской эндокринной хирургии Norman W. Thompson N.W. в 1973 г. заметил: «К началу 20 века, благодаря появлению общего обезболивания в 1846 г. и более совершенной местной анестезии, антисептики в 1867 г. и асептики, крючков для разведения краев раны в 1870 г. и кровоостанавливающих зажимов (Wells S., 1874), разработке эффективной методики операций на ЩЖ, резко уменьшилась периоперационная летальность. Задачей сегодняшнего поколения хирургов является максимальное снижение числа осложнений».

Ключевые слова: Возвратный гортанный нерв, история хирургии.

One of the most serious and common complication of thyroid surgery is laryngoparalysis caused by damage of recurrent laryngeal nerve (RLN). Many surgeons were keen to analyze the causes of RLN damage. Among them the major causes are as follows.

1. The desire to reduce the time of operation on thyroid gland by means of reducing the time of thyroid dissection (Lennquist S., 2004). On the other hand, according to the same author constant and sequential identification of anatomical structure does not take much time and experienced surgeon makes an operation more quickly than for blind surgery.
2. The variety of anatomical variants for localization of RLN on neck and in mediastinum.
3. Irrational choice of site for beginning of search of RLN on neck.
4. The absence or lack of application of techniques for monitoring of nerve stems during the operation.

The outstanding physician of ancient Rome Galen (129–204/216) was first who described RLN in details, its contribution in voice reproduction and prove it on living pig. Albucasis (936–1013) published the first paper on thyroid surgery, where he alerted surgeons to go with RLN respectfully. L. Da Vinci (1452–1519) in 1503 seemed to be first who made an anatomical drawing of monkey RLN. A. Vesalius (1514–1564) studied the impact of RLN on voice in experiment on pigs and showed, that compression or dissection were responsible for disappearing of voice. In 1904 N.F. Legnev in dissertation “Goiter in Russia” reported about 106 operations on thyroid gland with obligate visualization of RLN, which has been claimed since 1894 by A.A. Bobrovthe, the chief of the department of faculty surgery of Moscow University. In 1938 American surgeon F.H. Lahey (1880–1953) reported about 3000 thyroidectomies performed in Boston. The

identification of RLN was performed during each operation on thyroid gland, it allowed to reduce the rate of laryngeal muscles paresis to 0,3%. The underlying concept of F.H. Lahey's work specifies the direction of current surgery of thyroid gland. The legend of American endocrine surgery Norman W. Thompson N.W. in 1973 noticed: «To the beginning of XX century, due to development of general anesthesia in 1846 and more perfect local anesthesia, antiseptics in 1867 and aseptics, retractors in 1870 and hemostatic forceps (Wells S., 1874), development of effective surgical approaches on thyroid gland perioperative mortality has dipped down. The object for current generation is to reduce maximally the number of complications».

Keywords: Recurrent laryngeal nerve, history of surgery

Несмотря на значительные успехи в хирургии щитовидной железы (ЩЖ), актуальным остается мнение американского хирурга W.S. Halsted (1852–1922), высказанное в 1920 г.: «Операция на ЩЖ обычно не является большой или драматичной, но определенно требует значительного хирургического мастерства и точности. Разница в диссекции в один или два миллиметра может стать разницей между успешным исходом и катастрофой для пациента. Это требует от хирурга знания анатомии той области, где он работает на протяжении всей операции. Это звучит очень просто, но как каждый хирург знает, достигается аккуратной и точной диссекцией с минимальным кровотечением. Операция на ЩЖ фактически является очень хорошей моделью для подготовки хирурга к выполнению любого хирургического вмешательства: хирург, который действительно хорошо может выполнить тиреоидэктомию, способен хорошо произвести операцию любого вида, в любой части тела ... после небольшой специализации, потому, что технические требования во многом похожие» [14].

Одним из самых серьезных и самых распространенных осложнений, сопровождающих операции по поводу зоба с момента их появления, является паралич гортани, возникающий вследствие повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН). По данным литературы, частота развития пареза гортани вследствие поражения ВГН, проявляющаяся в виде расстройства голосовой и дыхательной функций, колеблется между 1 и 23% [18, 20, 21, 23], а при повторных операциях – и того больше – до 62% [4]. Обусловлено это сложными топографо-анатомическими соотношениями между тканью щитовидной железы, сосудами и нервами. Возвратный гортанный нерв (лат. nervus laryngeus recurrens) – ветвь блуждающего нерва (десятая пара черепно-мозговых нервов), которая обеспечивает двигательную функцию и чувствительность структур гортани, в том числе голосовых складок. Нерв называется «возвратным», потому что он иннервирует мышцы гортани, проходя по сложной возвратной траектории: отходит от блуждающего нерва, который спускается из черепа в грудную клетку, и поднимается обратно к гортани.

Единственной возможностью избежать повреждения ВГН является визуальный контроль этой структуры на всем протяжении шеи [2, 12, 14].

Многие хирурги стремились анализировать причины, приводящие к повреждению ВГН. Среди

них основными считаются следующие.

1. Стремление сократить время операции на ЩЖ за счет сокращения времени препаровки органа (Lennquist S., 2004). С другой стороны, по мнению этого же автора, постоянная и последовательная идентификация анатомических структур не занимает много времени, и опытный хирург оперирует быстрее, чем вслепую.
2. Многообразие особенностей топографо-анатомических вариантов расположения ВГН на шее и в средостении [19].
3. Нерациональный выбор места начала поиска ВГН на шее [13].
4. Отсутствие или не применение аппаратуры для мониторинга нервных стволов в ходе операций [3, 18].

Обратимся к истории изучения ВГН.

В 100 г. н.э. Rufus the Ephesian, греческий врач, исследовавший анатомию и патологию человека, отметил, что за голос ответственны не сосуды, а нервы. Он писал: «...древние применяли термин сонный - carotid (сонный или оцепененный) для сосудов, проходящих на шее, потому, что их прижатие вело к сонливости и афонии. Однако афония возникает в результате сдавления нервов, а не сосудов...».

Выдающийся врач Древнего Рима Galen (129–204/216) первым описал в деталях ВГН как ветвь шестой пары черепно-мозговых нервов – блуждающего нерва. Он был восхищен, когда обнаружил нервы с двух сторон шеи опускавшийся в грудную полость, затем его ветви поднимались по каждой стороне шеи, подобно тому пути, по которому они опускались до этого, таким образом, нерв имел двойной курс. Он возвращался из грудной клетки к гортани и входил в ее мышцы [1]. Galen отметил: «...Я назвал нерв возвратным потому, что он возвращается вверх и отличается по функциям от других нервов, выходящих из мозга...». Он очень гордился этим открытием и написал: «...я был первым, кто открыл это замечательные, хорошо известные всем структуры, ни один анатом до меня не обратил внимание на них и не описал в своих анатомических трудах, посвященных гортани...» [1]. Ученый выделил эти нервы у птиц, имевших длинную шею (лебедей, журавлей, страусов) и был удивлен механическому влиянию системы, приводящий к открытию и закрытию мышц гортани.

Galen описывал участие возвратной ветви

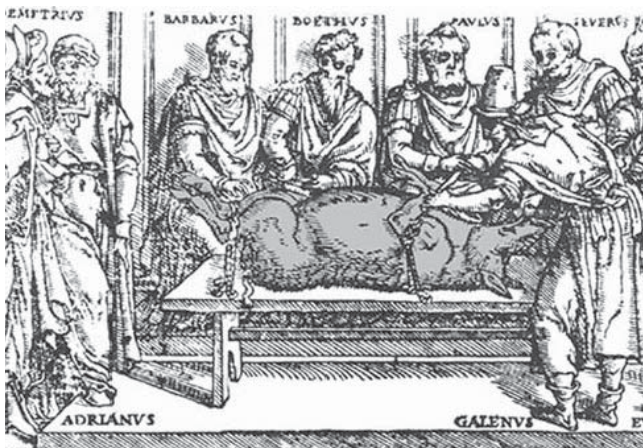


Рис. 1 Гален демонстрирует старейшинам Рима функцию возвратного гортанного нерва у живой свиньи. При пересечении нерва свинья переставала визжать. Иллюстрация из *Galenus Librorum Quarte Classis. Venetijs Apud Iuntas. 1586*

блуждающего нерва в воспроизведении голоса; и доказал это в опытах на живых свиньях (рис. 1). Он демонстрировал функцию возвратного нерва перед Римскими старейшинами и показал, что пересечение у живых свиней ВГН на шее приводило к прекращению визга. Galen признал, что «...если кто-либо сдавит нерв пальцем или лигатурой... или кто-либо перережет нерв, свинья перестанет визжать и мышцы одной половины гортани перестанут работать...» [8]. Поскольку Galen имел большой авторитет, его учение о ВГН обсуждалось многими хирургами и анатомами. В шестом столетии Aetius (около 502–575), лейб-медик при византийском дворе, в своем фундаментальном труде, основанном на произведениях античных авторов, писал: «...в случае опухоли гортанных желез головные нервы должны быть защищены, иначе пациент потеряет голос...» [18]. Известный греческий хирург из Александрии Paulus Aeginetus (607–690) также советовал: «...когда оперируешь на шее, в особенности, необходимо защищать сонную артерию и возвратный нерв...».

Необходимо отметить, что Древней Индии в Sushruta Samhita (350 г.) – единственном дошедшем до нас завершённом труде по практической хирургии, приписываемом легендарному врачу Сушруте (IV в.), также имеется описание контроля голоса [6]. Там отмечено, что существуют четыре Dhamanis (артерии) с двух сторон от Kantha-Nadi (дыхательной трубки). Две из них называются Nila (на Санскрите – имеющие белый цвет), две другие – Manya (имеющие пурпурный цвет). Одна Nila и Manya располагаются с каждой стороны от гортани. Их повреждение приводит к немоте, изменению голоса (осиплости) и вкуса [6].

Арабская медицинская литература IX–XII столетий содержит сообщения о возвратном нерве. Неизвестно, принадлежит ли это знание времени расцвета средневековой арабской медицины или оно было почерпнуто из античных источников, кото-

рые во множестве были сохранены и переведены на арабский язык. Тем не менее, одному из выдающихся хирургов арабского мира Abu al-Qasim (Albucasis) (936–1013) принадлежит первая печатная работа, посвященная операции на ШЖ. Он предупреждал хирургов уважительно относиться к ВГН: «...будьте очень осторожны: не повреждайте кровеносные сосуды и нервы...» [15]. Albucassis описал девушку-рабыню, ранившую себя в шею, артерии и вены при этом не были ранены, но у нее появилась осиплость голоса.

Прогресс в изучении анатомии ВГН произошел в эпоху Ренессанса. Так, гениальный ученый и художник, один из основоположников научной анатомии Leonardo Da Vinci (1452–1519) в 1503 г. нарисовал (рис. 2), возможно, впервые, анатомическое изображение ВГН, предположительно, у обезьяны [17]. Отметим, что первое изображение ЩЖ принадлежит также Leonardo Da Vinci. Рисунок сердца, сделанный итальянским врачом Jacopo Berengario da Carpi (1470–1550), автором «Anatomia Carpi», точно демонстрирует левый ВГН (рис. 3). Он предостерегал, что пренебрежение хирургами анатомии приведет к ослаблению голоса [16].

Знаменитый Andreas Vesalius (1514–1564), блестящий естествоиспытатель, основоположник анатомии, автор «De corporis humani fabrica libri septem» (1543, Базель), много экспериментировал на нервной системе. Он был особенно увлечен ВГН и писал: «... нет ничего, более восхитительного для созерцания, чем это великое чудо природы...». В одной из его работ есть картина «Операция Купидона на шее живой свиньи» (рис. 4), напоминавшая операции времен Galen [17]. На живых животных Везалий изучал влияние возвратных нервов на голос. Сдавливание или рассечение этих нервов обуславливало исчезновение голоса.

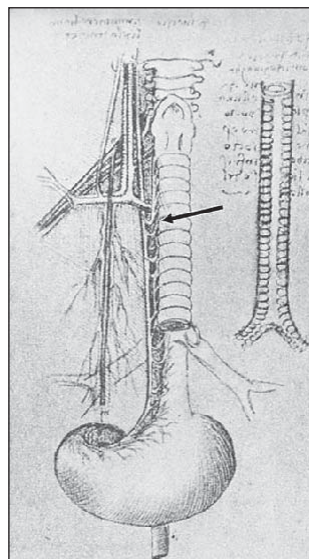


Рис. 2. Первое изображение возвратного гортанного нерва (Leonardo Da Vinci, 1503)

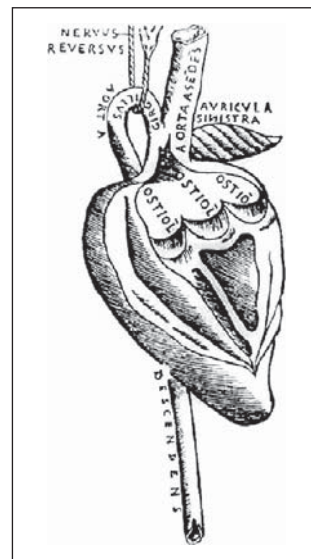


Рис. 3. Рисунок сердца, демонстрирующий левый возвратный гортанный нерв
(Jacopo Berengario, Bologna, 1523)



Рис. 4 «Операция Купидона на шее живой свиньи» в труде
De Humani Corporis Fabrica (Vesalius, 1543)

Следующее поколение анатомов итальянцы Hieronymus Fabricius (1537–1619) в 1600 г. и Julius Casserius (1552–1616) в 1601 г. издали очень подробные иллюстрации гортани и ВГН [10].

W.S. Halsted считал, что первую операцию на ЩЖ осуществил Fulvio Gherli (1670–1735), доктор философии и медицины, работавший в Scandiano (Италия) [10]. Вот как описывал ее сам F. Gherli в 1724 г.: «Ursula Curti из Sauriago была очень красивой и изящной 18-летней девушкой, однако ее шею деформировал зоб размером с голову маленького ребенка, настолько большой, что поднимался на 3 пальца выше ее подбородка. Желая освободить себя от уродующей деформации шеи, она посещала врачей разных специальностей, которые рекомендовали ей разные способы лечения, включая внутренние и наружные средства, хирургическое лечение, но все было бесполезно. Наконец, ее отец Maestro Ciardi Domenicano отправил ко мне в 1717 г. Я осмотрел пациентку и был напуган размерами опухоли, обещания не давал... Я принял окончательное решение «запустить свои руки в пасту» и попытался выполнить экстирпацию с большой осторожностью, необходимой в этой трудной и опасной операции...». Доктор F. Gherli выполнил вертикальный разрез тонким ножом посередине опухоли и «и два фунта (0,9 кг) жидкости выделилось из нее». Он применял смоченные в разбитом яйце и вяжущих порошках тампоны. Через несколько недель для удаления «фолликулов» он менял тампоны, применяя для пропитывания смесь из сулемы, алюминия, медного купороса и масла. Через 15 дней после подобного лечения он говорил: «Я принял решение расширить разрез». Спустя несколько часов после расширения операционной раны доктор F. Gherli обнаружил, что

пациентка «до ног промокла кровью». Он набил рану материалом, пропитанным кровеостанавливающей жидкостью, и кровотечение остановилось. Со временем рана зажила, и пациентка выздоровела [9]. При обсуждении этой операции доктор F. Gherli писал: «...возникновение кровотечения это минимальное несчастье. Существует более опасное и ужасное осложнение - перерезание ВГН. Когда это случается человек становится несчастным и на всю оставшуюся жизнь лишается главной и великопечной особенности, данной Богом людям, - дара речи. Однако предотвратить эту опасность может только хирург, изучавший анатомию и знающий точное расположение этих нервов...» [9]. Следовательно, к 1717 г., когда Fulvio Gherli оперировал прекрасную девушку, очень многое было известно не только об анатомии возвратных гортанных нервов, но также об осложнениях при повреждении одного или обоих нервов и о способах предотвращения этих проблем.

Однако хирурги продолжали сталкиваться с подобными трудностями. Так, в сообщении немецкого хирурга A. Wolfler (1850–1917), относящегося к 1882 г., говорится, что в клинике выдающийся австрийского хирурга T. Billroth (1829–1894) в Цюрихе летальность после тиреоидэктомии по поводу зоба составляла около 40%, а после введения в хирургическую практику антисептики (1867 г.) D. Lister (1827–1912) – уменьшилась до 8,1% в 1877–1881 гг. [24].

По данным F. Jankowsky, частота повреждения ВГН во время операций на щитовидной железе в период до 1885 г. составила 14% (87/620 пациентов) [11]. Позднее W. Halsted объяснил это тем, что выделение ВГН не было рутинным [10]. Благодаря внедрению в хирургию методов обезболивания, правил асептики и антисептики, разработке инструментария техника совершенствованию техники оперативного вмешательства на ЩЖ совершенствовалась. Знаменитому швейцарскому хирургу Theodor Kocher (1841–1917), удостоенному в 1909 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине за работы по хирургическому лечению ЩЖ, удалось снизить летальность после тиреоидэктомий с 14,8% в 1882 г. до 0,18% в 1898 г. [10]. Его аккуратная техника операций привела к уменьшению частоты повреждения ВГН. Разрабатывая безопасную методику резекции ЩЖ, хирурги досконально изучали анатомию зоны операционных действий. В этом отношении особого внимания заслуживает работа (1901) лондонского хирурга J. Berry (1860–1946), которым было установлено, что «...ЩЖ наиболее плотно фиксирована к перстневидному хрящу соединительной тканью...», которую он назвал «подвешивающей связкой (suspensory ligament)». Она проходит от внутренне-задней части доли ЩЖ к перстневидному хрящу, соединяясь ниже с капсулой железы, тем самым, плотно фиксируя ЩЖ к гортани (рис. 5). При увеличении

размеров и веса доли, значение связки возрастает. Она приобретает вид плотного шнура, удерживающего ЩЖ на шее». И далее: «... ВГН лежит в непосредственном контакте со связкой на ее внешней или задней поверхности» [5]. В дальнейшем в англоязычной литературе подвешивающая связка ЩЖ получила имя James Berry (Berry ligament). В настоящее время ей придается большое значение при удалении ЩЖ, так как отмечено наиболее частое повреждение ВГН именно в этой области.

Критическая глава, посвященная ВГН, появилась в 1932 г. в книге хирурга George Crile (1864–1943) «Диагностика и лечение болезней ЩЖ» (Diagnosis and Treatment of Diseases of the Thyroid Gland) в США. В своей книге он писал: «В сравнении с периферическими нервами ВГН чрезвычайно нежный и хрупкий, поэтому любое прямое или не прямое влияние приводит к нарушению нервной проводимости... Чрезвычайная уязвимость нерва является наиболее важным фактором развития пареза приводящих мышц гортани...» [7]. G. Crile рекомендовал оставлять капсулу ЩЖ при каждой ее резекции. Область около ВГН – это «не территория для людей». «Нерв не надо пальпировать, подвергать возможной тракции и не разделять ткани. Следуя этим правилам можно полностью исключить временные или постоянные повреждения ВГН». Это мнение оказало влияние на целое поколение хирургов, и до сих пор некоторые хирурги придерживаются того, что увиденный ВГН – поврежденный нерв.

В 1938 г. американский хирург Frank Howard Lahey (1880–1953) сообщил о более чем 3000 тиреоидэктомиях, выполненных его коллективом в Бостоне в течение трех лет [12]. ВГН выделяли при каждой операции на ЩЖ (рис. 6), что обеспечило снижение частоты параличей мышц гортани до 0,3%. Осторожная диссекция «не увеличивала частоту повреждения ВГН», – писал F. Lahey. Основные идеи работ F. Lahey задали направление современной хирургии щитовидной железы.

Однако ещё в 1904 г. (на 34 года раньше Lahey F.) хирург из Москвы Н.Ф. Лежнев (1873–1932) в диссертации на степень доктора медицины «Зоб в России» сообщил о 106 операциях на щитовидной железе с обязательной визуализацией ВГН. Доктор Н.Ф. Лежнев, работавший в клинике факультетской хирургии, отметил, что этого требовал с 1894 г. руководитель кафедры профессор А.А. Бобров (1850–1904). Вот как он описывал ход операций: «...Близ art. thyroidea inf. внимание направляется ad maximum и сначала отыскивается возвратный нерв, осторожно изолируется от опухоли, а потом уже перевязывается артерия и вены нижнего щитовидного сплетения...» [2]. К сожалению, далеко не все хирурги следуют этому золотому правилу и в наше время.

Легенда американской эндокринной хирургии Norman W. Thompson N.W. в 1973 г. заметил: «К

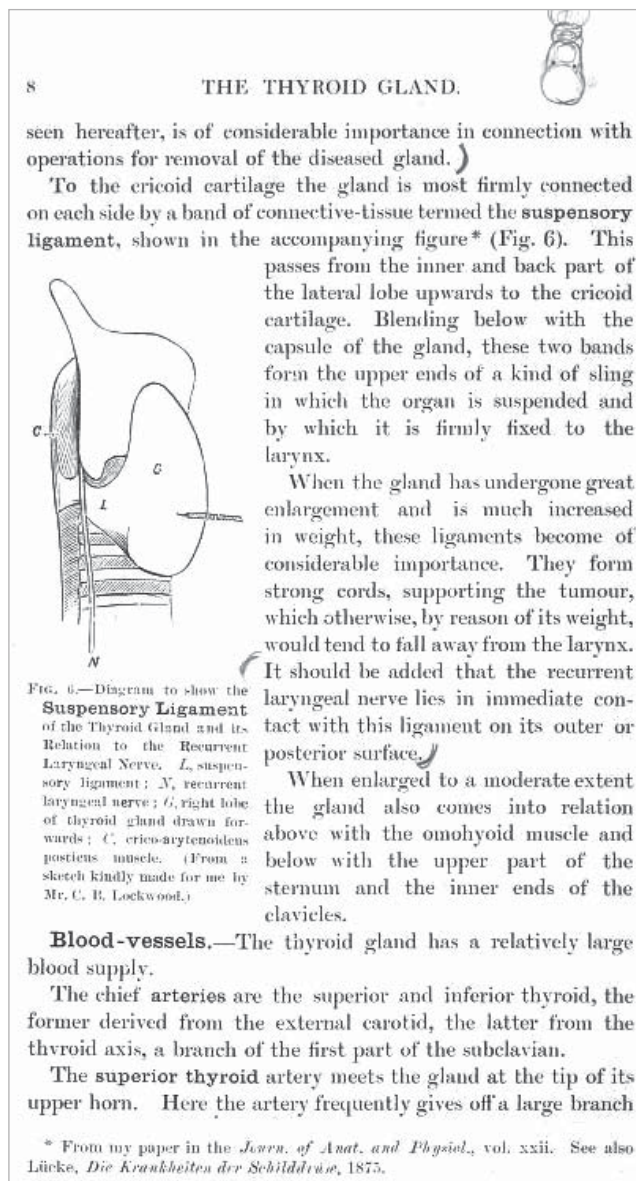


Рис. 5 Подвешивающая связка (Berry ligament). Возвратный гортанный нерв лежит в непосредственном контакте со связкой на ее внешней или задней поверхности. (James Berry, 1901)

началу 20 века, благодаря появлению общего обезболивания в 1846 г. и более совершенной местной анестезии, антисептики в 1867 г. и асептики, крючков для разведения краев раны в 1870 г. и кровоостанавливающих зажимов (Wells S., 1874), разработке эффективной методики операций на ЩЖ, резко уменьшилась периоперационная летальность. Задачей сегодняшнего поколения хирургов является максимальное снижение числа осложнений» [22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гален К. О назначении частей человеческого тела. Пер. с древнегреч. С.П. Кондратьева. М.: Медицина, 1971; 278–281.
2. Лежнев Н.В. Зоб в России. М.: Тип. М. Борисенко, 1904; 341 с.

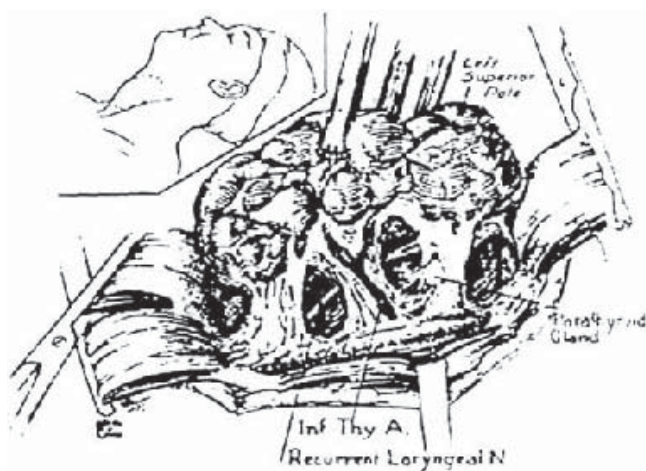


Рис. 6. Рутинное выделение и демонстрация хода возвратного гортанного нерва во время субтотальной резекции щитовидной железы (Frank Howard Lahey, 1938)

3. Романчишен Ф.А. Хирургическая профилактика повреждений возвратного гортанного и добавочного нервов при операциях по поводу заболеваний щитовидной железы. Автореф. дис ... канд. мед. наук. СПб, 2006; 21 с.
4. Черенько М.П., Танасиенко И.Д., Степаненко П.П. и др. Обоснование показаний и опыт хирургического лечения больных с патологией щитовидной железы. Клиническая хирургия 1987; 5: 76.
5. Berry J. Diseases of the thyroid gland and their surgical treatment. London: J. & A. Churchill, 1901; 367 p.
6. Bhishagratna K.K. The Sushruta Samhita. Vol. 1. Calcutta, 1907; 185.
7. Crile G.W. Diagnosis and treatment of diseases of the thyroid gland. Philadelphia: W.B. Saunders, 1932; 401–409
8. Galen. Librorum quarta classis. Venetij Apud Iuntas, 1586; 648 p.
9. Gherli F. Osservazione XIII Gozzo sterminato. Centuria Seconda de Rare Osservazioni de Medicina e Cirugia di Fulvio Gherli, preffo Michele Pigone. Venezia, 1724; 121-174.
10. Halsted W.S. The operative story of goitre: the author's operation. Johns Hopkins Hosp Rep 1920; 19 (Fasciculus 2): 174-359.
11. Jankowsky F. Lahmungen der Kehlkopfmuskein nach Kropfexstirpation. Deutsche Zeitschr F Chir Leipzig 1885; 12: 164
12. Lahey F.H. Routine dissection and demonstration recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy. Surg Gynecol Obstet 1938; 66: 774-777.
13. Lennquist S. Thyroidectomy // In: Textbook of endocrine surgery. O.H. Clark, Q.-Y. Duh, eds. Philadelphia etc.: W.B. Saunders, 1997; 147-153.
14. Lennquist S. Pearls and pitfalls in thyroidectomy // Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Boston: Harvard Medical School, 2004; 1-5.
15. Lewis G.L. Albucassis on surgery and instruments. Berkeley: University of California Press, 1973; 332.
16. Merke F. History and iconography of endemic goiter and cretinism. Berne: Hans Huber Publishers, 1984; 88.
17. O'Mally C.D., Saunders J.B. de C.M. Leonardo on the human body. New York: Dover Publications, 1983; 149.
18. Randolph G.W. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve // In: Surgery of the thyroid and parathyroid glands. G.W. Randolph, ed. Philadelphia: Elsevier, 2003; 300-342.
19. Sato I., Shimada K. Arborization of the inferior laryngeal nerve and internal nerve on the posterior surface of the larynx. Clin Anat 1995; 8: 379.
20. Simpson W.J., McKinney S.E., Carruthers J.S. et al. Papillary and follicular thyroid cancer: Prognostic factors in 1578 patients. Am J Med 1987; 83: 479-488.
21. Sinclair I.S. The risk of recurrent laryngeal nerves in thyroid and parathyroid surgery. J Royal Coll Surg Edinburgh 1994; 39: 253-257.
22. Thompson N.W., Olsen W.R., Hoffman G.L. The continuing development of the technique of thyroidectomy. Surgery 1973; 42: 639-644.
23. Tsang R.W., Brierly J.D., Simpson W.J. et al. The effect of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer.1998; 82: 375-378.
24. Wolfser A. Die Kropfexstirpationen an Hofr. Billroth's Klinik von 1877 bis 1881. Wien Med Wochenschr 1882; 32: 5.

Адрес для корреспонденции:

А.Ф. Романчишен
С-Пб Государственная педиатрическая мед. академия,
E-mail: afromanchishen@mail.ru

Correspondence to:

Romanchishen A.F.,
Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy
E-mail: afromanchishen@mail.ru

ПРОТОННАЯ И АДРОННАЯ ТЕРАПИИ
В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ.

Рыжикова О.А.

Национальный исследовательский
ядерный университет «МИФИ»PROTON AND HADRON THERAPY
FOR CANCER CARE.

Ryzhikova O.A.

National Research Nuclear University "MIPHI"

Лучевая терапия характеризуется значительным облучением не только патологического очага, но и здоровых тканей. Поэтому сейчас в стране большое внимание стало уделяться применению в лечении опухолевых новообразований протонной и адронной терапии.

Протонная терапия обладает высокой точностью и имеет максимальную дозу в конце траектории, не проходя через все тело человека, и подвергает здоровые ткани меньшему облучению. Это преимущество позволяет использовать более высокие дозы воздействия на опухоль с наименьшим риском повреждения здоровых клеток.

В России сегодня существует 3 научных протонных центра (ИТЭФ, ОИЯИ, ПИЯФ). Ведутся работы по созданию ПЛТ на базе линейного протонного ускорителя в ИЯИ РАН (Троицк), в Физико-техническом центре Физического института им. П.Н. Лебедева (Протвино). Совокупность этих центров способна удовлетворить потребность в лечении на 1-2%.

Пучки протонов энергией 70-100 МэВ в отличие от других видов ионизирующего излучения характеризуются незначительным рассеиванием излучения, возможностью точной локализации пробега в тканях и пиком ионизации (пик Брэгга) в заданном конце пробега. Это позволяет формировать дозные поля, полностью соответствующие форме и размерам опухоли, подводить к очагу поражения максимальную дозу облучения при максимальном щажении окружающих здоровых тканей. Указанные особенности создают условия для облучения опухолей различных размеров и многих локализаций.

На сегодняшний день в лечении протонной терапией нуждаются около 60 тыс. пациентов в год. Один центр может охватить до 1 500 человек в год. Однако себестоимость такого центра составляет 100 млн долларов США. Но при дороговизне методики протонная терапия является альтернативой лучевой терапии в тех случаях, когда: проведение лучевой терапии имеет огромный риск; повреждены жизненно важные органы; клетки не воспринимают фотонное излучение.

По данным нескольких научных исследований, применение протонной терапии позволило увеличить коэффициент выживаемости у больных раком простаты до 89%. Пациенты при этом имели значительно меньшие побочные эффекты, чем при применении традиционной схемы лечения. Индекс 10-летней выживаемости для пациентов с новообразованиями в основании головного мозга возрос с 35 до 75%. Индекс 5-летней выживаемости для пациентов с опухолью параназального синуса вырос с 25 до 85%.

Ключевые слова: лучевая терапия, протонная терапия, адронная терапия.

Radiotherapy is characterized not only by significant irradiation of lesion but also by irradiation of normal tissues. Thus in Russia one begins to pay much attention to application of proton and hadron therapy for cancer care.

Proton therapy has a high accuracy and maximal dose in the end of track, not passing through human body and give less radiation to normal tissue. This advantage gives an opportunity to irradiate tumors using higher doses with minimal risk of normal tissue damage.

Today in Russia there are 3 scientific proton centers (Institute of Theoretical and Experimental Physics, Joint Institute for Nuclear Research, Petersburg Nuclear Physics Institute). There is a project for developing of proton radiotherapy based on linear proton accelerator in Institute for Nuclear Research of RAS (Troitsk), in Physicotechnical Center of P.N. Lebedev Physical Institute (Protvino). These centers altogether may meet the needs for treatment up to 1-2%.

70-100 MeV proton beams rather than other types of ionizing radiation are characterized by negligible radiation scattering, ability for accurate localization of tracks in tissues and ionization peak (Bragg peak) in the given end of track. It allows to form dose fields, completely corresponding to shape and size of tumor; to apply maximal radiation dose to the lesion with maximal spare of surrounding normal tissues. These specifics provide irradiation of tumors of different size and localization.

For now 60 000 patients year need proton therapy. One center may reach up to 1 500 patients per year. However the cost of such center is accounted for 100 million USD. Regardless of expensiveness of this method it may be an alternative to radiotherapy in following cases: radiotherapy is associated with high risk; vital organs are damaged; cells do not sensitive to photon radiation.

According to results of several researches, application of proton therapy gave an opportunity to increase survival rates in patients with prostate cancer up to 89%. Moreover the patients had significantly less side-effects comparing with conventional treatment regimen. The 10-year survival rates in patients with basilar tumors increased from 35 to 75%. The 5-year survival rates in patients with tumors of paranasal sinuses increased from 25 to 85%.

Keywords: radiation therapy, proton therapy, hadron therapy.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день лучевая терапия является одним из наиболее распространенных методов в лечении онкологических заболеваний. Больные получают лучевое лечение в виде самостоятельного метода, совместно с химиотерапией, после хирургических операций. Важнейшей составляющей в такого рода лечении составляет планирование облучающих процедур с учетом накопления излучения в различных органах и тканях организма.

Грамотно спланированное лечение воздействует на злокачественные новообразования и оказывает минимальное воздействие на здоровые, так называемые “критические органы”. Современные методики конформного облучения опухоли (метод движущегося окна, пошаговый метод, динамический метод) обеспечивают наиболее щадящий режим для окружающих опухоль тканей.

Тем не менее, лучевая терапия характеризуется значительным облучением не только патологического очага, но и здоровых тканей. Поэтому сейчас в стране большое внимание стало уделяться применению в лечении опухолевых новообразований протонной и адронной терапии.

ПРОТОННАЯ ТЕРАПИЯ

Так как при традиционном лучевом облучении происходит воздействие излучения на все ткани, лежащие на пути пучка, то врач часто вынужден ограничивать дозу облучения для сохранения жизненно важных органов. Лучевое облучение проходит насквозь через все тело, в том числе и здоровые ткани, лежащие позади опухоли.

Протонная терапия обладает высокой точностью и имеет максимальную дозу в конце траектории, не проходя через все тело человека, и подвергает здоровые ткани меньшему облучению. Это преимущество позволяет использовать более высокие дозы воздействия на опухоль с наименьшим риском повреждения здоровых клеток.

Несмотря на сложность метода, протонная терапия имеет лучшее распределение доз, чем лучевая. При этом методе участок опухоли подвергается максимальному влиянию доз, а окружающие ткани – наименьшему влиянию (рис. 1).

Основное преимущество протонной терапии перед лучевой терапией – это свойство протонов достигать максимума энергии в конечной точке пробега, обладать прямолинейной траекторией движения в тканях человеческого организма и практически не отклоняться от первоначального направления. Протонная терапия также может применяться для лечения опухолей, которые плохо поддаются лечению фотонной терапией (рис. 2).

Физический смысл протонной терапии заключается в том, что тяжелые заряженные частицы при ионизации среды практически не рассеиваются и не меняют направление движения. Это связано с особым механизмом передачи энергии ускоренных

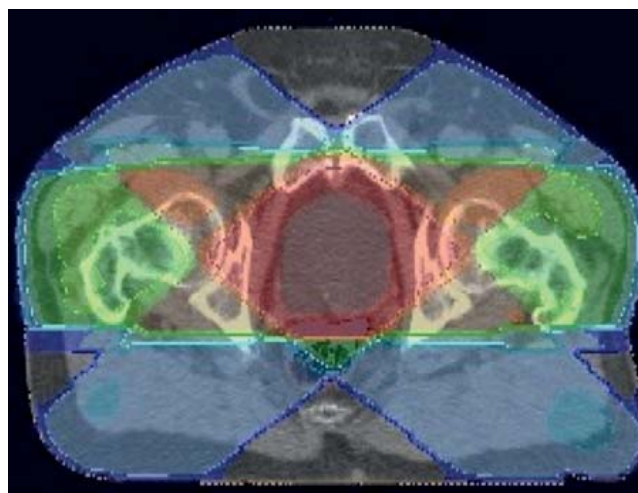


Рис. 1. Пример лучевой терапии.

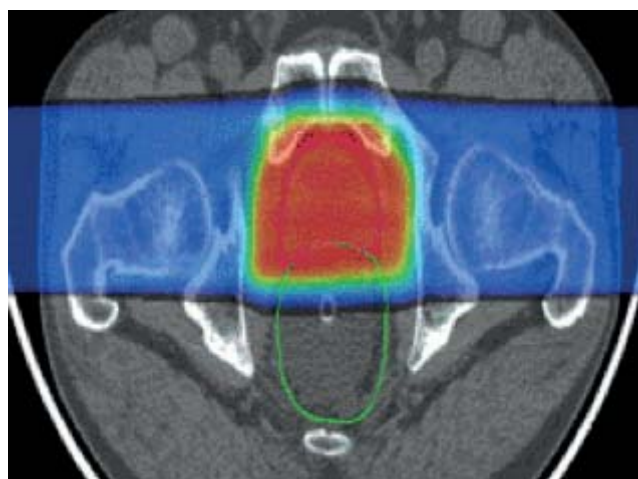


Рис. 2. Пример протонной терапии.

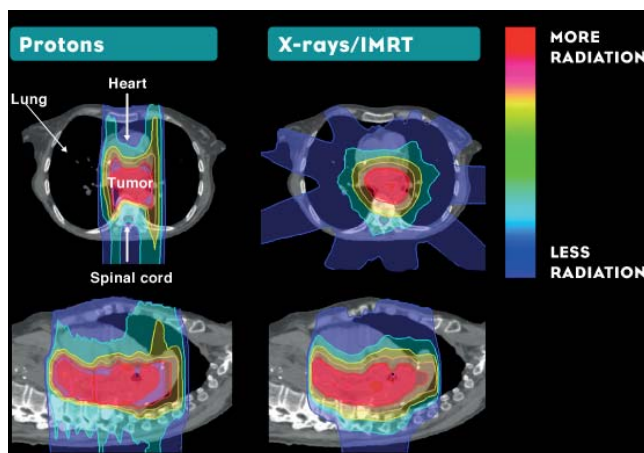


Рис. 3. Сравнение методик лучевой терапии и протонной терапии.

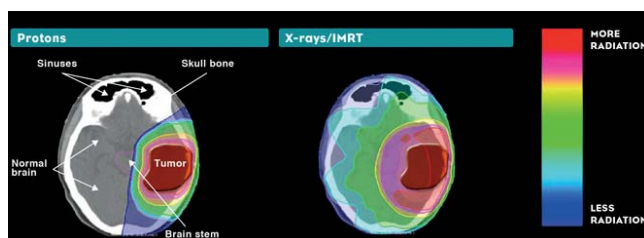


Рис. 4. Сравнение методик лучевой терапии и протонной терапии.

частиц биологическим тканям, так называемым “пиком Брегга”, т. е. максимальным выделением энергии в конце пробега перед остановкой иона в биологической ткани. Положение пика Брегга (глубина расположения в облучаемой ткани) зависит от энергии частиц, что дает возможность, плавно изменяя эту энергию, прецизионно сканировать облучаемую область, получая практически однородное распределение дозы облучения по выбранному объему опухоли с относительно небольшим облучением окружающих здоровых тканей. Изменяя энергию протонов, можно перемещать пик Брегга по глубине, наилучшим образом формируя максимальную дозу в области расположения очага патологии.

На рис. 3 красный цвет отражает максимальную дозу, голубой и синий цвета обозначают меньшую дозу. Как можно видеть, общая зона побочного воздействия при протонном облучении значительно меньше, чем при облучении фотонами.

Преимущества протонной терапии перед лучевой терапией:

- точное определение оптимальной дозы облучения патологического очага;
- увеличение дозы в ограниченном объеме при лечении;
- отсутствие дозы на выходе;
- уменьшение вероятности побочных эффектов.

ИЗ ЧЕГО СОСТОИТ ПРОТОННЫЙ ЦЕНТР?

Центр протонной терапии занимает 3-хэтажное здание и состоит из самого ускорителя протонов, системы транспортировки пучка, системы выбора энергии, системы планирования облучения, системы позиционирования пациента, системы запуска лечения.

В центре протонной терапии обязательно должен присутствовать диагностический комплекс для уточнения локализации новообразования (КТ, МРТ, ПЭТ). Как только уточнена локализация опухоли, все данные поступают в систему планирования, где определяются характеристики пучка, доза и время облучения, и изготавливаются индивидуальные устройства для позиционирования пациента. Затем пациента доставляют в процедурную, где происходит облучение протонным пучком.

Для лечения злокачественных опухолей (как поверхностных, так и глубоколежащих) необходим пучок протонов с энергией от 70 до 280 МэВ и интенсивностью от 1 до 12 нА. Пробег в теле пациента до остановки протонов с энергией 75 МэВ составляет 3 см, а с энергией 230 МэВ – 25 см. Количество сеансов зависит от локализации опухоли и может достигать 20 (рис. 4).

Средний ток пучка протонов определяется временем облучения пациента, поглощенной дозой облучения, необходимой для разрушения клеток опухоли, и способом формирования дозного поля. Время облучения пациента может достигать нескольких минут.

Основные этапы планирования лечения:

1. Уточнение диагноза на КТ, МРТ, ПЭТ.
2. Топометрия.
3. Планирование облучения.
4. Изготовление индивидуальных устройств для коллимации пучка нужной формы, иммобилизирующие устройства (рис. 5).
5. Верификация плана облучения.
6. Процедура облучения пациента.
7. Анализ проведенного лечения.

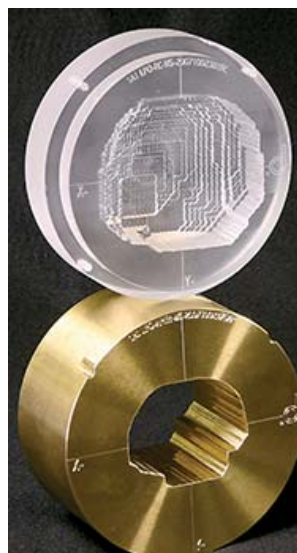


Рис. 5. Коллимирующие устройства.

При всех своих преимуществах перед лучевой терапией протонная терапия гораздо точнее, однако в этом и ее недостаток: подвести пик интенсивности точно к опухоли не всегда представляется возможным, поэтому в область максимального воздействия могут попасть и здоровые ткани. Подобное облучение, в силу этих особенностей, крайне требовательно к точной реализации: обязательно соблюдение определенного уровня погрешности на всех этапах – при диагностике, при расчете и при позиционировании пациента.

АДРОННАЯ ТЕРАПИЯ

В отличие от протонной адронная терапия осуществляется с помощью ионов углерода-12. Пик Брегга для ионов углерода-12 превосходит пик при протонной терапии в несколько раз, при этом существенно выше оказывается относительная биологическая эффективность и в несколько раз уменьшается разброс отклонений от патологического очага.

Преимущества адронной терапии:

- повреждение только патологических очагов с минимальным воздействием окружающих очагов тканей;
- отсутствие рассеяния;
- не нужно учитывать кислородный эффект;
- точный выбор любой глубины;
- эффективность в лечении ряда неоперабельных радиорезистентных опухолей;
- уменьшение побочных эффектов.

По сравнению с радиотерапией, где в лечении применяют 30-40 сеансов, в адронной достаточно 10.

Адронная терапия применима в лечении следующих заболеваний: опухолей головного мозга (саркомы, аденомы гипофиза, менингиомы, шванномы), печени, поджелудочной железы, рака простаты, шейки матки, легкого, пищевода, спинномозговых опухолей, артериовенозных патологий.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ.

1. По данным нескольких научных исследований, применение протонной терапии позволило увеличить коэффициент выживаемости у больных раком простаты до 89%. Пациенты при этом имели значительно меньшие побочные эффекты, чем при применении традиционной схемы лечения.
2. Индекс 10-летней выживаемости для пациентов с новообразованиями в основании головного мозга возрос с 35 до 75%.
3. Индекс 5-летней выживаемости для пациентов с опухолью параназального синуса вырос с 25 до 85%.
4. Около 1 351 пациент с диагнозом увеальная меланома получили дозу 70 CGE и имели 10-летний индекс выживаемости, равный 96%.
5. Из 48 пациентов с неоперабельными внутричерепными опухолями II и III стадии (медиа-на наблюдения составила 18 мес.) при опухолях с поражением паренхимы эффект был достигнут в 43% наблюдений, без поражения паренхимы – в 97% случаев.
6. Около 23 пациентов с диагнозом мультиформная глиобластома получили лечение протонами в дозе 90 CGE. Выживаемость в этой группе оказалась сравнима с результатами при брахитерапии или радиохирургическом лечении.
7. Около 48 пациентов с частично удаленной доброкачественной менингиомой либо с рецидивом заболевания получили лечение с помощью комбинированной протон-фотонной методики в HCL. Средняя доза облучения составляла 59 Гр. Общая выживаемость в течение 5 и 10 лет составила 93 и 77% соответственно. Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость составляла 100 и 88% соответственно. Побочные эффекты были минимальными.
8. 19 пациентов с неоперабельной менингиомой основания черепа получили лечение в дозе 24 Гр за 4 сеанса. При минимальном сроке наблюдения 36 мес. ни у одного пациента нет признаков прогрессии заболевания.
9. 32 пациента с карциномами околоносовых пазух получили лечение по протоколу с использованием увеличенных доз протон-фотонного излучения. Средний период наблюдения был 2,7 года. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 89%. Полученные результаты являются значимым доводом в пользу протонной терапии перед традиционной хирургией и фотонной радиацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В России сегодня существует 3 научных протонных центра (ИТЭФ, ОИЯИ, ПИЯФ). Ведутся работы по созданию ПЛТ на базе линейного протонного ускорителя в ИЯИ РАН (Троицк), в Физико-техническом центре Физического института им. П.Н. Лебедева (Протвино). Совокупность этих центров способна удовлетворить потребность в лечении на 1-2%.

Пучки протонов энергией 70-100 МэВ в отличие от других видов ионизирующего излучения характеризуются незначительным рассеиванием излучения, возможностью точной локализации пробега в тканях и пиком ионизации (пик Брэгга) в заданном конце пробега. Это позволяет формировать дозные поля, полностью соответствующие форме и размерам опухоли, подводить к очагу поражения максимальную дозу облучения при максимальном щажении окружающих здоровых тканей. Указанные особенности создают условия для облучения опухолей различных размеров и многих локализаций.

На сегодняшний день в лечении протонной терапией нуждаются около 60 тыс. пациентов в год. Один центр может охватить до 1 500 человек в год. Однако себестоимость такого центра составляет 100 млн долларов США. Но при дороговизне методики протонная терапия является альтернативой лучевой терапии в тех случаях, когда:

- проведение лучевой терапии имеет огромный риск;
- повреждены жизненно важные органы;
- клетки не воспринимают фотонное излучение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Shinohara E.* An Introduction to Proton Therapy. The Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. Last modified: March 18, 2009.
2. *Bush D.A., Slater J.D., Garberoglio C., Yuh G., Hocko J.M., Slater J.M.* A technique of partial breast irradiation utilizing proton beam radiotherapy: comparison with conformal x-ray therapy. Department of Radiation Medicine, Loma Linda University Medical Center, Loma Linda.
3. *Rossi. C.* Proton Radiation Therapy for patients with prostate cancer. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. Posting date: October 13, 2009.
4. *Феофилов Г.А., Кудрявцев Ю.С.* Адронная терапия опухолевых заболеваний: в мире, в Европе, России и Санкт-Петербурге.
5. *Мицын Г.В., Ольшевский А.Г., Сыресин Е.М.* Протонная терапия сегодня и завтра // ОИЯИ «Дубна». – 2008. – № 32.
6. *Шишов Л.С.* Протонная терапия онкозаболеваний // Наука в России. – 2002. – № 4.
7. Специализированный сайт по протонной терапии <http://www.procure.com/>
8. Специализированный сайт по протонной терапии <http://protontherapy.ru/>
9. Специализированный сайт по протонной терапии <http://www.oncolink.org/treatment/>

Адрес для корреспонденции:

Рыжикова О.А.

E-mail: ryzhikova@intermedservice.ru

Correspondence to:

Ryzhikova O.A.

National Research Nuclear University "MPhI"

E-mail: ryzhikova@intermedservice.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-х 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 указываются 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 приставным 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., Акчури 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: Hyper-tension: 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) представляется в 2-х экземплярах. Фотографии 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 малораспространенные 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 «ОНКОХИРУРГИЯ»

115280, Москва, Восточная ул., д. 10, оф. 16

Тел.: (495) 663-15-66 Факс: (495) 221-11-73

E-mail: 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 Inter-national 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 in 2 copies (photos, pictures, graphs, diagrams) 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 are 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.

Correspondence to:

ООО «ONCOSURGERY INFO»

Journal «ONCOSURGERY»

115280, Moscow, Russia

Vostochnaya Str., 10, office 16

Tel.: +7 (495) 663-15-66

Fax: +7 (495) 221-11-73

E-mail: oncosurgery@mail.ru

General Director – Anatoly S. Boev

Head of the Editorial staff – S.L. Kulish



Уважаемые коллеги!

Российское Партнерство специалистов по опухолям головы и шеи в сентябре 2013 года организует V Конгресс.

Приглашаем Вас принять участие в V Конгрессе «Опухоли головы и шеи», который состоится в городе Ростове-на-Дону.

Конгресс будет посвящен современным подходам в диагностике, хирургическом, комбинированном лечении и реабилитации пациентов с опухолями головы и шеи.

Проводимый уже в пятый раз Конгресс объединяет усилия специалистов в изучении актуальных проблем онкологии и успешно внедряет в практическую медицину различных стран передовые медицинские технологии.

Почетным Президентом Конгресса избран профессор Светицкий Павел Викторович.

Гостеприимная ростовская земля ждет участников Конгресса для обсуждения самого широкого круга вопросов и обмена международным опытом. В рамках культурной программы предусмотрено знакомство с достопримечательностями южной столицы России.

Более подробная информация:

www.headneckonco.ru

www.oncology.ru



2-й цикл Международной Недели Онкологии

Единые образовательные стандарты лечения в онкологии: технологии и инновации

2-6 ноября 2011 года, Черногория, Будва

ОРГАНИЗАТОРЫ:



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:



С 2 по 6 ноября 2011 года в республике Черногория пройдет вторая **Международная Неделя Онкологии (World Oncology Week)** – многоформатное мероприятие, к участию в котором приглашаются известные и заслуженные врачи-онкологи России и Европы.

Международная Неделя Онкологии призвана стать традиционной и авторитетной площадкой для профессионалов в онкологии, которая позволяет обмениваться опытом и вырабатывать единые стандарты лечения на основе последних достижений науки и практики.

Черногория выбрана в качестве страны, принимающей Международную Неделю Онкологии, в целях обеспечения равных прав и возможностей для ведущих специалистов мировой онкологии общаться на нейтральной европейской площадке.

■ Выбранный формат тематических лекций позволяет сделать научную программу академичной и познавательной, содержательной по существу обсуждаемых вопросов.

■ В программу включены лекции приглашенных докладчиков международного уровня, семинары, обсуждения.

■ Образовательный цикл рассчитан на участие ведущих специалистов-онкологов.

■ По завершении каждого цикла слушателям выдаются международные сертификаты.

Более подробную информацию можно посмотреть на сайте [ONCOLOGY.ru](http://oncology.ru): http://oncology.ru/events/2010/11/03/press_release/



2-6 ноября 2011 года, Черногория, Будва

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Биотерапия рака
- Общие принципы лечения злокачественных опухолей (лучевая терапия, химиотерапия)
- Современное состояние вопроса лучевой диагностики злокачественных опухолей
- Предраковые заболевания и начальные формы рака
- Клиническая классификация опухолей
- Клиническое применение моноклональных антител в лечении больных раком
- Морфология опухолей
- Общие принципы реабилитации онкологических больных
- Реабилитация пациентов с опухолями толстой кишки. Реабилитация пациентов с опухолями желудка
- Реабилитация пациентов с опухолями молочной железы. Реабилитация пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата
- Реабилитация пациентов с опухолями легких
- Реабилитация пациентов с опухолями головы и шеи
- Низкоинтенсивное лазерное излучение в онкохирургии
- Фотодинамическая терапия ранних форм опухолей различных локализаций. Гипертермия
- Рак щитовидной железы. Опухоли слюнных желез
- Термоабляция опухолей
- Диагностика и лечение немелкоклеточного рака легкого
- Особенности в лечении мелкоклеточного рака легкого
- Эпидемиология, диагностика рака желудка. Проблемы диагностики и рационального лечения раннего рака желудка
- Лекарственная терапия колоректального рака
- Диагностика и лечение рака печени
- Злокачественные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны
- Особенности лекарственной терапии опухолей желудочно-кишечного тракта
- Скрининг новообразований кожи (паспорт кожи)
- Рак почки
- Эпидемиология и диагностика рака молочной железы

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ

www.headneckonco.ru, www.oncology.ru

Регистрационный взнос для одного участника составляет **245 евро** (при оплате до 18 октября 2011 года или **295 евро** (при оплате после 18 октября 2011 года) и включает в себя:

- участие во всех мероприятиях в соответствии с Программой (церемония открытия, общая лекция, семинары, церемония закрытия);
- кофе-брейки;
- участие в церемонии открытия и церемонии закрытия.

Регистрационный взнос для одного сопровождающего лица составляет 80 евро и включает в себя:

- участие в церемонии открытия и церемонии закрытия;
- скидку 20% на СПА-процедуры в отеле Splendid Conference & Spa Resort 5* при условии заказа и оплаты через Оргкомитет проживания в данном отеле в период проведения мероприятия.



ПАКЕТ УСЛУГ

Участники цикла могут также приобрести полный пакет услуг, включающий:

- проживание в номере superior в Splendid Conference & SPA Resort 5* с 2 по 6 ноября 2011 года;
- завтраки, обеды и ужины (согласно Программе);
- торжественный ужин в последний день обучения (5 ноября);
- базовая экскурсионная программа, дегустация вин Черногории;
- перелет Москва-Тиват-Москва;
- трансфер Аэропорт-Отель-Аэропорт;
- медицинская страховка.

ПО ВСЕМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАТЬСЯ В ОРГКОМИТЕТ ЦИКЛА:

Мососова Марина Николаевна

Тел.: +7 (903) 790-59-62

E-mail: mmosesova@mail.ru