

№1\*

\*Первая российская золедроновая кислота

# РЕЗОРБА

В терапии костных метастазов солидных опухолей, множественной миеломы и гиперкальциемии



## Найти и обезвредить

- Снижает риск возникновения костных событий<sup>1</sup>
- Быстро купирует болевой синдром<sup>2</sup>
- Оказывает прямое противоопухолевое действие<sup>3</sup>



4 мг 1 раз в 3-4 недели

1. «Многоцентровое открытое клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Резорба для лечения костных осложнений при метастатическом раке предстательной железы». ФГУ НИИ Урологии Росмедтехнологий. Москва 2009 г.  
 2. И.Э. Кулиева, Н.С. Бесова «Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами». Журнал «Эффективная фармакотерапия» №4 2012 г.  
 3. Croucher P. The anti-tumore potential of zoledronic acid//Symposium at EBCC, Barselona, 2002 (По материалам симпозиума)/  
 Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Резорба, 2012



ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ  
 115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8  
 Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34  
 E-mail: info@pharm-sintez.ru  
 www.pharm-sintez.ru

РФ-ДС-002724-191211  
Реклама

# HEAD & NECK

RUSSIAN JOURNAL

МАЙ 2013



## ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

8

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ**

25

**НЕМЕЦКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ**

40

**МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ**

47

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЙ ДАКРИОЦИСТИТ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ**

№1\*

\*Первый российский аналог соматостатина

# Октреотид • депо

Длительная терапия акромегалии

Улучшение Качества  
Жизни

*Полный штиль*



## Непрерывный контроль уровня гормонов

- стойкое снижение концентрации ГР на длительное время<sup>1</sup>
- нормализация концентрации ИФР-1 в течение первых 3 мес. от начала лечения<sup>1</sup>
- существенное уменьшение выраженности патологических симптомов акромегалии через 1 мес. после первой инъекции<sup>2</sup>

1. Г.А. Мельниченко, В.С. Пронин, Д.Е. Колода, Е.П. Гитель, И.В. Васильева, А.В. Пронин, Е.В. Чаплыгина «Место аналогов соматостатина в комбинированном лечении синдрома избыточной продукции гормона роста». Учебно-методическое пособие, Москва 2008 г.  
2. Н.Н. Молитвослова «Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении». Журнал «Проблемы эндокринологии» №1 2011 г.

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ  
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8  
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34  
E-mail: info@pharm-sintez.ru



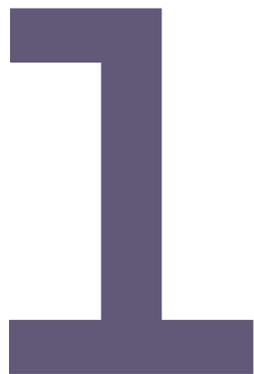
# HEAD & NECK

RUSSIAN JOURNAL

# ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

МАЙ 2013



**Решетов И.В.** – главный редактор, член-корреспондент РАМН, профессор  
*Reshetov I.V. – editor in chief, professor, Russian Academy of Medical Science corresponding member*

**Дробышев А.Ю.** – зам. главного редактора, профессор  
*Drobyshev A.Y. – editor in chief assistant, professor*

**Трахтенберг А.Х.** – научный редактор, профессор  
*Trakhtenberg A.Kh. – professor*

**Решетов Д.Н.** – научный редактор, доктор медицинских наук  
*Reshetov D.N. – scientific editor, professor*

**Научный редактор номера:**  
В.М. Полонский – доктор медицинских наук

**Scientific editor:**  
*V.M. Polonskij, professor*

**Заведующая редакцией:**  
Е.В. Полякова  
**Editorial staff manager:**  
*E.V. Polyakova*

**Литературный редактор:**  
М.А. Баширова  
**Literary editor:**  
*M.A. Bashirova*

**Переводчик:**  
Н.В. Денгына  
**Translation:**  
*N.V. Dengina*

**Арт-директор:**  
М.А. Лындина  
**Art-manager:**  
*M.A. Lyndina*

**Дизайн макета:**  
А.И. Ларин  
**Layout design:**  
*A.I. Larin*

**Художник-дизайнер:**  
Д.В. Гейко  
**Art-designer:**  
*D.V. Geiko*



Общероссийская общественная организация  
**Федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи**

**Учредитель:**

Общероссийская общественная организация  
«Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи»

**Founder:**

*Russian Federation of treatment specialists in Head & Neck pathology*



**Издатель:**

ООО «Бионика Медиа»  
Генеральный директор:  
И.Г. Красивская

**Publisher:**

LLC "Bionika Media"  
General manager:  
I.G. Krasivskaya

**Адрес редакции:**

117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, под. 3

Тел. (факс): (495) 334-43-88

E-mail: [h&n@bionika-media.ru](mailto:h&n@bionika-media.ru)

**Editor office address:**

*Profsojuznaya St., 57, p.3, 117420 Moscow*

*Russian Federation*

*Tel. (fax): (495) 334-43-88*

*E-mail: [h&n@bionika-media.ru](mailto:h&n@bionika-media.ru)*

**Размещение рекламы:**

ООО «Бионика Медиа»

Тел. (495) 786-25-57

Директор по рекламе: Д.П. Корепанова

Департамент по рекламе в медицинской прессе:

О.Н. Крекшина, Н.В. Семенова, И.Л. Кочеткова,

О.В. Вахромеева, А.В. Титова, Н.И. Дивлекеева,

О.И. Федорович, О.В. Колоколова, А.В. Донских

**Advertising:**

*LLC "Bionika Media"*

*Tel. (495) 786-25-57*

*Advertisement manager: D.P. Korepanova*

*Advertising department in medical press –*

*O.N. Krekshina, N.V. Semyonova, I.L. Kochetkova,*

*O.V. Vakhromeeva, A.V. Titova, N.I. Divlekeeva,*

*O.I. Fedorovitch, O.V. Kolokolova, A.V. Donskih*

**Подписка и распространение:**

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68

E-mail: [subscription@bionika-media.ru](mailto:subscription@bionika-media.ru)

**Subscription and distribution:**

*Tel.: (495) 332-02-63; 332-02-68*

*E-mail: [subscription@bionika-media.ru](mailto:subscription@bionika-media.ru)*

**Отпечатано в ООО «Веда социум»**

398055, г. Липецк, ул. Московская, д. 83

**Printed in LLC "Veda socium"**

*Moskovskaya St., 83, 398055 Lipetzk*

*Russian Federation*

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 7,5.

*Format 60x90 1/8 Print cond. P.7,5*

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала допускается только с письменного разрешения издателя ООО «Бионика Медиа»  
*Reprinting and any materials and illustrations reproduction from the journal in printed or electronic form is permitted only from written consent of the publisher "Bionika Media"*

**РЕДКОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА «ГОЛОВА И ШЕЯ»**

Журнал Федерации специалистов по лечению заболеваний головы и шеи

**EDITORIAL BOARD OF "HEAD&NECK" JOURNAL***Journal of the Russian Federation of treatment specialists in Head&Neck pathology***Решетов И.В.** – главный редактор, член-корреспондент РАМН, профессор**Reshetov I.V.** – editor in chief, professor, Russian Academy of Medical Science corresponding member**Дробышев А.Ю.** – зам. главного редактора, профессор**Drobyshev A.Y.** – editor in chief assistant, professor**Трахтенберг А.Х.** – научный редактор, профессор**Trakhtenberg A.Kh.** – scientific editor, professor**Решетов Д.Н.** – научный редактор, доктор медицинских наук**Reshetov D.N.** – scientific editor, professor**РЕДКОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD**Андреев В.Г., профессор / *Andreev V.G., professor*Дайхес Н.А., профессор / *Daihes N.A., professor*Кубанова А.А., академик РАМН, профессор / *Kubanova A.A., RAMS academician, professor*Кропотов М.А., профессор / *Kropotov M.A., professor*Крюков А.И., профессор / *Kryukov A.I., professor*Кулаков А.А., профессор / *Kulakov A.A., professor*Лопатин А.С., профессор / *Lopatin A.S., professor*Мальгинов Н.Н., профессор / *Malginov N.N., professor*Мантурова Н.Е., профессор / *Manturova N.E., professor*Мамонтов А.С., профессор – ответственный секретарь / *Mamontov A.S., professor, executive secretary*Матякин Е.Г., профессор / *Matyakin E.G., professor*Медведев Ю.А., профессор / *Medvedev Y.A., professor*Мельниченко Г.А., академик РАМН, профессор / *Melnichenko G.A., RAMS academician, professor*Миланов Н.О., академик РАМН, профессор / *Milanov N.O., RAMS academician, professor*Неробеев А.И., профессор / *Nerobeev A.I., professor*Поляков А.П., к.м.н., доцент – ответственный секретарь / *Polyakov A.P., assistant professor, executive secretary*Потекаев Н.Н., профессор / *Potekaev N.N., professor*Романчишен А.Ф., профессор / *Romanchishen A.F., professor*Саакян С.В., профессор / *Saakyan S.V., professor*Садовский В.В., профессор / *Sadovskij V.V., professor*Усачев Д.В., профессор / *Usachev D.V., professor*Черкаев В.А., профессор / *Cherekaev V.A., professor*Чойнзонов Е.Л., академик РАМН, профессор / *Choinzonov E.L., RAMS academician, professor*Янов Ю.К., чл.-корр. РАМН, профессор / *Janov Y.K. corresponding member RAMS, professor*Янушевич О.О., профессор / *Yanushevich O.O., professor***РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / EDITORIAL COMMITTEE**Васильев Ю.В., чл.-корр. РАМН, профессор / *Vasil'ev Y.V., corresponding member RAMS, professor*Вельшер Л.З., профессор / *Velsher L.Z., professor*Вербо Е.В., профессор / *Verbo E.V., professor*Гарбузов П.И., д.м.н. / *Garbuzov P.I., professor*Давыдов Д.В., профессор / *Davydov D.V., professor*Крылов В.В., академик РАМН, профессор / *Krylov V.V., RAMS academician, professor*Накатис Я.М., профессор / *Nakatis Y.M., professor*Поляков В.Г., академик РАМН, профессор / *Polyakov V.G., RAMS academician, professor*Потапов А.А., академик РАН, академик РАМН / *Potapov A.A. RAN academician, RAMS academician*Рабинович И.М., профессор / *Rabinovitch I.M., professor*Румянцев П.О., профессор / *Rumyantsev P.O., professor*Трофимов Е.И., д.м.н. / *Trofimov E.I., professor*Хмелевский Е.В., профессор / *Khmelevsky E.V., professor***ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ /****FOREIGN EDITORIAL BOARD MEMBERS***Belotzerkovsky I.**Dobke M., prof.**Fliss D., prof.**Golusinsky W., prof.**Holodny A., prof.**Kim K., prof.**Klozar J., prof.**Lefebvre J.L., prof.**Lisitra L., prof.**Margolin G., prof.**Rapidis A., prof.**Shah J., prof.**Spriano G., prof.**Zabolotny N., prof.***ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА / EXPERT GROUP:**Бойко А.В., профессор / *Boiko A.V., professor*Бяхов М.Ю., профессор / *Byakhov M.Y., professor*Зайцев А.М., к.м.н. / *Zaitzev A.M., assistant professor*Ольшанский В.О., профессор / *Olshanskij V.O., professor*Поляков П.Ю., профессор / *Polyakov P.Y., professor*Кравцов С.А., д.м.н. / *Kravtsov S.A., professor*Кузнецов Н.С. профессор / *Kuznetzov N.S., professor*Новожилова Е.Н., д.м.н. / *Novozhilova E.N., professor*Светицкий П.В., профессор / *Svetitzkij P.V., professor*Сдвижков А.М. профессор / *Sdvizhkov A.M., professor*Субраманиан С., к.м.н. / *Subramanian S., assistant professor*Трофимов Е.И., д.м.н. / *Trofimov E.I., professor*Шевченко С.П., д.м.н. / *Shevchenko S.P., professor***График выхода – 4 номера в год Issuing calendar – 4 issues per year**

## ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

Уважаемые читатели первого номера нового научно-практического журнала «Голова и шея»! Перед вами необычный проект, который является отражением современного системного подхода в медицинской науке. К настоящему времени накоплено достаточно большое количество знаний и технологий, которые приобрели конвергентные качества и являются объединяющими для различных специалистов. Одной из уникальных областей человеческого тела является голова и шея, представленная более двадцатью органами и тканей. Единство анатомии, эмбрио-филогенеза, этиологии и патогенеза воспалительных, опухолевых и других патологий органов головы и шеи – это основание платформы для взаимодействия специалистов по диагностике, лечению, реабилитации и многим другим вопросам.

Нами предпринята попытка старта нового российского проекта, который идет параллельным курсом с международными аналогичными проектами. Выход первого номера совпал с проведением первого Конгресса с международным участием специалистов по заболеваниям органов головы и шеи. В нем принимают участие известные ученые с мировыми именами. Интеграция российской науки в международные исследования является одной из задач нашего проекта.

Тематика первого конгресса выбрана не случайно. Опухоли, поражающие органы головы и шеи, являются блестящей иллюстрацией целесообразности системного подхода к данной патологии. Взаимодействие онкологов, нейрохирургов, оториноларингологов, челюстно-лицевых хирургов, пластических хирургов, эндокринологов, стоматологов, дерматологов и других специалистов определяющим образом влияет на судьбу пациентов.

Пространство журнала готово охватить всю широту проблем, касающихся вопросов патологии органов головы и шеи. От наших с вами совместных усилий – читателей, авторов публикаций, участников конгрессов зависит возможность создания проекта высокого уровня, достойно представляющего российскую науку и практическую медицину. В связи с этим правила публикации отличаются от обычных, а редакционная коллегия представлена широким кругом зарубежных коллег.

Приглашаем к сотрудничеству в проекте!  
До новых встреч,  
Редколлегия журнала

## EDITOR-IN-CHIEF'S ADDRESS TO READERS

*Dear readers of the new scientific and practical journal "Head&Neck" first issue! This exceptional project which reflects systematic approach to the modern medical science is represented for your judgment. Nowadays rather large amount of knowledge and various technologies accumulated within decades assumes different convergent qualities and consolidates the efforts of many treatment specialists. Head and neck region represented by more than 20 organs and tissues appears to be really unique part of human body. The unity of anatomy, embryo-and phylogenesis, etiology and pathogenesis of inflammatory, tumorous and other pathologies of this area comes as a platform for interaction of numerous specialists relating to diagnostics, treatment, rehabilitation and many other fields.*

*We initiate the new Russian project which goes in parallel with analogous international programs. The presentation of the first issue is synchronized with the 1st Russian Congress of specialists in treatment of Head and Neck pathology with international partnership, and many well-known scientists from around the world take participation in it. Integration of Russian science into international trials is one of the main goals of our projection.*

*The subject of the 1st Congress was not randomly chosen. Tumors affecting head and neck organs act like the excellent illustration of systemic approach advisability. Cooperation between oncologists, neurosurgeons, otorhinolaryngologists, maxillofacial and plastic surgeons, endocrinologists, dentists, dermatologists and other specialists works upon patients' being significantly. The journal volume is enough to embrace many problems regarding head and neck pathology.*

*The possibility to create the high level project worthily representing Russian science and practical medicine depends on our collective efforts, and firstly – yours, dear readers, publication authors, and participants of the congress. In this respect the publication rules differ from traditional ones, and editorial board is widely represented by our foreign colleagues.*

*Welcome to cooperate in the project!  
Until we meet again,  
Editorial board*

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

Отдаленные результаты неадекватных операций при раке щитовидной железы – Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Кузнецова Ю.В., Лисовский О.В. 5–7  
*Late results of inadequate surgery in patients with thyroid cancer – Gostimskij A.V., Romanchishen A.F., Kuznetzov Y.V., Lisovskij O.V.*

Таргетная терапия плоскоклеточного рака головы и шеи – Решетов И.В., Бойко А.В., Геворков А.Р., Егоров Г.Н. 8–13  
*Targeted therapy of head and neck squamous cell carcinoma – Reshetov I.V., Boyko A.V., Gevorkov A.R., Yegorov G.N.*

Лучевая терапия рака кожи с направленным подведением радиосенсибилизатора метронидазола – Поляков П.Ю., Олтаржевская Н.Д., Быченков О.А., Коровина М.А. 14–18  
*Radiotherapy of skin carcinoma with directed application of metronidazol as a radiosensitizing agent – Polyakov P.Y., Oltarzhetskaya N.D., Bychenkov O.A., Korovina M.A.*

### ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ / NEW TECHNOLOGIES IMPLEMENTATION

Анализ выявляемости злокачественных новообразований кожи в России – Белова И.А., Флесса Ш. 21–24  
*Analysis of malignant skin tumors detection in Russia – Belova I.A., Fless S.*

Риски образования рецидивов, метастазов, новых первичных видов рака и косметических дефектов при злокачественных новообразованиях кожи и немецкий опыт их предотвращения – Белова И.А. 25–39  
*Risk of local relapse, metastases, new primary tumors, and cosmetic defects in patients with malignant skin tumors. German experience of their prevention – Belova I.A.*

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ / CLINICAL EXPERIENCE

Возможности таргетной терапии генерализованного медуллярного рака щитовидной железы – Решетов И.В., Егоров Г.Н., Васильев В.Н. 40–46  
*Targeted therapy capabilities in the treatment of disseminated medullary thyroid cancer – Reshetov I.V., Egorov G.N., Vasiljev V.N.*

Хронический посттравматический дакриоцистит у пациентов с посттравматическими деформациями средней зоны лица: особенности диагностики – Давыдов Д.В., Манакина А.Ю., Стебунов В.Э. 47–49  
*Chronic post-traumatic dacryocystitis in patients with post-traumatic deformations of the central zone of the face: diagnostic specifics – Davydov D.V., Manakina A.Y., Stebunov V.E.*

### ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ / CHRONICLE OF SCIENTIFIC LIFE

II Международный научно-образовательный форум «Хирургия и онкология 2012», Санкт-Петербург, 8–13 июня 2012 г. – Кузьмин И.В. 50–58  
*II International scientific educational forum "Surgery&Oncology 2012", Saint-Petersburg, June, 8–13 2012 – Kuzmin I.V.*

# ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕАДЕКВАТНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## LATE RESULTS OF INADEQUATE SURGERY IN PATIENTS WITH THYROID CANCER

А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, Ю.В. Кузнецова, О.В. Лисовский

Кафедра общей медицинской практики и кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург  
Контакты: Гостимский Александр Вадимович – u-piter@mail.ru

*A.V. Gostimskij, A.F. Romanchishen, Y.V. Kuznetsov, O.V. Lisovskij*

*General medical practice department, department of hospital surgery with traumatology and military surgery course, Saint-Petersburg state pediatric medical university, Saint-Petersburg, Russia*

*Contacts: Gostimskij Alexander Vadimovich – u-piter@mail.ru*

Неадекватными операциями у больных раком щитовидной железы (РЩЖ) являются вмешательства объемом менее гемитиреоидэктомии. Причинами выполнения неадекватных операций у 125 больных РЩЖ, лечившихся в Санкт-Петербургском центре хирургии и онкологии органов эндокринной системы с 1974 по 2010 гг., были трудности до- и интраоперационной диагностики рака. Рецидивы РЩЖ или продолженный рост опухоли после неадекватных операций обнаружены в 27,6% случаев. Увеличение длительности наблюдения увеличивало вероятность прогрессирования РЩЖ и расширяло объем повторных операций. Больные после неадекватных операций должны быть оперированы повторно, минимальный объем повторной операции – тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией с одной или двух сторон шеи.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, неадекватные операции, повторные операции

*Any surgery less extended than hemithyroidectomy is considered inadequate in case of thyroid cancer. Most frequent reasons for inadequate surgery in 125 thyroid cancer patients of Saint-Petersburg Endocrine surgery and oncology center who received treatment from 1974 to 2010 were difficulties of preoperative and intraoperative diagnostics. Local relapse and tumor progression were detected in 27,6% of cases after inadequate surgeries. The prolongation of the further follow-up period increased the possibility of tumor progression and enlarged the extent of repeated surgical intervention. All patients after inadequate operation should undergo second surgery extended up to thyroidectomy with central unilateral or bilateral lymphadenectomy.*

**Key words:** thyroid cancer, inadequate surgery, repeated operations

Частота рака щитовидной железы (РЩЖ) среди другой онкологической патологии в России увеличилась с 2,5% в 1997 г. до 3,9% в 2007 г. [1]. Наиболее точным методом дооперационной диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ) является тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПАБ). Ее чувствительность при папиллярной и медуллярной карциноме достигает 89,0%, специфичность – 97,7%. При фолликулярном РЩЖ эти показатели ниже, в лучшем случае чувствительность – 86,0%, а специфичность – 62,0% [3]. Трудности диагностики и вероятность дооперационных ошибок возрастают у больных многоузловым зобом, при микрокарциномах и мультицентрическом росте новообразований [6, 7]. Точность интраоперационной экспресс-биопсии составляет 64,0–96,0% и не превышает таковую при ТПАБ [8]. При этом морфологические методы, улучшающие результаты срочного гистологического исследования, малоинформативны при фолликулярном раке и В-клеточных опухолях ЩЖ. В ряде случаев точность макроскопической оценки опытного хирурга превышает возможности срочной биопсии [4].

Трудности до- и интраоперационной диагностики РЩЖ создают предпосылки для выполнения онкологически неадекватных операций объемом менее гемитиреоидэктомии (ГТЭ). При этом дальнейшая тактика ведения пациентов, перенесших такие операции, до конца не определена. Некоторые авторы

рекомендуют оперировать повторно всех больных [2, 9], другие – в случаях доказанного рецидива рака [5]. Частота обнаружения опухолевых клеток в оставшейся ткани ЩЖ составляет 43,1–71,0%, а клинически выявляемый рецидив рака отмечается реже – у 24,5–35,0% больных [2, 5, 9].

### Материал и методы

В Санкт-Петербургском центре хирургии и онкологии органов эндокринной системы с 1974 по 2010 г. оперированы 3496 больных РЩЖ. У 125 (3,6%) пациентов первые операции на ЩЖ были объемом менее ГТЭ по тем или иным причинам. Из них мужчин было 15 (12,0%), женщин – 110 (88,0%), соотношение – 1:7. Средний возраст мужчин составлял 52,3±5,7 года, женщин – 54,6±3,3 года.

В послеоперационном периоде всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи. Сканирование ЩЖ с использованием <sup>123</sup>I было обязательным исследованием перед повторной операцией (ПО). Характер изменений в остатке ЩЖ уточнялся с помощью выполнения ТПАБ под контролем УЗИ. Тиреоидный статус пациентов оценивался определением уровней Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> и тиреотропного гормона в периферической крови. Всем больным выполнялась непрямая ларингоскопия.

Отдаленные результаты прослежены у 98 больных в сроки от 6 месяцев до 28 лет после первого хирургического вмешательства.

## Результаты исследования

У всех больных перед первой операцией предполагались доброкачественные заболевания. Наиболее часто (69 случаев – 55,2%) был установлен диагноз «Полинодозный эутиреоидный зоб». В 15 (12,0%) таких наблюдениях выявлена девиация трахеи и/или компрессия органов шеи и средостения. Узловой эутиреоидный зоб (одиночный узел в ЩЖ) имел место у 44 (35,2%) пациентов. Явления тиреотоксикоза перед операцией выявлены у 9 (7,2%) больных. Причинами развития тиреотоксикоза были диффузный токсический зоб с узлами у 4 (3,2%) пациентов, полинодозный токсический зоб – в 3 (2,4%) случаях, токсическая аденома – у 2 (1,6%) больных. В 2 (1,6%) наблюдениях больные были оперированы по поводу предполагавшихся кист щито-подъязычного протока. У 1 (0,8%) пациента перед первой операцией диагностирован абсцесс мягких тканей шеи.

Объем первых операций был различным. Наиболее часто (40 операций – 32%) выполнены субтотальные резекции ЩЖ с оставлением ткани, как оказалось впоследствии, со стороны опухоли. Резекция обеих долей ЩЖ проведена в 34 (27,2%) наблюдениях, резекция одной доли ЩЖ – у 34 (27,2%) больных. В 4 (3,2%) случаях выполнена ГТЭ с резекцией противоположной доли ЩЖ, в 6 (4,8%) – резекция перешейка. У 3 (2,4%) больных произведены операции, сочетавшиеся с аутотрансплантацией ткани ЩЖ из доли с опухолевым поражением. По одному вмешательству выполнено по поводу внеорганных кисты шеи, остатков ductus thyroglossus, гнойных полостей и паратиреоаденомы.

У всех больных злокачественный рост в ЩЖ был обнаружен только при гистологическом исследовании удаленных препаратов. В большинстве случаев размеры опухолей ЩЖ были небольшими и соответствовали  $T_1$  у 91 (72,8%) пациента (рис. 1). Размеры новообразований до 4 см в пределах ЩЖ ( $T_2$ ) выявлены у 24 (19,2%) больных. В 10 (8,0%) наблюдениях карцинома прорастала капсулу ЩЖ и соответствовала по распространению  $T_3$ . Вростания опухолей в окружающие ткани выявлено не было. Несмотря на то что части больных (11 человек – 8,8%) выполнена центральная лимфаденэктомия, ткань ЩЖ была оставлена. В 5 (4,0%) наблюдениях в удаленных лимфоузлах VI группы обнаружены метастазы (ипсилатеральные или контрлатеральные).

В ходе гистологического исследования наиболее часто выявлялся папиллярный РЩЖ (88 случаев – 70,4%). Фолликулярный рак был обнаружен у 28 (22,4%) больных, медуллярный – у 9 (7,2%).

Отдаленные результаты неадекватных операций прослежены у 98 (78,4%) больных в сроки от 6 месяцев до 30 лет.

После неадекватных операций всем больным предложена ПО. Согласие на выполнение ПО получено у 20 (16,0%) пациентов. Сроки повторных вмешательств колебались от нескольких дней до 6 месяцев после получения результата гистологического исследования. Признаков прогрессирования опухоли на момент проведения ранних ПО не было. Вторая операция заключалась в полном удалении остатков ЩЖ и выполнении лимфаденэктомии с одной или двух сторон. Среди оперированных повторно в 7 (35,0%) случаях обнаружена злокачественная опухоль в остатке ЩЖ.

В группе больных, отказавшихся от выполнения ПО в раннем послеоперационном периоде, отдаленные результаты прослежены в 78 наблюдениях. В ходе наблюдения в 20 (20,4%) случаях выявлены признаки рецидива рака (рис. 2). При этом у 10 пациентов выявлен только продолженный рост рака в остатке

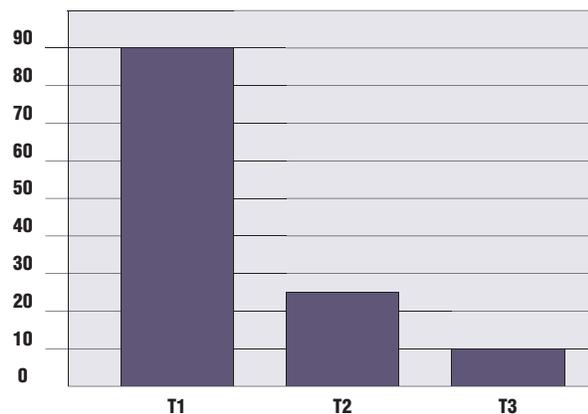


Рис. 1. Размеры опухолей  
Picture 1. Tumor size

ЩЖ, в 8 случаях наряду с продолженным ростом обнаружены регионарные, а еще у 2 больных – отдаленные метастазы. Сроки появления признаков прогрессирования заболевания колебались от 2 до 28 лет, составляя в среднем  $8,8 \pm 0,8$  года. Всем больным рекомендована ПО, одна пациентка пожилого возраста с отдаленными метастазами в печень от операции отказалась. ПО выполнялись в объеме от удаления остатков ЩЖ до тиреоидэктомии (12 операций – 63,2%) в сочетании с центральной лимфаденэктомией. Субтотальная резекция ЩЖ (2 операции – 10,5%) и удаление остатка доли (1 операция) потребовали в последующем проведения третьей ПО.

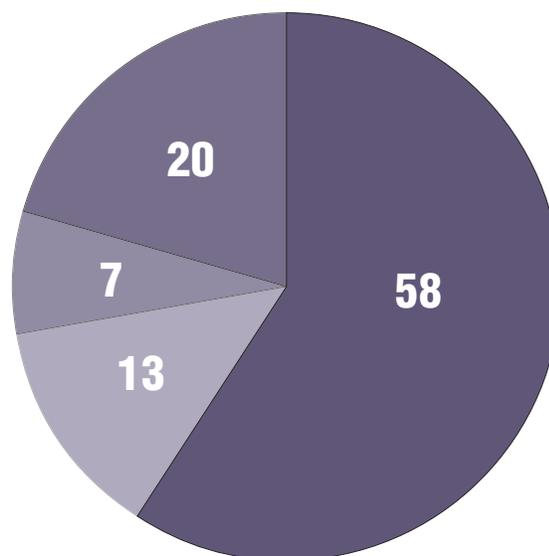


Рис. 2. Отдаленные результаты неадекватных операций при РЩЖ  
Picture 2. Late results of inadequate surgery in patients with thyroid cancer

- Наблюдение, без рецидива  
Observation, relapse free
- Наблюдение, рецидив  
Observation, relapse
- Ранняя операция, рак в остатке  
Early surgery, R1 resection
- Ранняя операция, рака в остатке нет  
Early surgery, R0 resection

У 4 (21,0%) больных хирургическое вмешательство было дополнено боковой шейной лимфаденэктомией (удалены 2–5 групп лимфоузлов). В 4 наблюдениях, в связи с распространением рака на возвратный гортанный нерв, выполнены резекция и реконструкции нервов. Следует отметить, что 17 больных были оперированы нами после предыдущих вмешательств в других клиниках. Повторно 3 раза оперированы 7 пациентов, одна больная перенесла 4 операции. Это обусловлено недостаточным объемом ПО (удаление остатка доли, субтотальная резекция, изолированное удаление метастазов), а также характером опухолевого роста (медуллярный рак, значительное местное распространение опухоли).

Таким образом, признаки прогрессирования рака после неадекватных операций у пациентов с РЩЖ выявлены у 27 больных, что составило 27,6% наблюдений. В группе пациентов, оперированных повторно в ранние сроки при отсутствии клинических признаков рецидива, частота обнаружения РЩЖ при гистологическом исследовании были еще выше – 35,0%.

## Заключение

В послеоперационном периоде у больных РЩЖ, перенесших операции объемом менее ГТЭ, признаки прогрессирования опухоли обнаружены в каждом четвертом наблюдении. При этом частота обнаружения опухоли по результатам ранних ПО была выше: у каждого третьего пациента выявлен РЩЖ при отсутствии клинических признаков заболевания. При исследовании больных в отдаленные сроки (до 28 лет) после неадекватных операций установлено повышение вероятности возникновения

регионарных и отдаленных метастазов и расширение объема ПО. Минимальный объем ПО – тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией с одной или двух сторон шеи.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аксель Е.М. Основные показатели состояния онкологической помощи населению России в 1997–2007 гг. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3(1). С. 8–13.
2. Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Матякин Е.Г., Дудицкая Т.К. Онкология: Учебник для ВУЗов. СПб.: ГЭОТАР – Медиа. 2009. 320 с.
3. Кондратьева Т.Т. Фолликулярная неоплазия: возможности цитологического исследования / Онкохирургия: IV Международный конгресс «Опухоли головы и шеи». Байкал. 2011. С. 17–18.
4. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. СПб., 2009. 877 с.
5. Чиссов В.И., Ольшинский В.О., Трофимова Е.Ю. и др. Показания к повторным операциям при раке щитовидной железы // Российский онкологический журнал. 1998. № 1. С. 27–30.
6. Шулуток А.М., Семиков В.И., Грязнов С.Е. и др. Микрокарцинома щитовидной железы. Варианты роста, клиническое течение и прогноз / Материалы XVI Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии». Саранск. 2007. С. 279–281.
7. Chao T.C., Jeng L.B., Lin J.D., Chen M.F. Reoperative thyroid surgery. World J Surg 1997;21(6):644–47.
8. Nielsen T.R., Andreassen U.K., Brown C.L. et al. Microsurgical technique in thyroid surgery – a 10-year experience. J Laringol Otol 1998;112:6:556–60.
9. Xu W., Tang P., Li Z. Value of reoperation after local resection of thyroid cancer. Chinese J Oncol 2002;2:240–45.

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

### TARGETED THERAPY OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

И.В. Решетов, А.В. Бойко, А.Р. Геворков, Г.Н. Егоров

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва  
Контакты: Решетов Игорь Владимирович – reshetoviv@mail.ru

*I.V. Reshetov, A.V. Boyko, A.R. Gevorkov, G.N. Yegorov*

*Moscow P.A. Herten Cancer Institute, Moscow, Russia*

*Contacts: Reshetov Igor Vladimirovich – reshetoviv@mail.ru*

Рассматриваются современные возможности применения таргетной терапии при плоскоклеточном раке головы и шеи (ПКРГШ). Обсуждаются данные об эффективном использовании при ПКРГШ препарата цетуксимаб (эрбитукс), представляющего собой химерные моноклональные антитела против рецепторов эпидермального фактора роста. Успешный опыт применения цетуксимаба при ПКРГШ иллюстрируется клиническим примером, в котором этот препарат назначался больному раком корня языка IV стадии в составе неoadъювантной химиолучевой терапии, предшествовавшей хирургическому лечению. Вторым вариантом применения цетуксимаба в лечении ПКРГШ является его назначение в виде монотерапии при рецидивирующем и метастатическом раке.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак головы и шеи, таргетная терапия, цетуксимаб, эрбитукс

*Current options of targeted therapy of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) are reviewed in this article. The data concerning effectiveness of cetuximab (Erbix), monoclonal antibody against epidermal growth factor receptors, are discussed in the context of head and neck SCC treatment. Successful experience of its use is illustrated by the clinical case when cetuximab was administered to a patient with basis of tongue tumor, Stage IV, as a component of neoadjuvant chemoradiotherapy prior to surgery. The other option of cetuximab use in the treatment of HNSCC presumes its administration as monotherapy in case of relapsed and metastatic cancer.*

**Key words:** *squamous cell carcinoma of head and neck, targeted therapy, cetuximab, Erbitux*

Злокачественные новообразования (ЗНО) головы и шеи (ГШ) являются достаточно распространенными в структуре злокачественных опухолей. В структуре смертности населения России от ЗНО наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,7%), желудка (12,2%), ободочной (7,4%) и прямой кишки (5,8%). ЗНОГШ также играют значительную роль. Опухоли губы, полости рта и глотки были причиной смерти 4,6% мужчин и более 2% женщин. На долю ЗНО гортани приходится более 2,6% всех опухолей у мужчин. А среди мужчин трудоспособного возраста (30–59 лет) данный показатель достигает 3,6% [19].

Абсолютное число больных с впервые установленным диагнозом ЗНОГШ в 2009 г. составило 22 698 человек, в том числе рак губы – 3435 больных, рак языка – 2497, рак слюнных желез – 1147, рак полости рта неуточненной локализации – 3565, рак ротоглотки – 2063, рак носоглотки – 632, рак гортаноглотки – 1876, рак полости носа, среднего уха и придаточных пазух – 911, рак гортани – ?.

В 2009 г. от ЗНОГШ умерли более 13 400 больных, в том числе от рака губы, полости рта и глотки – 8778, от рака гортани – 4622.

Большое количество больных (по данным на начало 2010 г. – более 30 000), а также тяжесть течения и высокая смертность позволяют классифицировать ЗНОГШ как социально-значимые [19]. В целом ЗНОГШ характеризуются частой выявляемостью на поздних стадиях и неблагоприятным прогнозом.

В настоящее время лечение такой категории больных осуществляется несколькими методами: хирургическим (преобла-

дает – 58,5%), лучевым и химиотерапевтическим. Однако при поздних стадиях развития ЗНОГШ проведение хирургического лечения невозможно или сопряжено с большим риском. Около 20 лет не существовало инновационных подходов к терапии данной группы заболеваний, а стандартные методы лечения не приносили желаемого результата или их применение было невозможно.

Разработки в области биотерапии опухолей различных локализаций привели к появлению таргетных препаратов, взаимодействующих с мембранными рецепторами эпидермального фактора роста (EGFR). Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПКРГШ) характеризуется наиболее выраженной экспрессией EGFR. В соответствии с результатами клинических исследований, применение цетуксимаба – химерных моноклональных антител против EGFR эффективно как в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) или стандартными химиотерапевтическими схемами, так и в монотерапии.

Цетуксимаб является лекарственным средством, позволяющим провести таргетную терапию ПКРГШ [26]. Пациентам, находящимся на поздних стадиях заболевания (III–IV стадии у вновь выявляемых больных – более 52%), с неоперабельной опухолью, препарат дает возможность провести операцию и значительно продлить жизнь, сохраняя ее качество.

Опыт применения препарата за рубежом составляет около 10 лет, в РФ – более 3 лет.

При местно-распространенном ПКРГШ эффективность и безопасность цетуксимаба в сочетании с ЛТ были продемонс-

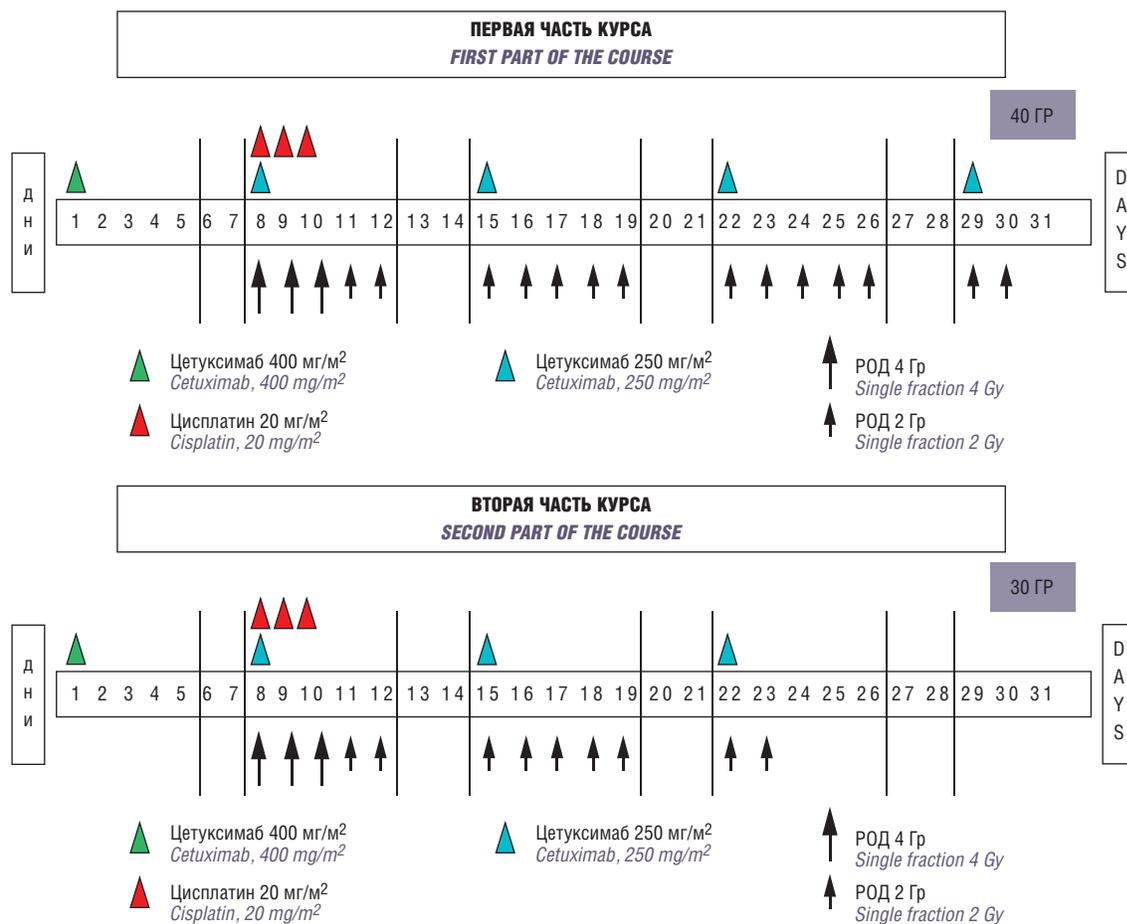


Рис. 1. Схема 1-го и 2-го курсов химиолучевой терапии до радикальной дозы лучевой терапии  
Picture 1. Scheme of the first and the second parts of radical chemoradiotherapy course

трированы в III фазе клинических исследований, предшествовавших регистрации данного показания к применению: медиана общей выживаемости (ОВ) составила 49 месяцев у пациентов, получавших комбинированную терапию с цетуксимабом, и 29,3 месяца – при ЛТ (отношение шансов [ОШ] = 0,74;  $p=0,03$ ). Применение цетуксимаба в сочетании с ЛТ значительно увеличивало выживаемость без прогрессии (ВБП) [15]. Эффективность препарата в лечении местно-распространенного ПКРГШ была подтверждена и в последующих исследованиях [16, 17]. Так было доказано, что добавление цетуксимаба к ЛТ увеличивает медиану ОВ на 67% и снижает риск прогрессии заболевания в 2 раза (ОШ=0,49). Результаты анализа 5-летней выживаемости, выросшей с 36,4% у пациентов, получавших лишь ЛТ до 45,6% у больных, лечившихся по схеме цетуксимаб + ЛТ, также подтверждают значительный вклад цетуксимаба в увеличение долгосрочной выживаемости – почти в 2 раза у данной категории онкологических больных [16].

Эффективность и безопасность цетуксимаба в первой линии лечения рецидивирующего или метастатического ПКРГШ была доказана в рамках клинического исследования III фазы EXTREME [4]. В соответствии с результатами данного исследования, комбинация цетуксимаба и химиотерапевтического режима, основанного на препаратах платины, увеличивала медиану ОВ с 7,4 до 10,1 месяца, ВБП – с 3,3 до 5,6 месяца (ОШ=0,54) и уровень ответа с 20 до 36% по сравнению с одной химиотерапией. Кроме того, добавление цетуксимаба к стандартной химиотерапии позволило снизить смертность у

данной категории пациентов на 20%, при этом риск прогрессии заболевания уменьшился на 46%.

В соответствии с данными, полученными J.A. Vopner и соавт., около половины больных, получавших комбинацию цетуксимаба и ЛТ, были живы через 5 лет после окончания лечения против лишь трети пациентов, получавших только ЛТ (45,6 и 36,4% соответственно;  $p=0,018$ ) [32].

Таким образом, было доказано, что добавление препарата цетуксимаба к ЛТ позволяет значительно увеличить медиану ОВ у больных с распространенным ПКРГШ.

В соответствии с Оксфордской классификацией, принятой для обозначения доказательности клинической базы лекарственных препаратов, наличие мета-анализов и многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, соответствует максимальному уровню (A). В этой связи эффективность цетуксимаба (эрбитукс) имеет наивысшую степень доказательности – A.

Противопоказаниями к применению цетуксимаба являются:

- выраженная (3-й или 4-й степени) гиперчувствительность к препарату;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью: при нарушениях функций печени и/или почек (данных по применению Эрбитукса® при показателях билирубина превышающих верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 1,5 раза, трансаминаз более чем в 5 раз и сывороточного

креатинина более чем в 1,5 превышающих ВГН в настоящее время нет), угнетении костно-мозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилом возрасте. Рекомендован контроль электролитов сыворотки крови с коррекцией электролитных нарушений до начала терапии эрбитуксом и периодически в процессе лечения из-за возможного развития обратимой гипокальциемии (вследствие диареи), гипомагниемии и гипокалиемии.

Основными побочными эффектами эрбитукса являются кожные реакции, отмечаемые у 80% пациентов, гипомагниемия (10%) и инфузионные реакции (умеренные – более чем в 10% случаев, выраженные – примерно в 1%).

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении эрбитукса, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $> 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $> 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), крайне редко ( $< 1/10000$ ). К их числу относятся:

- со стороны нервной системы: часто – головная боль;
- со стороны органов зрения: часто – конъюнктивиты, нечасто – блефариты, кератиты;
- со стороны дыхательной системы: нечасто – легочная эмболия;
- со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, тошнота, рвота;
- со стороны кожи и подкожных структур: очень часто – кожные реакции (акнеподобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, нарушение ногтей, например паронихия). В 15% случаев кожные реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после прерывания лечения, при соблюдении рекомендаций по корректировке дозового режима. Нарушения целостности кожного покрова в отдельных случаях могут привести к развитию суперинфекций кожи и подкожной жировой клетчатки, включая такие опасные осложнения, как стафилококковый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), или к сепсису;
- со стороны метаболизма и питания: очень часто – гипомагниемия, часто – гипокальциемия, анорексия со снижением веса;
- со стороны сосудистой системы: нечасто – тромбоз глубоких вен;
- общие нарушения: очень часто – легкие или средней тяжести инфузионные реакции (лихорадка, озноб, головокружение, одышка), мукозиты, которые могут привести к носовому кровотечению; часто – выраженные инфузионные реакции (обычно в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий, некоторые из них могут иметь анафилактическую природу и включать бронхоспазм, крапивницу, снижение или повышение артериального давления, потерю сознания или шок, в редких случаях отмечаются стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца);
- со стороны гепато-билиарной системы: очень часто – повышение уровней АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

В рамках рандомизированных клинических исследований было доказано, что применение цетуксимаба обеспечивает преимущества, связанные с качеством жизни больных, проходящих лечение по поводу метастатического колоректального рака (как в монотерапии, так и в комбинации с другими схемами в первой,



Рис. 2. Схема операционного доступа, на шее обозначены границы удаления тканей шеи с включением старого послеоперационного рубца, на передней грудной стенке схема кожной площадки на основе большой грудной мышцы для реконструкции тканей шеи  
*Picture 2. Operative approach scheme; borders of removing tissues with inclusion of the old scar are delineated on the neck. Skin flap on the base of major pectoral muscle for neck tissues reconstruction is outlined on thoracic wall*

второй и последующих линиях лечения). Такие результаты были получены при использовании стандартного опросника QLQ-C30 в рамках исследований [29–31].

Фармакоэкономические исследования цетуксимаба с учетом структуры затрат на территории РФ находятся на стадии планирования. Препарат входит в клинические рекомендации и стандарты лечения больных РГШ за рубежом (NCCN, ASCO, ESMO, NICE) [20–22, 32].

В настоящее время наибольшее распространение получили два варианта лечения препаратом цетуксимаб:

- в схеме неоадьювантной терапии для лечения орорфарингеального рака совместно с препаратами платины и фторурацила (рис. 1);
- как вариант самостоятельной монотерапии рецидивного и метастатического ПКРГШ.

Неоадьювантная терапия гармонизирована с хорошо зарекомендовавшей себя методикой химиолучевого лечения. Целью включения дополнительного препарата является попытка улучшения показателей полной регрессии первичной опухоли. Это, в свою очередь, может повлиять на характер и объем операции на первичном очаге и лимфатической системе шеи.

Ниже представлен пример неоадьювантной химиолучевой терапии с последующей операцией.

Больной И., 54 года. Клинический диагноз: Рак корня языка IV ст. T3N2M0. Комбинированное лечение в 2011 г. (химиолучевая терапия в СОД 44Гр и хирургическое лечение в объеме резекции ротоглотки справа с расширенной лимфаденэктомией на шее справа (типа Крайля) с пластикой кожно-мышечным лоскутом). Прогрессирование заболевания в 2012 г. (метастазы в лимфоузлы шеи слева, легкие и кости). Состояние после вертебропластики (09.08.12 г.).

Морфологическое исследование: Высокодифференцированный плоскоклеточный рак. В отечной слизистой оболочке и мышце удаленной части языка имеются микроочаги дистрофичных комплексов ПКР с очагами некроза, гигантскими многоядерными клетками по периферии, лечебный патоморфоз рака 3-й степени. В краях резекции, взятых с удаленного фрагмента тканей, а также присланных отдельно опухолевого роста нет. В 4 из 42 исследованных лимфоузлов, а также описанном макроскопически

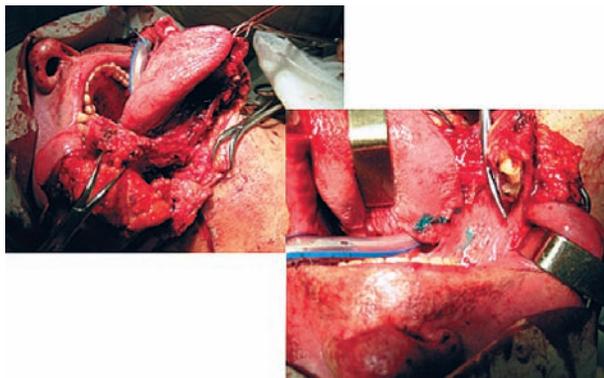


Рис. 3. Трасмандибулярный доступ к ротоглотке справа. По боковой поверхности языка определяется остаточная опухоль, локализующаяся в области корня языка размерами 1×1,5 см  
*Picture 3. Transmandibular approach to the right part of oropharynx. Residual tumor localizing on the basis of the tongue remains visible along the lateral tongue surface, its size is about 1x1,5 cm*

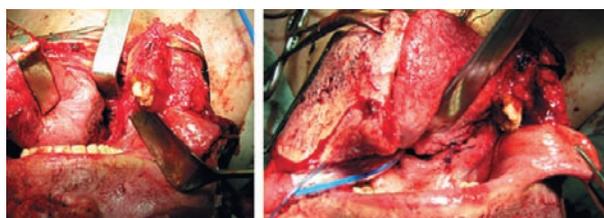


Рис. 4. Выполнена органосохраняющая резекция корня языка справа  
*Picture 4. Organ sparing resection of tongue basis has been performed*



Рис. 5. Внешний вид раны шеи после выполненной расширенной лимфаденэктомией с резекцией мягких тканей шеи, вид удаленного препарата  
*Picture 5. Operation field after extended lymphadenectomy with soft tissues of neck performed; removed specimen is exposed*

опухолевом конгломерате имеются метастазы ПКР с очагами некроза и лечебным патоморфозом 1–2-й степени, полным и почти полным замещением лимфоидной ткани опухолевой, выраженным инфильтративным ростом в подлежащую мышцу, опухолевой эмболией сосудистых щелей без врастания в кожу. В слюнной железе – очаги фиброзирования.

Сопутствующий диагноз: Ишемическая болезнь сердца: стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, ГТКА, ЧТКА, ПИКС 2008 г. Стентирование ОВ 2008 г., рестентирование в 2010 г. Параксизмальная форма фибрилляции предсердий. Имплантация электрокардиостимулятора 08.2010 г. Острый инфаркт миокарда 29.05.2011 г. Сердечная недостаточность. Хроническая обструктивная болезнь легких в стадии ремиссии. Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. Язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии. Хронический эзофагит на фоне аксиальной грыжи 2-й степени. Хронический панкреатит, хронический некаль-



Рис. 6. Внешний вид после завершения операции – органосохраняющей резекции корня языка, расширенной лимфаденэктомии с резекцией тканей шеи справа с реконструкцией кожномышечным лоскутом из фрагмента большой грудной мышцы  
*Picture 6. The patient's appearance after the operation – organ sparing resection of the tongue basis, extended lymphadenectomy with neck tissues resection and further reconstruction by musculocutaneous flap on the base of major pectoral muscle*

кулезный холецистит в стадии ремиссии. Хронический вирусный гепатит С.

Из анамнеза известно, что в 2008 г. впервые обратил внимание на боль в горле при глотании. К врачам не обращался. В августе 2010 г. заметил увеличение лимфатических узлов на шее справа. Оперирован в отделении челюстно-лицевой хирургии ГКБ МВД по поводу аденофлегмоны шеи справа, затем на эту область была проведена физиотерапия. В ноябре 2010 г. вновь отметил появление образования на шее справа, ее отечность. Выполнена повторная операция (заподозрен настоящий диагноз), проведено морфологическое исследование, подтвержден диагноз ПКЧ. Для дообследования и лечения обратился в МНИОИ. Учитывая степень распространенности процесса, с 22.02.2011 по 18.03.2011 г. проведена химиолучевая терапия: эрбитукс в суммарной дозе 2300 мг внутривенно, цисплатин 30 мг+4 Гр 3 дня подряд, затем ЛТ по 2 Гр 1 раз в день до СОД 32 Гр. С 14.04.2011 по 22.04.2011 г. проведена химиолучевая терапия: эрбитукс в суммарной дозе 1300 мг, цисплатин 30 мг/сут (всего 90 мг) и дистанционная ЛТ по схеме динамического фракционирования на область первичного очага и регионарные зоны до СОД 12 Гр (суммарно 44 Гр). Тактика лечения обсуждена на консилиуме. Учитывая характер и изначальную распространенность опухоли, проведенное ранее лечение с выраженным положительным эффектом, соматическое состояние пациента, рекомендовано оперативное вмешательство с интраоперационной фотодинамической терапией. 19.05.2011 г. выполнена операция – органосохраняющая резекция ротоглотки справа, расширенная лимфаденэктомия на шее с удалением мягких тканей справа (типа Крайля) с пластикой кожно-мышечным лоскутом, трахеостомия (рис. 2–5). При контрольном обследовании в отделение микрохирургии общее состояние относительно удовлетворительное. При осмотре: конфигурация шеи и лица изменены за счет проведенного ранее хирургического лечения, правая половина шеи представлена перемещенным ранее кожно-мышечным лоскутом из волокон большой грудной мышцы (рис. 6). На фоне рубцовых изменений очаговой



Рис. 7. Внешний вид пациента И. через год после химиолучевой и биотерапии рака корня языка с органосохраняющей резекции корня языка с расширенной лимфаденэктомией на шее и реконструкцией кожномышечным лоскутом. Функция органов головы и шеи полностью сохранена

Picture 7. The appearance of the patient with basis of tongue SCC cancer at one year after chemoradiotherapy and biotherapy followed by organ sparing resection of the tongue basis, extended lymphadenectomy, neck tissues resection and further reconstruction by musculocutaneous flap

патологии не выявлено. На передненижней поверхности шеи определяется старый послеоперационный рубец от трахеостомы. При осмотре полости рта: тризм 1-й степени. Корень языка справа удален. Язык подвижен, девиации нет. На фоне послеоперационных изменений опухолевой патологии не выявлено.

Внешний вид больного через год после операции представлен на рис. 7.

Вторым вариантом применения цетукимаба (эрбитукс) в лечении ЗНОГШ является его назначение в виде монотерапии при рецидивирующем и метастатическом раке. Как правило, пациенты с рецидивными формами ПКРГШ имеют в анамнезе полную дозу ЛТ и получали препараты платины в суммарной дозе более 600 мг. Возможности эффективной химиотерапии ограничены малым выбором эффективных препаратов, к числу которых относятся гемцитабин и таксаны. Дефицит массы тела, общее истощенное состояние пациентов ставят под сомнение переносимость высокотоксичных схем лечения при их сомнительной эффективности. В этой связи применение менее токсичного и более эффективного таргетного препарата выглядит более предпочтительно. Эрбитукс в подобной ситуации назначается по 600 мг еженедельно. Определенной проблемой является продолжительность применения лекарства, так как при зарегистрированном эффекте целесообразно продолжение лечения максимально долго. В таком подходе очевидные сложности связаны с высокой стоимостью терапии эрбитуксом, что послужило предпосылкой для попыток редукции дозы препарата. Идея заключается в его комбинации с местным циторедуктивным воздействием на рецидивную опухоль путем радиочастотной абляции, когда эрбитукс вводится в половинной дозе для воздействия на оставшиеся клетки опухоли.

Таким образом, таргетная терапия ПКРГШ с использованием цетуксимаба (эрбитукс) открывает новые возможности помощи сложной категории пациентов. При этом таргетная терапия может применяться в неоадьювантном режиме самостоятельно и в комбинации с ЛТ, а также в адьювантном и лечебном режимах. Важно подчеркнуть, что токсичность препаратов таргетной терапии значительно ниже, чем химиопрепаратов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Cutsem E., Köhne C.H., Hittre E. et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408–17.
2. Lang I., Kohne C.H., Folprecht G. et al. Cetuximab plus FOLFIRI in 1st-line treatment of metastatic colorectal cancer: Quality of life (QoL) analysis of patients (pts) with KRAS wild-type (wt) tumours in the CRYSTAL trial. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7(2):345.
3. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W.O. et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *LancetOncol* 2010;11(1):38–47.
4. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116–27.
5. Garcia-Foncillas J., Diaz-Rubio E. Progress in metastatic colorectal cancer: growing role of cetuximab to optimize clinical outcome. *ClinTranslOncol* 2010;12(8):533–42.
6. Liu L., Cao Y., Tan A., Liao C., Gao F. Cetuximab-based therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Cancer ChemotherPharmacol* 2010;65(5):849–61.
7. Frampton J.E. Spotlight on cetuximab in squamous cell carcinoma of the head and neck. *BioDrugs* 2011;25(2):129–33.
8. Blick S.K., Scott L.J. Cetuximab: a review of its use in squamous cell carcinoma of the head and neck and metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2007;67(17):2585–607.
9. Meads C., Round J., Tubeuf S. et al. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess* 2010;14(Suppl 1):1–8.
10. Van Cutsem E., Köhne C.H., Lang I. et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J ClinOncol* 2011;29(15):2011–9.
11. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatinwith and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J ClinOncol* 2009;27:663–71.
12. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al. Cetuximabmonotherapy and cetuximabplusirinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45.
13. Raoul J.L., Van Laethem J.L., Peeters M. et al. Cetuximab in combination with irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) in the initial treatment of metastatic colorectal cancer: a multicentre two-part phase I/II study. *BMC Cancer* 2009;9:112.
14. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinomaof the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567–78.
15. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Prolongation of survival with the addition of cetuximab to radiation in patients with locoregionally advanced head and neck cancer (SCCHN): five-year results from a randomized trial. *Proceedings of the 50th Annual ASTRO meeting, I.J. Radiation. OncolBiolPhys* 2008;72(1)Suppl:abstr. LB3.
16. De Vita F., Oditura M., Martinelli E. et al. A multicenter phase II study of induction chemotherapy with FOLFOX-4 and cetuximab followed by radiation and cetuximab in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2011;104(3):427–32.
17. Bagust A., Greenhalgh J., Boland A. et al. Cetuximab for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2010;28(6):439–48.
18. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2010.

19. Van Cutsem E., Nordlinger B., Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):93–7.
20. Van Cutsem E., Oliveira J. ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):61–3.
21. Cripps C., Winqvist E., Devries M.C., Stys-Norman D., Gilbert R. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. *CurrOncol* 2010;17(3):37–48.
22. De Roock W., Piessevaux H., De Schutter J. et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508–15.
23. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. Sr. et al. Phase II Trial of Cetuximab in Patients With Refractory Colorectal Cancer That Expresses the Epidermal Growth Factor Receptor. *J ClinOncol* 2004;22(7):1201–8.
24. Folprecht G., Grothey A., Alberts S., Raab H.R., Köhne C.H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16(8):1311–9.
25. Waldmann T.A. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Med* 2003;9:269–77.
26. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for metastatic colorectal cancer. NHS Dec 2010.
27. NICE. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Technology Appraisal 176. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
28. Lang I., Köhne C.H., Folprecht G. et al. Impact on quality of life of cetuximab plus FOLFIRI in the 1st-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the CRYSTAL trial. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7(2):abstr. P.6078.
29. Au H.J., Karapetis C.S., O'Callaghan C.J. et al. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:1822–28.
30. Sobrero A.F., Maurel J., Fehrenbacher L. et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J ClinOncol* 2008;26:2311–9.
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 1.2011. NCCN.org
32. Bonner J.A. et al. *J Clin Oncol* 2004;22(14S):abstr.5504.

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА КОЖИ С НАПРАВЛЕННЫМ ПОДВЕДЕНИЕМ РАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРА МЕТРОНИДАЗОЛА

### RADIOTHERAPY OF SKIN CARCINOMA WITH DIRECTED APPLICATION OF METRONIDAZOL AS A RADIOSENSITIZING AGENT

П.Ю. Поляков<sup>1</sup>, Н.Д. Олтаржевская<sup>2</sup>, О.А. Быченков<sup>1</sup>, М.А.Коровина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского МЗ МО, Москва

<sup>2</sup> НПО «Текстиль-прогресс» Инженерной Академии, Москва

*P.Y.Polyakov<sup>1</sup>, N.D.Oltarzhevskaya<sup>2</sup>, O.A.Bychenkov<sup>1</sup>, M.A.Korovina<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Moscow regional scientific clinical institute, Moscow*

<sup>2</sup> *Science and production association "Textile-progress" of Engineering Academy, Moscow*

В целях повышения эффективности лучевой терапии (ЛТ) злокачественных новообразований кожи было использовано аппликационное подведение метронидазола, радиосенсибилизирующее действие которого основано на преодолении радиорезистентности фракции гипоксических клеток опухоли. Применялись методики дистанционной гамма-терапии, близкофокусной рентгенотерапии и сочетанной ЛТ с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы в СОД, изоэффективных 72–73 Гр. В исследование были включены 465 больных базальноклеточным (БКРК) и плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) T2–3N0M0 в возрасте от 37 до 83 лет. Морфологически БКРК выявлен у 361 (77,6%), ПКРК – у 104 (22,4%) пациентов. У 75,9% больных БКРК первичная опухоль соответствовала T2, у 24,1% – T3. ПКРК во всех случаях расценивался как T3. На голове и шее БКРК локализовался у 91,7% больных, ПКРК – у 81,3%. В целом при ЛТ рака кожи T2–3 при использовании метронидазола результаты лечения оказались достоверно выше по сравнению с контрольной группой: соответственно  $90,1 \pm 1,9$  и  $75,5 \pm 3,1$  % ( $p < 0,005$ ). При лечении опухолей размером менее 4 см метронидазол не оказывал радиосенсибилизирующего эффекта. Частота рецидивов после ЛТ БКРК и ПКРК с применением метронидазола была на 5–11% меньше по сравнению с ЛТ без радиомодификаторов, но достоверного различия по этому критерию при 3-летнем наблюдении не выявлено.

**Ключевые слова:** рак кожи, лучевая терапия, радиомодификаторы, радиосенсибилизация, метронидазол

*Directed application of metronidazole has been used with the aim to increase the efficacy of skin malignancies radiotherapy. Its radiosensitizing effect is based on getting over the radioresistance of hypoxic tumor cells. Various technologies of distant gamma-therapy, short-distance roentgen therapy and combined radiotherapy with the usage of non-traditional dose fractionation regimens were applied allowing bringing the dose of about 72–73 Gy to a tumor. Four hundred and sixty five patients with basal cell carcinoma of skin (BCCS) and squamous cell carcinoma of skin (SCCS), T2–3N0M0, were included into the trial, aged from 37 to 83 years old. Morphological verification of BCCS had been previously achieved in 361 patients (77,6%), SCCS was verified in remaining 104 cases (22,4%). 75,9% percent of BCCS had T2 tumors, and 24,1% - T3; in all SCCS patients their primary tumors were assessed as T3. The most frequent localization of tumor sites appeared to be head and neck region: 91,7% in BCSC, and 81,3% - in SCCS cases. The application of metronidazole during radiotherapy course significantly improved the treatment results in T2–3 skin carcinomas in whole comparing to the control group results:  $90,1 \pm 1,9\%$  and  $75,5 \pm 3,1\%$ , respectively ( $p < 0,005$ ). It should be noted that metronidazole did not reveal its radiosensitizing properties if the tumor had more than 4 cm in diameter. Local relapse rate after radiotherapy with metronidazole application was 5–11% lower in comparison with only radiotherapy results; however significant difference by this criterion was not proved within 3 years of observation.*

**Key words:** skin cancer, radiotherapy, radiosensitizers, radiosensibilization, metronidazole

Проблема повышения эффективности лучевой терапии (ЛТ), являющейся одним из ведущих методов лечения онкологических больных, не теряет своей актуальности и в настоящее время. Помимо чисто технического ее решения за счет усовершенствования радиотерапевтической техники большое внимание уделяется вопросам управления тканевой радиочувствительностью, то есть расширению радиотерапевтического интервала за счет усиления радиочувствительности опухоли при максимальной сохранности нормальных тканей, окружающих ее.

Благодаря достижениям современной клинической радиобиологии в последнее время наметились 3 основных перспективных направления повышения эффективности ЛТ: использование нетрадиционных режимов фракционирования дозы; применение различных радиомодификаторов, в первую очередь радиосенсибилизаторов (РС) гипоксических клеток, а также радиопротекторов; комбинированное использование ЛТ и химиотерапии.

Широкое внедрение этих методов в клиническую практику требует разработки новых способов подведения уже известных радиомодификаторов, повышающих их эффективность и снижающих побочное токсическое действие, и оптимальных схем фракционирования дозы, способствующих усилению радиосенсибилизирующего действия; поиска новых перспективных радиомодификаторов, эффективных сочетаний ЛТ и химиотерапии, достоверных и доступных в клинике критериев проспективного прогнозирования эффективности ЛТ.

По всем этим направлениям в радиологическом отделении МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского ведутся научные исследования. В настоящей статье представлены результаты разработки и применения нового способа радиомодификации на основе местного направленного подведения химических препаратов к опухоли и нормальным тканям, включенных в зону облучения.

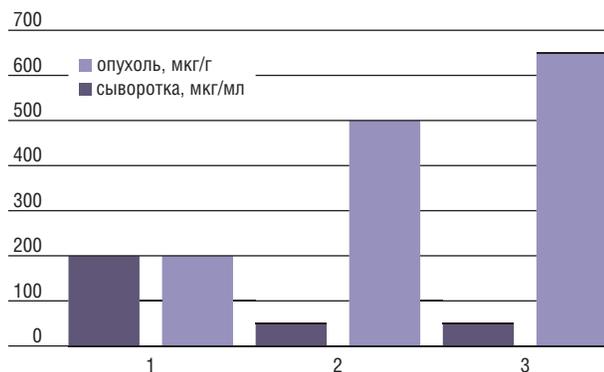


Рисунок. Концентрация метронидазола в опухоли и сыворотке крови в зависимости от способа введения: 1 – пероральный; 2 – внутриопухолевый; 3 – аппликационный

Picture. Concentration of metronidazole in tumor and plasma depending on application method used: 1 – oral use; 2 – intratumor injection; 3 – application

В рамках Всесоюзной Межведомственной программы «МОДИФИКАТОР» (1985) было показано, что одним из реальных способов повышения эффективности ЛТ злокачественных опухолей является использование РС гипоксических клеток опухоли метронидазола (МЗ), не уступающего по эффективности гипербарической оксигенации (ГБО): коэффициент повышения эффективности лучевой терапии для ГБО и МЗ составляет соответственно 1,87 и 1,77 [1].

Широкому применению МЗ в клинической практике препятствует его плохая растворимость и как следствие этого, недостаточная для оказания высокого радиосенсибилизирующего эффекта концентрация препарата в опухоли, а также высокое токсическое действие при пероральном способе введения.

Эти обстоятельства побудили нас к усовершенствованию способов подведения уже известных радиомодификаторов (РС и радиопротекторов), повышающих их эффективность и снижающих побочное токсическое действие. Наиболее перспективным представляется использование местных методов их направленного подведения к опухоли или окружающим ее нормальным тканям, попадающим в облучаемый объем.

Целью настоящего исследования было повышение эффективности ЛТ опухолей на основе разработки и внедрения в практику нового способа радиомодификации за счет направленного подведения МЗ в качестве РС.

## Материал и методы

С целью повышения концентрации МЗ в опухоли и преодоления его токсического эффекта нами была разработана новая методика радиосенсибилизации за счет местного подведения препарата к опухоли в виде аппликатора.

В основу был положен разработанный в НПО «Текстиль-прогресс» способ получения текстильных материалов с заданными лечебными свойствами. Он позволяет наносить на эти материалы практически любые лекарственные препараты, в том числе такие малорастворимые, как МЗ, в концентрациях, недостижимых другими методами. МОНИКИ совместно с НПО «Текстиль-прогресс» разработаны и получены текстильные аппликаторы, содержащие МЗ в высокой концентрации – до 20 мкг/см<sup>2</sup>. Под названием салфеток «Колетекс-М» эта лекарственная форма разрешена к клиническому применению и выпускается серийно. Особенностью новой лекарственной формы является пролонгированный дозированный выход препарата в ткани в течение 1–3 суток.

Исследование концентрации МЗ в опухоли показало (рисунок), что через 1 сутки после наложения аппликатора она составляла в среднем 688 мкг/г, что почти втрое превышает таковую при оральном способе введения (243 мкг/г) и не уступает прямому внутриопухолевому введению препарата (559 мкг/г), существенным недостатком которого является быстрый выход препарата из тканей. При этом в сыворотке крови определялись только следы препарата, что позволило полностью избежать побочного токсического действия. Через 3 суток средняя концентрация МЗ в опухоли составляла 274 мкг/г, что дает основание рассчитывать на выраженный радиосенсибилизирующий эффект, так как по радиобиологическим предпосылкам для его достижения она должна быть не ниже 100–150 мкг/г [2].

Изучение радиосенсибилизирующего эффекта при аппликационном применении МЗ проведено при злокачественных новообразованиях кожи. В исследование были включены 465 больных с базальноклеточным (БКРК) и плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) T2–3N0M0 в возрасте от 37 до 83 лет. Морфологически БКРК выявлен у 361 (77,6%), ПКРК – у 104 (22,4%) больных.

У 75,9% пациентов с БКРК первичная опухоль соответствовала T2, у 24,1% – T3. У всех больных ПКРК первичная опухоль расценивалась как T3. Как при БКРК, так и при ПКРК преобладала клинически наиболее неблагоприятная инфильтративно-язвенная форма роста опухоли – 86,7 и 76,3%.

БКРК у 70,9% больных локализовался на коже лица, у 12,2% – на волосистой части головы, у 8,6% – на шее, у 4,7% – в области грудной клетки и у 3,6% – на животе.

При ПКРК кожа лица поражалась у 64,7% больных, конечностей – у 10,9%, волосистой части головы – у 10,8%, спины – у 7,1% и шеи – у 5,8%.

Из приведенных данных следует, что ПКРК в 2 раза чаще, чем БКР, локализовался вне области головы и шеи: соответственно в 18,0 и 8,3% случаев.

Известно, что радиосенсибилизирующий эффект хорошо изученных в клинике сенсibilизаторов гипоксических клеток, таких как МЗ, реализуется только при применении небольшого числа укрупненных фракций. Поэтому в нашем исследовании была разработана и применена новая нетрадиционная схема фракционирования дозы, а именно динамическое фракционирование, характеризующееся сочетанным использованием укрупненных фракций со сниженными.

**Таблица 1. Распределение больных в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения**  
**Table 1. Patients distribution in accordance with morphology, tumor extent and method of treatment**

Морфология опухоли <i>Tumor morphology</i>	Распространенность опухоли <i>Tumor extent</i>	Метод лечения <i>Method of treatment</i>	<i>n</i>	Метод лечения <i>Method of treatment</i>	<i>n</i>
БКРК <i>BCSC</i>	T2 (2–4 см)	БРТ + МЗ <i>Short-distance Ro-therapy + metronidazole</i>	97 (44,9%)	БРТ <i>Short-distance Ro-therapy</i>	59 (40,7%)
БКРК <i>BCSK</i>	T2 (4–5 см)	Сочетанная ЛТ + МЗ <i>Combined radiotherapy + metronidazole</i>	76 (35,2%)	Сочетанная ЛТ <i>Combined radiotherapy</i>	42 (28,9%)
БКРК <i>BCSC</i>	T3	ДГТ + МЗ <i>Distant gamma- therapy + metronidazole</i>	43 (19,9%)	ДГТ <i>Distant gamma-therapy</i>	44 (30,4%)
Всего <i>Total</i>			216 (100%)		145 (100%)
ПКРК <i>SCCS</i>	T3	ДГТ + МЗ <i>Distant gamma- therapy + metronidazole</i>	57 (100%)	ДГТ <i>Distant gamma-therapy</i>	47 (100%)
ИТОГО <i>In total</i>	465 (100%)		273 (62,9%)		192 (37,1%)

При ЛТ опухолей в сочетании с МЗ применялись дистанционная гамма-терапия (ДГТ), близкофокусная рентгенотерапия (БРТ) и сочетанная ЛТ с использованием нетрадиционных режимов фракционирования в суммарных очаговых дозах, изозффективных 72–73 Гр.

При БРТ в сочетании с МЗ подводили первые 6 укрупненных фракций по 5 Гр; при ДГТ – 3 укрупненные фракции по 4 Гр в начале каждой половины расщепленного курса (всего 6 фракций); при ДГТ в качестве первого этапа сочетанной ЛТ – 3 укрупненные фракции по 4 Гр.

Салфетку с МЗ накладывали на поверхность опухоли с захватом 1,5–2 см нормальной кожи за 1 сутки до начала ЛТ.

В соответствии с задачами исследования все 465 больных были разделены на 3 группы, при этом, учитывая известную зависимость эффекта радиосенсибилизации гипоксических клеток от размера опухоли, мы разделили пациентов с БКРК T2 на подгруппы, в одну из которых вошли больные с наибольшим размером опухоли от 2 до 4 см, а в другую – от 4 до 5 см. При этом 273 больным ЛТ проводилась с применением аппликаций МЗ, 192 пациентам контрольной группы – без него (табл. 1).

Эффективность использования МЗ в качестве РС при ЛТ рака кожи оценивались по непосредственным результатам лечения, количеству рецидивов и переносимости лечения, степени выраженности лучевых реакций.

## Результаты и обсуждение

Все три примененных методики ЛТ рака кожи в сочетании с МЗ удовлетворительно переносились больными, при этом не отмечено усиления частоты и степени выраженности местных лучевых реакций (табл. 2, 3) и проявлений токсического действия МЗ.

При применении БРК в сочетании с МЗ намечается тенденция ( $p > 0,1$ ) к уменьшению степени выраженности лучевых реакций за счет уменьшения числа больных с влажным эпидермитом, что можно объяснить еще и противовоспалительным действием этого препарата.

Непосредственные результаты лечения представлены в табл. 4.

Результаты ЛТ БКРК T2-T3 в сочетании с МЗ продемонстрировали явную зависимость его радиомодифицирующего эффекта от размеров опухоли. При БРТ больных БКРК T2 с размером

**Таблица 2. Характеристика местных лучевых реакций кожи в зависимости от метода и условий облучения (БРТ)**  
**Table 2. Local radioreactions characteristics in accordance with method and irradiation conditions (short-distance roentgen therapy)**

Условия облучения <i>Irradiation conditions</i>	<i>n</i>	Выраженность лучевой реакции <i>Radioreaction grade</i>	
		Сухой эпидермит <i>Dry epidermitis</i>	Влажный эпидермит <i>Moist epidermitis</i>
БРТ + МЗ <i>Short-distance Ro-therapy + metronidazole</i>	97	67 (69,1%)	30 (30,9%)
БРТ <i>Short-distance Ro-therapy</i>	59	35 (59,3%)	24 (40,7%)
Всего <i>Total</i>	156	102 (65,4%)	54 (34,6%)

**Таблица 3. Характеристика местных лучевых реакций кожи в зависимости от метода и условий облучения (сочетанная ЛТ и ДГТ)**  
**Table 3. Local skin radioreaction characteristics in accordance with method and irradiation conditions (combined radiotherapy and distant gamma-therapy)**

Условия облучения Conditions of irradiation	n	Выраженность лучевой реакции Radioreaction grade			
		1-я половина курса 1st part of the course		2-я половина курса 2nd part of the course	
		Эритема Erythema	Сухой эпидермит Dry epidermitis	Эритема Erythema	Сухой эпидермит Dry epidermitis
Сочетанная ЛТ + МЗ Combined radiotherapy + metronidazole	76	76 (100%)	-	51 (67,1%)	25 (32,9%)
Сочетанная ЛТ Combined radiotherapy	42	42 (100%)	-	27 (64,3%)	15 (35,7%)
ДГТ + МЗ Distant gamma-therapy + metronidazole	100	100 (100%)	-	74 (74,0%)	26 (26,0%)
ДГТ Distant gamma-therapy	91	91 (100%)	-	64 (70,3%)	27 (29,7%)
Всего Total	309	309 (100%)		216 (69,9%)	93 (31,1%)

опухоли < 4 см получены одинаково высокие непосредственные результаты, независимо от применения МЗ: 94,8±2,2 и 89,8±3,9%. При сочетанной ЛТ БКРК Т2 с размером опухоли от 4 до 5 см за счет использования МЗ удалось статистически достоверно повысить показатель непосредственной излеченности с 73,2±6,9% в контрольной группе до 88,2±3,7% ( $p<0,05$ ). За счет применения МЗ при ДГТ БКРК Т3 показатель непосредственной излеченности достоверно повысился по сравнению с контрольной группой с 70,5±6,8% до 88,4±4,8% ( $p<0,05$ ).

Полученные нами данные подтверждают общепринятое мнение, что при БКРК существует определенный порог в размере опухоли, равный 3–4 см, после которого результаты ЛТ существенно ухудшаются. Очевидно, это связано с увеличением фракции гипоксических клеток по мере увеличения размеров

опухоли, поскольку за счет использования МЗ эту разницу в результатах лечения удалось нивелировать.

Радиосенсибилизирующий эффект МЗ проявился и при ДГТ ПКРК Т3: непосредственная излеченность составляла 85,9±4,6% против 66,0±6,9%; ( $p<0,05$ ) в контрольной группе.

В целом при ЛТ рака кожи Т2–3 за счет использования МЗ результаты лечения оказались достоверно выше по сравнению с контрольной группой: 90,1±1,9 против 75,5±3,1% ( $p<0,005$ ).

После ЛТ все больные наблюдались не менее 3 лет. Данные о частоте рецидивирования рака кожи представлены в табл. 5.

Хотя частота рецидивов после ЛТ БКРК и ПКРК с применением МЗ была на 5–11% меньше по сравнению с облучением без радиомодификаторов, достоверного различия по этому критерию не выявлено.

**Таблица 4. Непосредственные результаты лечения рака кожи в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения**  
**Table 4. Results of skin cancer treatment in accordance with morphology, tumor extent and treatment method**

Морфология опухоли Tumor morphology	Распространенность опухоли Tumor extent	Метод лечения Treatment method	Непосредственная излеченность Complete response, %	Метод лечения Treatment method	Непосредственная излеченность Complete response, %
БКРК BCSC	T2 (2–4 см)	БРТ + МЗ, n=97 Short-distance Ro-therapy + metronidazole, n=97	92 (94,8±2,2%)	БРТ, n=59 Short-distance Ro-therapy, n=59	53 (89,8±3,9%)
БКРК BCSC	T2 (4–5 см)	Сочет. ЛТ + МЗ, n=76 Combined radiotherapy + metronidazole, n=76	67 (88,2±3,7%)	Сочет. ЛТ, n=42 Combined radiotherapy, n=42	30 (73,2±6,9%)*
БКРК BCSC	T3	ДГТ + МЗ, n=43 Distant gamma-therapy + metronidazole, n=43	38 (88,4±4,8%)	ДГТ, n=44 Distant gamma-therapy, n=44	31 (70,5±6,8%)*
Всего Total	n=216		197 (91,2±1,9)	n=145	114 (78,6±3,4%)*
ПКРК	T3	ДГТ + МЗ, n=57 Distant gamma-therapy + metronidazole, n=57	49 (85,9±4,6)	ДГТ, n=47 Distant gamma-therapy, n=47	31 (66,0±6,9%)*
Всего Total	n=273		246 (90,1±1,9%)	n=192	145 (75,5±3,1%)*
Итого In total	n=465		391 (84,1±1,7%)		

Примечание. \* Различие между группами статистически достоверно.  
 Note: \* difference between groups is statistically significant.

Таблица 5. Частота рецидивов рака кожи в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения

Table 5. Skin cancer relapse rates in dependence on morphology, tumor extent and treatment method.

Морфология опухоли <i>Tumor morphology</i>	Распростра- ненность опухоли <i>Tumor extent</i>	Метод лечения, n <i>Treatment method, n</i>	Частота рецидивов <i>Relapse rate</i>	Метод лечения, n <i>Treatment method, n</i>	Частота рецидивов <i>Relapse rate</i>
БКРК <i>BCSC</i>	T2 (2–4 см)	БРТ + МЗ, n=92 <i>Short-distance Ro-therapy + metronidazole, n=92</i>	8 (8,7±2,9%)	БРТ, n=53 <i>Short-distance Ro-therapy, n=53</i>	8 (15,1±4,9%)
БКРК <i>BCSC</i>	T2 (4–5 см)	Сочет. ЛТ + МЗ, n=67 <i>Combined radiotherapy + metronidazole, n=67</i>	6 (9,0±3,5%)	Сочет. ЛТ, n=30 <i>Combined radiotherapy, n=30</i>	4 (13,2±6,2%)
БКРК <i>BCSC</i>	T3	ДГТ + МЗ, n=38 <i>Distant gamma-therapy + metronidazole, n=38</i>	5 (13,2±5,5%)	ДГТ, n=31 <i>Distant gamma-therapy, n=31</i>	5 (16,1±6,6%)
Всего <i>Total</i>	197		19 (9,6±2,1%)	n=114	17 (14,9±3,3%)
ПКРК <i>SCCS</i>	T3	ДГТ + МЗ, n=49 <i>Distant gamma-therapy + metronidazole, n=49</i>	7 (14,3±5,0%)	ДГТ, n=31 <i>Distant gamma-therapy, n=31</i>	8 (25,8±7,8%)
Всего <i>Total</i>	246		26 (10,6±2,0%)	n=145	25 (17,2±3,1%)
Итого <i>In total</i>	391		51 (13,1±1,7%)		

При ЛТ рака кожи T2 частота рецидивов составила 10,7±2,0%, а T3 – 16,1±2,6%. Сводные литературные данные свидетельствуют, что частота рецидивов при ЛТ рака кожи T2 составляет от 8±1,0 до 24±1,0%, а T3 – от 27±2,0 до 58±4,0% [3]. Полученные нами результаты для T2 согласуются с данными литературы, а для T3 – превосходят их.

Приступая к исследованию, мы отдавали себе отчет в том, что лучевое воздействие даже в сочетании с РС не меняет сути метода ЛТ, остающегося средством локального противоопухолевого лечения неэтиопатогенетического характера. Поэтому мы были вправе ожидать от присоединения РС к ЛТ большей повреждаемости опухолевых клеток, что в свою очередь должно было привести к существенному улучшению непосредственных результатов лечения. Поэтому именно непосредственные результаты лечения рассматривались нами в качестве одного из основных критериев оценки эффективности применения радиосенсибилизаторов. По этому критерию нами подтверждено достоверное преимущество использования ЛТ в сочетании с РС при лечении местно-распространенных форм рака кожи. По-видимому, РС гипоксических клеток, достоверно повышая результаты непосредственной излеченности опухолей, в дальнейшем не оказывают существенного влияния на процессы их рецидивирования. Аналогичные данные были получены нами ранее при использовании ГБО и МЗ при лучевом лечении рака орофарингеальной зоны [4].

Таким образом, ЛТ больных раком кожи T2–3 с аппликационным применением РС МЗ при помощи салфеток «Колетекс-М» обладает высокой лечебной и социально-экономической

эффективностью и может рассматриваться как метод выбора при лечении этого контингента больных.

## Выводы:

1. Применение МЗ в виде аппликаций при самостоятельной ЛТ рака кожи T2–3 по сравнению с лечением без радиомодификаторов достоверно повышает показатель непосредственной излеченности с 70,5–73,2 до 88,4%, не сопровождаясь побочными токсическими эффектами и усилением степени выраженности местных лучевых реакций.

2. Степень радиосенсибилизирующего эффекта МЗ зависит от объема опухолевого поражения и возрастает по мере его увеличения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дарьялова С.Л., Поляков П.Ю., Киселева Е.С. и др. Метронидазол при лучевом лечении злокачественных новообразований // *Мед. радиология*. 1986. № 7. С. 6–13.
2. Adams GE, Dische S, Fowler JF, et al. Hypoxic cell sensitizers in radiotherapy. *Lancet* 1976;7952(1):186–8.
3. Скоропад Ю.Д. Частота рецидивов рака кожи после лучевой терапии // *Мед. радиология*. 1980. № 8. С. 75–78.
4. Поляков П.Ю. Сравнительное изучение радиомодифицирующего эффекта гипербарической оксигенации, метронидазола и их сочетания при лучевом лечении больных раком языка, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Дисс. канд. мед. наук. М., 1984. 246 с.

актуальная информация в разделах «Здравоохранение», «Врач и общество», статьи ведущих специалистов, посвященные диагностике, лечению и профилактике широкого спектра заболеваний, фоторепортажи, документы, анонсы событий, другая информация, необходимая врачу и организатору здравоохранения

# МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ОСНОВАНА В 1861 ГОДУ

ВОЗОБНОВЛЕНА В 1994 ГОДУ

В НОМЕРЕ

## 6 АНТИКРИЗИСНЫЙ РАСЧЕТ

Регионы сокращают бюджеты.  
В том числе за счет здравоохранения

## 8 МЫ СПАСАЕМ СЛИШКОМ МАЛО!..

Проблемы оказания помощи при ДТП  
обсудили с врачами ВЦМК «Защита»

## 9-19 ШКОЛА КЛИНИЦИСТА

- Болезнь Паркинсона
- Новые подходы к лечению эпилепсии у детей
- Клиника и терапия неврастении
- КСТАТИ... Болезнь Дюшенна

## 20 ЛОКОТИВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Научные разработки пока остаются  
на запасном пути отрасли

## 22 ИСТОРИЯ СЕЛА И ЕГО ОБИТАТЕЛЕЙ

Судьбы российских больниц.  
Два письма в редакцию



МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

**ОТРАЖЕНИЕ  
БЕЗ ИЗЪЯНОВ  
И ПРИКРАС**

Напоминаем, что для оформления подписки в издательстве вам надо перечислить оплату по реквизитам ООО «Бионика Медиа»

Р/с 40702810238110013468  
в ОАО Сбербанк России г. Москва  
К/с 30101810400000000225, БИК 044525225  
ОГРН 1107746041963, ИНН 7726645530, КПП 772601001

**Подписные цены в издательстве:**

**На 2-е полугодие 2013 года  
(июль–декабрь)  
«Медицинский вестник» № 19–36**

**Для индивидуальных  
подписчиков:  
1639 руб. 44 коп.**

**Для организаций:  
2649 руб. 24 коп.**

**Оформить подписку можно в любом почтовом отделении.  
Наши издания представлены:**

Каталог «Агентство «Роспечать»

19830 – газета «Медицинский вестник» для индивидуальных подписчиков (полугодовой)

32573 – газета «Медицинский вестник» для организаций (полугодовой)

Каталог «Пресса России», подписные индексы:

20420 – газета «Медицинский вестник» для индивидуальных подписчиков (полугодовой)

19844 – газета «Медицинский вестник» для организаций (полугодовой)

Каталог «Почта России», подписные индексы:

79031 – газета «Медицинский вестник» для индивидуальных подписчиков (полугодовой)

61856 – газета «Медицинский вестник» для организаций (полугодовой)

16 Реклама

**ПО ВСЕМ ВОПРОСАМ ПОДПИСКИ ОБРАЩАЙТЕСЬ ПО ТЕЛЕФОНУ: (495) 332-02-63  
www.medvestnik.ru**

современный журнал поликлинического врача

# iDOCTOR

## ▶ Справка

- Концепция издания – кратко о важном. Статьи небольшие по объему, содержат выжимку полезной для практикующего врача информации, а также алгоритмы диагностики и лечения пациентов с разными симптомами.
- Тираж издания – 25 000 экз. Распространение – бесплатно по поликлиникам России. Читательская аудитория: 70% – терапевты, 30% – ведущие специалисты.
- Легкая и наглядная подача информации. Разбивка текста на блоки, схемы, таблицы. Графические рубрики, иллюстрации.
- Уникальность тематик и рубрик: помимо статей о заболеваниях и методах лечения, материалы на тему этики и психологии взаимодействия с пациентами и коллегами, публикации, затрагивающие кадровые и юридические вопросы. А также эксклюзивные клинические случаи.

**МЫ ИДЕМ  
В НОГУ  
СО ВРЕМЕНЕМ!**

По всем вопросам оформления подписки  
обращайтесь по телефону: (495) 332-02-63  
e-mail: [subscription@bionika-media.ru](mailto:subscription@bionika-media.ru)

Размещение рекламы:  
ООО «Бионика Медиа»  
тел.: (495) 786-25-57  
e-mail: [reklama@bionika-media.ru](mailto:reklama@bionika-media.ru)

16+ Реклама



## АНАЛИЗ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ В РОССИИ

### ANALYSIS OF MALIGNANT SKIN TUMORS DETECTION IN RUSSIA

И.А. Белова, Ш. Флесса

Кафедра менеджмента в здравоохранении, факультет правовых и государственных наук, Университет им. Эрнста-Морица-Ардта, Грайфсвальд, Германия  
Контакты: Белова Ирина – e-mail: Irina-Belova@gmx.de

*I.A. Belova, S. Fless*

*Department of Business Administration and Health Care Management Faculty of Law and Economics University of Greifswald, Germany  
Contacts: Belova Irina – e-mail: Irina-Belova@gmx.de*

На основании сравнения стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости в медицинских учреждениях УД Президента РФ с полным охватом прикрепленного контингента скрининговыми обследованиями и в целом по Москве без программы профилактических осмотров рассчитана степень выявления новых случаев злокачественных опухолей кожи (ЗОК) в России, составившая для злокачественных меланом 70% у мужчин и 65% у женщин, а для немеланоцитарных раков кожи – 18% у мужчин и 32% у женщин. Подчеркивается, что в России для повышения выявляемости ЗОК необходимо срочное внедрение программы скрининговых обследований в рамках обязательного медицинского страхования, а также улучшение регистрации ЗОК, включая повышение частоты проведения аутопсий

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли кожи, злокачественная меланома, немеланоцитарный рак кожи, базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи

*Comparison of mortality rates between medical institutions related to Administrative affair Department of the President of Russian Federation where screening of patients is obligatory and Moscow medical centers in whole without any profilactic screening program applied has been drawn. The percentage of skin malignant tumors (new cases) detection in Russia has also been calculated, and in case of malignant melanoma it accounts for 70% (males) and 65% (females) whilst for non-melanoma carcinomas – 18% and 32% for males and females, respectively. It was stated that urgent practical application of screening programs provided by health insurance is required in Russia with the aim of better skin malignant tumors detection. The improvement in registration of such malignancies and the increase of autopsy regularity are also necessary*

**Key words:** malignant tumors of skin, malignant melanoma, non-melanoma skin carcinoma, basal cell skin carcinoma, squamous cell carcinoma of skin

Большинство злокачественных опухолей кожи (ЗОК) возникают в области головы и шеи [1, 2] и приводят к значительным косметическим изъянам [2]. От своевременного выявления этих заболеваний зависят степень сложности лечения, затраты на его проведение и качество жизни пациентов. Так как российские ведомственные и вневедомственные показатели заболеваемости ЗОК существенно различаются [3–7], возникает вопрос, насколько хорошо эти онкологические заболевания выявляются в России.

#### Материал и методы

Проведено сравнение показателей заболеваемости злокачественными меланомами (ЗМ) и немеланоцитарными формами рака кожи (НМРК), на долю которых в совокупности приходится вместе более 99% всех ЗОК [8], в целом по Москве без государственной программы скрининговых обследований и в медицинских учреждениях УД Президента РФ с полным охватом скринингом прикрепленного населения за 2008 г.

Население, обслуживаемое в медицинских учреждениях УД Президента РФ (ежегодно в среднем около 70 000 человек) регулярно обследуется дерматологами (1 раз в году – здоровое

население, 2–4 раза в году – контингент с повышенным онкологическим риском в зависимости от предыдущего заболевания) и, кроме того, находится под постоянным наблюдением домашнего врача [7].

Исходя из предположения, что в медицинских учреждениях УД Президента РФ с полным охватом прикрепленного к ним населения скрининговой программой выявляются все случаи ЗОК, рассчитана степень выявления новых случаев ЗОК в Москве как соотношение показателей заболеваемости всего населения города к показателям контингента медицинских учреждений УД Президента РФ.

Базируясь на рассчитанной степени выявления новых случаев заболеваний и всероссийских показателях диагностики ЗМ и НМРК, произведена оценка действительной распространенности новых случаев ЗОК в России. При этом предполагается, что степень выявления новых случаев ЗОК в России в целом не выше, чем в более зажиточной по сравнению с другими субъектами РФ столице: в Москве в 2008 г. валовой региональный продукт на душу населения был в 3 раза, среднедушевые денежные доходы – в 2,2 раза, обеспеченность амбулаторно-поликлиническими учреждениями – в 1,4 раза, а врачами – в 1,6 раза выше, чем в среднем по стране [9].

На основании рассчитанной степени выявления новых случаев ЗМ и НМРК и их диагностированного ежегодного количества в России в 2008 г. произведена оценка их реального числа.

Данные о показателях заболеваемости ЗМ и НМРК в Москве и в целом по России, а также о ежегодном числе диагностированных новых случаев ЗОК в России взяты из публикаций всероссийского ракового регистра Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена. Данные о показателях заболеваемости ЗМ и базальноклеточным раком кожи (БКРК) в медицинских учреждениях УД Президента РФ основываются на публикациях в журнале «Кремлевская медицина». Показатели заболеваемости НМРК в медицинских учреждениях УД Президента РФ рассчитаны на основании известных показателей заболеваемости БКРК в них и знания, что соотношение между плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) и БКРК в этих учреждениях составляет приблизительно 1:10 [7].

Все показатели заболеваемости представлены в соответствии с международными популяционными стандартами.

## Результаты исследования

В то время как в результате полного охвата контингента, прикрепленного к медицинским учреждениям УД Президента РФ, скрининговыми обследованиями стандартизированные показатели заболеваемости ЗМ превысили общероссийские на 44% у мужчин и 53% у женщин (с 3,9 до 5,6 случая и с 4,7 до 7,2 случая соответственно на 100 000 человек), показатели заболеваемости НМРК из-за проведения скрининга превысили общероссийские многократно: в 5,6 раза у мужчин и в 3,1 раза у женщин (с 18,5 до 102,9 и с 16,4 до 51,4 случая соответственно на 100 000 человек; рис. 1). Таким образом, степень выявления новых случаев ЗМ составила в Москве в 2008 г. 70% у мужчин и 65% у женщин, а НМРК – 18% у мужчин и 32% у женщин (табл. 1).

При условии, что эти степени выявления новых случаев заболеваний действительны для всей страны, показатели заболеваемости ЗМ на 100 000 населения в России могут составлять 4,9 случая у мужчин и 6,1 у женщин, а НМРК – 141,8 и 71,6 случая соответственно (табл. 1).

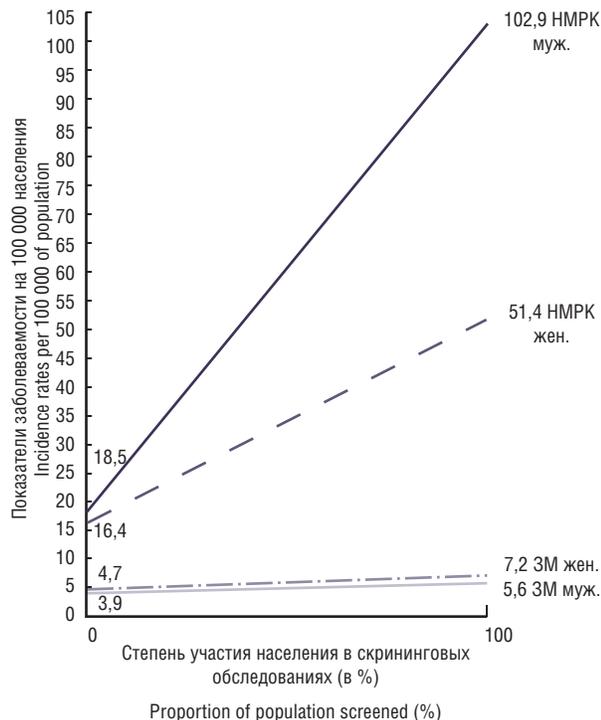


Рис. 1. Взаимосвязь между степенью участия населения в скрининговых обследованиях и показателями заболеваемости ЗОК в Москве в 2008 г.

Picture 1. Correlation between proportion of population screened and malignant skin tumors incidence rates in Moscow, 2008

Предполагаемое ежегодное число новых случаев заболеваний в России может составлять в тогда для ЗМ 4140 у мужчин и 7460 у женщин, и для НМРК – 121 270 у мужчин и 111 590 у женщин, то есть всего около 244 500 случаев вместо выявленных в 2008 г. 65 282 случаев (в 3,8 раза больше; табл. 2).

## Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о том, что истинные – установленные с помощью скрининговых обследований с полным охватом населения – показатели заболеваемости

Таблица 1. Показатели заболеваемости (на 100 000 населения) и степень выявления новых случаев ЗОК кожи в России в 2008 г.

Table 1. Incidence rate (per 100 000 of population) and detection rate of malignant skin tumors in Russia in 2008

ЗОК Malignant skin tumors	Пол Sex	Заболеваемость в целом по Москве [3] Incidence in Moscow [3]	Заболеваемость в условиях скрининга [6] Incidence under screening conditions [6]	Степень выявления заболеваний в Москве в целом Detection rate in Moscow	Заболеваемость в целом по России [3] Incidence in Russia [3]	Предполагаемая заболеваемость в целом по России при полной выявляемости заболеваний) Estimated incidence in Russia under condition of 100% detection
ЗМ Malignant melanoma	муж. male	3,9	5,6	70%	3,44	4,9
	жен. female	4,7	7,2	65%	3,97	6,1
НМРК Non-melanoma skin carcinoma	муж. male	18,5	102,9*	18%	25,52	141,8
	жен. female	16,4	51,4*	32%	22,91	71,6

\* Собственный расчет на основании стандартизированных показателей заболеваемости БКРК (99,8 случаев у мужчин и 46,7 у женщин на 100 000 населения) [6] и данных о соотношении БКРК и ПКРК [7].

\* Personal calculation on the base of basal cell carcinoma standardized incidence rates (99,8 cases in males and 46,7 cases in females per 100 000 population) [6] and data about correlation between skin basalioma and squamous cell skin carcinoma [7].

Таблица 2. Количество выявленных и возможных новых случаев ЗОК в России в 2008 г.  
 Table 2. The amount of registered and presumable new cases of malignant skin tumors in Russia in 2008

ЗОК Malignant skin tumors	Пол Sex	Количество новых случаев заболеваний в целом по России [3] Amount of new cases in Russia [3]	Предполагаемое количество новых случаев заболеваний при их полной выявляемости (на основании данных табл. 1) Estimated amount of new cases under condition of their 100% detection (on the base of table 1)
ЗМ Malignant melanoma	муж. male	2879	4847
	жен. female	4140	7460
НМРК Non-melanoma skin carcinoma	муж. male	21828	121270
	жен. female	35710	111590
Всего Total		65282	около 244500 about 244500

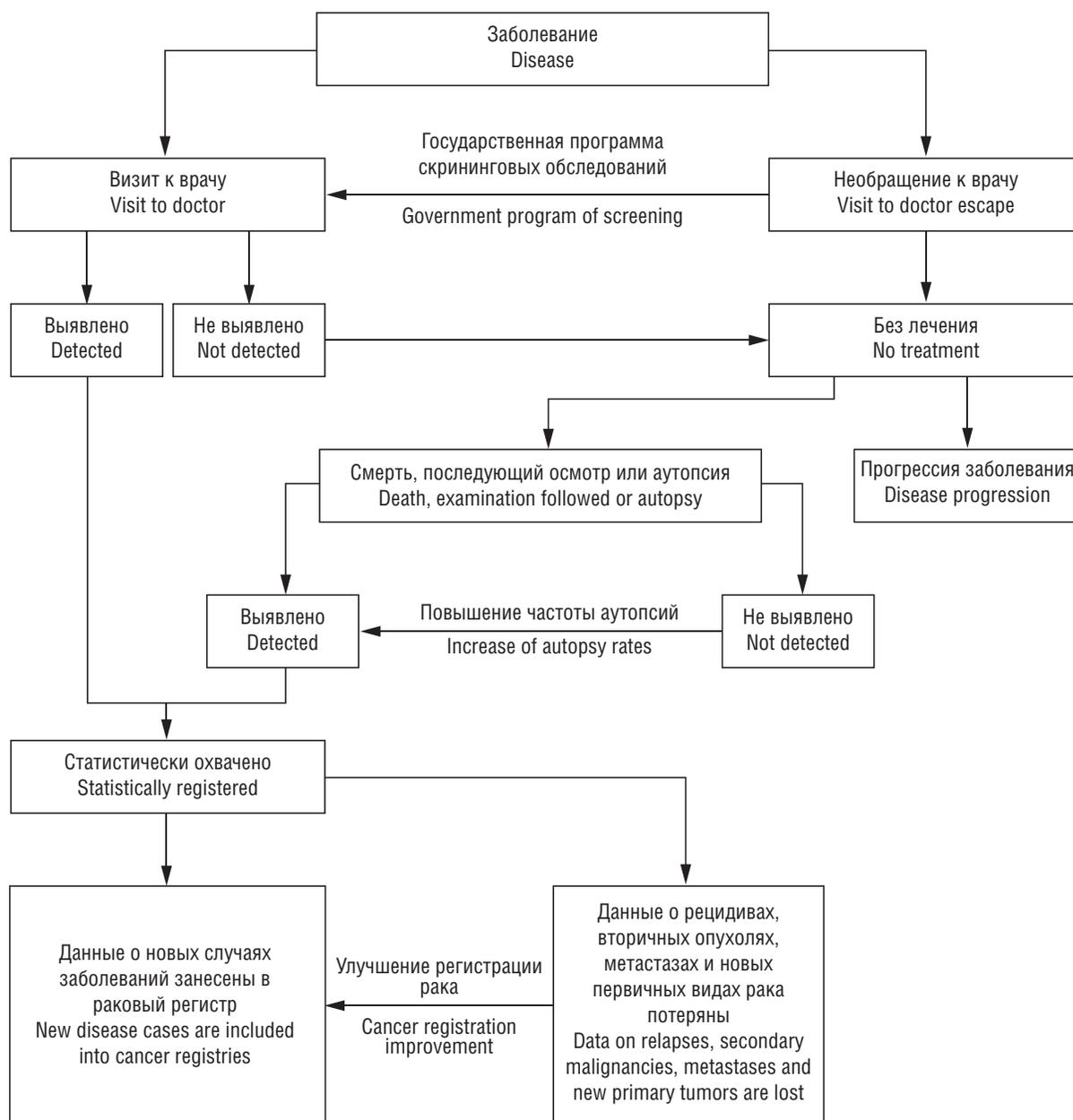


Рис. 2. Мероприятия для улучшения выявляемости ЗОК  
 Picture 2. Measures for improvement of malignant skin tumors detection

НМРК у мужчин намного выше, чем у женщин, причем НМРК у них выявляются в 1,8 раза хуже, чем у женщин. В значительной степени это определяется меньшей онкологической настороженностью мужчин.

Всего лишь 5% расхождение в степени выявления ЗМ у мужчин и женщин, возможно, связано с тем, что медианное время выживания без лечения при отдаленном метастазировании составляет при этом заболевании лишь 6–9 мес [10], и исход заболевания как у мужчин, так и у женщин предопределен. При этом следует отметить, что в 30–35% случаев ЗМ не выявляются даже посмертно. В значительной степени это, вероятно, связано с тем, что, как отмечается в докладе Правительства Москвы «О состоянии здоровья населения Москвы в 2009 г.», каждое второе вскрытие умерших на дому выявляет расхождение диагнозов и статистика причин смерти на дому недостаточно достоверна [11]. При этом если в 2002–2009 гг. на патологоанатомические вскрытия направлялось около 22–27% умерших в Москве, то в среднем по РФ эта цифра с 2000 г. в 2 раза меньше – не выше 11% [11]. По утверждению Президента Российского общества патологоанатомов Л.В. Кактурского, если в целом по России при лечении в стационарах процент расхождений диагнозов составляет 15–20%, то при лечении дома – 50–70%. При этом в России 80% людей умирают дома, а не на больничных койках [12].

## Заключение

Для своевременных выявления и лечения ЗОК в России срочно необходима программа скрининговых обследований в рамках обязательного медицинского страхования. Разъяснительная кампания должна быть направлена в первую очередь на мужчин. Повышение частоты патологоанатомических обследований умерших и улучшение регистрации ЗОК, включая сбор статистических данных о рецидивах и вторичных опухолях, – дальнейшие необходимые шаги для улучшения выявляемости этих заболеваний (рис. 2).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pritzkeleit R., Holzmann M., Raspe H., Katalinic A. Krebs in Schleswig-Holstein, Band 8, Inzidenz und Mortalität im Jahr 2007, Institut für Krebspidemiologie e.V., 2010:9, 11, 46, 48.
2. Breuninger H., Konz B., Burg G. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bei malignen Hauttumoren. Deutsches Ärzteblatt 2007;104(7):427.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ, Москва, 2010.
4. Одинцов С.В., Рубинштейн Д.В., Бунин В.М. и др. Возможности использования автоматизированной системы «Карцер-регистр» // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2009. № 1. С. 143–147.
5. Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И., Денисов Л.Е., Ушаков Г.Н. Современные подходы к диспансеризации и профилактике рака кожи // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2000. № 3.
6. Насникова И.Ю., Маркина Н.Ю., Кудрина М.И., Макаренко Л.А., Каллистов В.Е. Возможности ультразвукового метода исследования в диагностике новообразований кожи // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2009. № 4. С. 11–15.
7. Коленько Н.Г. Современные подходы к диспансерному наблюдению больных раком кожи. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009.
8. Breitbart E.W., Wende A., Mohr P., Greinert R., Volkmer B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 22, Hautkrebs, Robert Koch-Institut, Berlin, 2004:7.
9. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации, база данных, <http://www.gks.ru>
10. Garbe C., Hauschild A., Volkenandt M. et al. Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. Vers. 15, 02/2005, [http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinie\\_melanom\\_ado\\_2005.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinie_melanom_ado_2005.pdf)
11. Правительство Москвы, Департамент здравоохранения, Управление Роспотребнадзора по городу Москве. Доклад о состоянии здоровья населения Москвы в 2009 г. Москва, 2010. С. 125–127.
12. Медновости. Российские патологоанатомы призвали повысить число вскрытий. 17.03.2011, <http://medportal.ru/mednovosti/news/2011/03/17/prosection/>

# РИСКИ ОБРАЗОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ, МЕТАСТАЗОВ, НОВЫХ ПЕРВИЧНЫХ ВИДОВ РАКА И КОСМЕТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ КОЖИ И НЕМЕЦКИЙ ОПЫТ ИХ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ

## RISK OF LOCAL RELAPSE, METASTASES, NEW PRIMARY TUMORS, AND COSMETIC DEFECTS IN PATIENTS WITH MALIGNANT SKIN TUMORS. GERMAN EXPERIENCE OF THEIR PREVENTION

И.А. Белова

Кафедра менеджмента в здравоохранении, факультет правовых и государственных наук, Университет им. Эрнста-Морица-Арндта, Грайфсвальд, Германия  
Контакты: Белова Ирина – e-mail: Irina-Belova@gmx.de

*I.A. Belova*

*Department of Business Administration and Health Care Management  
Faculty of Law and Economics University of Greifswald, Germany  
Contacts: Belova Irina – e-mail: Irina-Belova@gmx.de*

Сравнительный анализ западноевропейских (прежде всего немецких) и российских показателей частоты образования рецидивов, метастазов, новых первичных видов рака и косметических дефектов при злокачественных новообразованиях кожи показал многократно худшую ситуацию в этой области, сложившуюся в России. Это диктует необходимость срочной организации в РФ профилактических осмотров в рамках ОМС, повсеместного внедрения в практику Тюбингенских методов микроскопически контролируемой хирургии, автоматизированной инфльтрационной подкожной локальной анестезии и беспробельного гистологического исследования лимфоузлов, организации послелечебного наблюдения за пациентами по немецким стандартам и подготовки дерматологов-хирургов, обученных в том числе проведению пластических операций.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли кожи, рецидивы рака, метастазы, косметические дефекты, микроскопически контролируемая хирургия, автоматизированная инфльтрационная подкожная анестезия

*Comparative analysis coming from Western European (German firstly) and Russian databases concerning local relapse and distant metastases rates after skin cancer treatment, as well as the frequency of cosmetic defects and primary tumors of other sites reveals rather uncheerful situation for Russia. This fact implicates the necessity and urgency of profilactic checkups provided by health insurance, practical implementation of Tübingen methods of microsurgery, local infiltration anaesthesia and space-free lymphnode histology, as well as organization of regular follow-up after the treatment. The plastic surgery training for dermathologists and surgeons might be useful also.*

**Key words:** malignant skin tumors, local relapse, metastases, cosmetic defects, microsurgery, infiltration anaesthesia

Как показал проведенный сравнительный анализ, отношение числа летальных исходов к числу новых случаев заболевания злокачественной меланомой (ЗМ) в России в 2,6 раза выше, чем в Германии, а немеланокитарными новообразованиями кожи – в 7,5 раз [1]. Это указывает на несвоевременное выявление злокачественных опухолей кожи (ЗОК), неудовлетворительное медицинское обеспечение российского населения и необходимость изучения и внедрения успешного немецкого опыта в лечение и реабилитацию пациентов с данными заболеваниями.

Было проведено сравнение результатов западноевропейских (прежде всего немецких) и российских исследований в области развития рецидивов, метастазов и новых первичных видов рака при ЗОК. Проанализированы статистика проведения пластических операций после удаления ЗОК и немецкие стандарты лечения различных ЗОК.

### Рецидивы ЗОК

По утверждению российских авторов, при раке кожи вероятность развития рецидивов в течение 3 лет по окончании лечения составляет от 8,4 до 48%, что подтверждают данные российских исследований в области различных методов лечения, а также диссертационные обзоры литературы, в соответствии с которыми частота возникновения рецидивов при первичном базальноклеточном раке кожи (БКРК) составляет от 5 до 33% [2–3, 6, 39–55, 57, 60–75, 77–82, 86–88], статистика по рецидивности БКРК в Москве (от 6 до 30%, табл. 1) и сведения о поступающих в столичные больницы пациентах. Так, в клинике челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2004–2009 гг. и ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в 1998–2008 гг. пациенты с рецидивами

Таблица 1. Частота применения различных методов лечения и возникновения рецидивов при БКРК в Москве в 2009 г.  
Table 1. Frequency of various treatments use and skin basal cell carcinoma relapse rate in Moscow, 2009

Метод лечения Method of treatment	Частота применения [5], % Frequency of use [5], %	Доля среди всех применяемых методов (собственный расчет на основании данных столбца 2), % Percentage among all methods used (calculation according to column 2 data), %	Частота рецидивов [5], % Relapse rate [5], %
1	2	3	4
БФРТ Short-distance roentgen therapy	50	28,6	30
Хирургический Surgery	40	22,9	25
Криодеструкция Cryodestruction	35	20,0	18
Лазерный Laser coagulation	30	17,1	15
Электрокоагуляция Electrocoagulation	10	5,7	6
ФДТ Photodynamic therapy	10	5,7	6
Всего Total	175	100	100

составили соответственно 42,5 и 25,3% соответственно [3, 4] среди всех поступивших больных БКРК.

По мнению российских врачей, высокая частота рецидивирования ЗОК связана с биологическими особенностями опухолей, заключающимися прежде всего в том, что реальные их границы превышают видимые. Именно этот факт не позволяет подобрать адекватную площадь для проведения локальной терапии [2].

По оценке ведущих российских онкологов при лечении больных ЗОК приблизительно в 70% случаев выбирается нехирургическая терапия. Так, в Москве в 2009 г. при лечении БКРК на нехирургические методы приходилось 77% (табл. 2). Среди

них наибольшей популярностью пользовались традиционно применяемая при раке кожи близкофокусная рентгенотерапия [2] и криодеструкция – наиболее распространенный в амбулаторной практике метод лечения БКРК [6].

В Германии ЗОК в подавляющем большинстве случаев удаляют хирургически. Так, в земле Шлезвиг-Гольштейн в 2008 г. хирургически было удалено 98,5% меланоцитарных и 96% всех прочих ЗОК [7]. В соответствии с проведенным в Дрезденском университете анализом данных о 27 190 случаях ЗОК из 26 клинических раковых регистров 8 из 16 немецких земель за 2000–2009 гг. в Германии оперативно удалялось 96,6% всех меланом (рис. 1) [8].

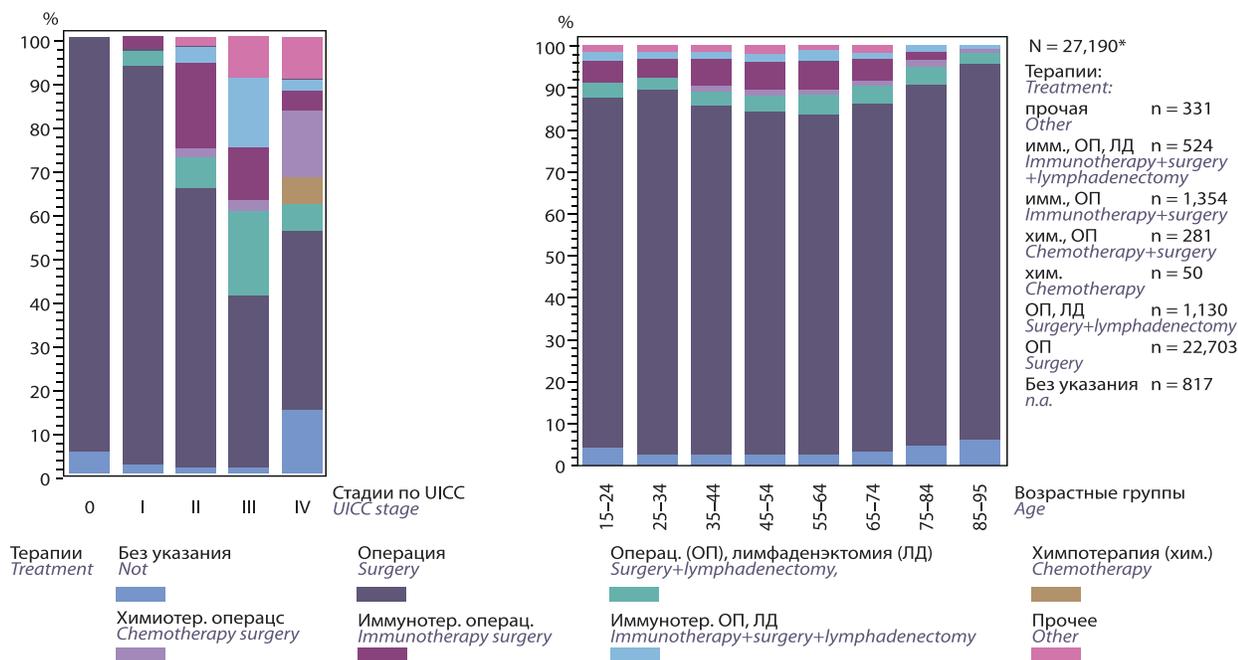


Рис. 1. Применяемые в Германии методы лечения ЗМ кожи в зависимости от стадии по классификации Международного противоракового союза (UICC) и возраста пациентов по данным Рабочего сообщества немецких онкологических центров [8]

Picture 1. Methods of malignant melanoma treatment applied in Germany according to the UICC classification and the age of patients (Working society of German cancer centers data [8])

**Таблица 2. Частота возникновения рецидивов и метастазов и проценты выживаемости при ЗОК в Германии при обычной хирургии**  
**Table 2. Local relapse, distant metastases and survival rates after traditional surgical treatment of patients with skin cancer in Germany**

Вид ЗОК Type of skin tumor	Рецидивы Local relapse	Частота возникновения Rates	Метастазы Metastases	Выживаемость Survival
БКРК Basal cell carcinoma	<p>Возникают в 70% всех случаев в течение 3 лет [88]            При небольших солидных опухолях &lt;5 мм риск рецидива – 1–2% [89], при рецидивных опухолях – до 15%, при базальноклеточном раке типа Terebrans – до 50% [34]  <i>Appear in 70% of all cases within 3 years [88]. In case of small solid tumor &lt;5 mm risk of local relapse is 1–2%, if relapsed tumor – up to 15%, and in case of basal cell carcinoma Terebrans type – up to 50% [34]</i></p>	<p>Реже чем 1:1000 [88]  <i>Less than 1:1000</i></p>	Метастазы Metastases	<p>Может привести к смерти только в результате локальных разрушений жизненно важных структур (аррозии артерий или проникновение в черепную коробку)  <i>In case of artery atrosion or skull penetration may lead to death</i></p>
Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	<p>Возникают в течение 5 лет, в большинстве случаев – в течение первых 2 лет [36]            Даже при больших зонах безопасности (&gt;1 мм) частота рецидива – до 53% [36]            При десмопластической ПКК с высоким удельным весом стромы и узкими клеточными столбами, растущей инфильтративно, периневрально или периваскулярно – около 25% [90]  <i>Appear within 5 years, mostly – first 2 years [36]. Even with wide clear margins (&gt;1 mm) relapse rate is about 53% [36]. In case of desmoplastic squamous cell carcinoma with high stromal content and narrow cellular columns, with infiltration, perineural or perivascular way of growth – about 25% [90]</i></p>	<p>Возникают в течение 5 лет, в большинстве случаев – в течение первых 2 лет [36]            Метастазирование почти всегда развивается первично лимфогенно локорегионарно [90] и возникает только у 5% пациентов [36]  <i>Appear within 5 years, mostly – within first 2 years [36]. Metastases typically develop via locoregional lymphogenous dissemination [90] and only in 5% of cases</i></p> <p>Частота метастазирования при толщине опухоли:            &lt;2 мм, ограниченной дермисом, – 0%            2–5 мм, ограниченной дермисом – 6%            &gt;5 мм и/или инвазия гиподермы – 20%  <i>Metastases rates vary in accordance with the tumor thickness:</i>            &lt;2 mm, limited to epidermis – 0%            2–5 mm, limited to epidermis – 6%            &gt;5 mm and/or hypodermis invasion – 20%</p> <p>Частота метастазирования при инфильтрации глубоких экстрадермальных структур (хрящей, скелетных мышц или костей) при толщине опухоли:            &lt;5 мм – около 25%            &gt;5 мм – до 40%  <i>In case of deep extradermal infiltration (cartilages, muscles or bones) metastatic dissemination rate also depends on tumor thickness:</i>            &lt;5 mm – about 25%            &gt;5 mm – up to 40%</p> <p>Влияние локализации:            - на завитке ушной раковины – 10%            - на красной кайме нижней губы – 8%            - прочие локализации – около 5–6% [36]</p> <p>При локальном рецидиве ПКК вероятность появления метастазы существенно выше – 30% [91]            При десмопластической ПКК с высоким удельным весом стромы риск метастазирования около 50% [90]</p> <p><i>Localisation influence:</i>            Auricular whorl – 10%            Lower probium – 8%            Others – about 5–6% [36]</p> <p><i>Local relapse of squamous cell carcinoma increases the probability of dissemination up to 30% [91]</i>  <i>In case of desmoplastic SCC with high stromal content dissemination risk is about 50% [90]</i></p>	<p>5-летняя выживаемость:            - опухоли диаметром ≤ 2 см (T1) и до 5 мм толщиной – 80%            - опухоли диаметром 2–5 см (T2) и 5–10 мм толщиной – 68% [89]            При метастазировании – 25–50% [90]            5-year survival:            -tumor ≤2 cm in diameter (T1) and ≤5 mm of thickness – 80%            -tumor 2–5 cm (T2) and 5–10 mm of thickness – 68% [89]            Dissemination – 25–50% [90]</p>	

продолжение  
continuation

**Таблица 2. Частота возникновения рецидивов и метастазов и проценты выживаемости при ЗОК в Германии при обычной хирургии**  
**Table 2. Local relapse, distant metastases and survival rates after traditional surgical treatment of patients with skin cancer in Germany**

ЗМ кожи  
*Malignant melanoma of skin*

ЗМ может метастазировать как первично лимфогенно, так и первично гематогенно. Проблизительно две трети всех первичных метастазирований вначале ограничены регионарной областью лимфооттока. Регионарное метастазирование может проявиться в виде:

- спутниковых метастазов (до 2 см вокруг первичной опухоли), а также локальных рецидивов после удаления первичной опухоли с недостаточной зоной безопасности;

- транзитных метастазов (в коже до первого лимфоузла);

- регионарных лимфоузловых метастазов [10]

Около 90% метастазов возникают в первые 5 лет после операции [10]

Частота возникновения лимфоузловых метастазов в зависимости от толщины опухоли:

0,76–1,5 мм – 6,7%

1,51–3,0 мм – 15,1%

3,01–4,0 мм – 23,5%

> 4,0 мм – 33,5% [11]

*Malignant melanoma is potent for both lymphogenous and hematogenous dissemination. Approximately two thirds of all primary metastases are limited to locoregional lymph drainage area. Regional dissemination may develop as:*

-satellite metastases (up to 2 cm around the primary tumor), and local relapses after primary tumor removal with insufficient clear margins;

-transit metastases (intra-dermal sites);

-regional metastatic lymphnodes [10].

*About 90% metastases develop within the first 5 years after surgical treatment [10]. Frequency of metastases in lymphnodes varies accordingly to the tumor thickness:*

0,76–1,5 mm – 6,7%

1,51–3,0 mm – 15,1%

3,01–4,0 mm – 23,5%

> 4,0 mm – 33,5% [11]

10-летняя выживаемость в целом около 75–80%, составляя в зависимости от толщины при опухоли без изъязвления:

<1,0 мм – 88–95%

1,01–2,0 мм – 79–84%

2,01–4,0 мм – 64–73%

> 4,0 мм – 52–54%

10-летняя выживаемость пациентов со спутниковыми и транзитными метастазами составляет около 30–50%, пациентов с регионарными лимфоузловыми метастазами – 20–40%

При отдаленном метастазировании прогноз в большинстве случаев неблагоприятный, медиана выживаемости без лечения – 6–9 мес [17]

*10-year survival is about 75–80% depending on tumor thickness without ulceration:*

<1,0 mm – 88–95%

1,01–2,0 mm – 79–84%

2,01–4,0 mm – 64–73%

> 4,0 mm – 52–54%

*10-year survival of patients presenting satellite and transit metastases comes up to 30–50%, with metastases in regional lymphnodes – 20–40%. In case of distant metastases prognosis is unfavourable in the most of patients with median survival 6–9 months without treatment*

**Таблица 3. Размеры зон безопасности при удалении ЗМ кожи в зависимости от их вида согласно немецким и австрийским медицинским стандартам**

**Table 3. German and Austrian standards of clear margins size for surgical treatment of malignant melanoma**

Стандарт Немецкого дерматологического общества [10] <i>German Dermatological Society Standard</i>		Стандарт Австрийского общества хирургической онкологии [11] <i>Austrian Society of Surgical Oncology Standard</i>	
Толщина опухоли (по Бреслоу) <i>Breslow index</i>	Размер зоны безопасности <i>Clear margin size</i>	Толщина опухоли (по Бреслоу) <i>Breslow index</i>	Размер зоны безопасности, см <i>Clear margin size, cm</i>
<i>in situ</i>	0,5 см 0,5 см	<i>in situ</i>	0,5 см 0,5 см
<2 мм <2 мм	1 см 1 см	<1 мм <1 мм	1 см 1 см
>2 мм >2 мм	2 см 2 см	1–2 мм 1–2 мм	2 см 2 см
		>2 мм >2 мм	3 см, если можно обойтись без повышения заболеваемости <i>3 cm, if probability of morbidity is low</i>

В табл. 2 приведены показатели частоты возникновения рецидивов при использовании обычных хирургических методов из немецких стандартов лечения пациентов с различными ЗОК.

Рис. 2 демонстрирует установленную в университетской клинике г. Тюбинген вероятность появления опухолевых побегов в крае среза в зависимости от величины зоны безопасности (радиус удаленной ткани вокруг опухоли) и диаметра базалиомы и указывает на то, что для достижения при обычной хирургии достаточной защиты от рецидивов даже при малых опухолях должны планироваться большие зоны безопасности за счет ухудшения эстетического результата. Так, например, вероятность

наличия остатков опухолевых клеток при удалении базалиомы диаметром более 2 см при зоне безопасности вокруг опухоли радиусом в 3 мм составляет 45%, при зоне безопасности в 1 см – все еще 10% [9]. При ЗМ кожи при применении обычной хирургии в Германии и Австрии рекомендованы зоны безопасности радиусом в 0,5–3 см в зависимости от глубины опухоли (табл. 3) [10, 11].

Для надежного удаления опухолевых клеток при одновременном сбережении здоровой ткани в Германии уже более 30 лет [9, 12] широко применяются, особенно при опухолях с проблемной локализацией, простые и дешевые (при усло-

**Таблица 3а. Частота возникновения рецидивов и метастазов и проценты выживаемости при злокачественной меланоме кожи в Опухолевом центре г. Мюнхена (Schmidt et al., 2011) [94]**

**Table 3A. Local relapse rate distant metastases rate and survival in patients with malignant skin melanoma Munich Cancer center (Schmidt et al. 2011) [94]**

Классификация злокачественной меланомы <i>Malignant melanoma classification</i>	Пациенты <i>Patients</i>		Процент 5-летней выживаемости <i>5-year survival rate</i>		Процент 10-летней выживаемости <i>10-year survival rate</i>	
	Количество <i>Number</i>	%	Наблюдаемые % <i>Observed %</i>	В сравнении со здоровым населением % <i>In comparison with healthy population %</i>	Наблюдаемые % <i>Observed %</i>	В сравнении со здоровым населением % <i>In comparison with healthy population %</i>
Толщина (глубина) опухоли: <i>Thickness (depth) of tumor</i>						
<i>In situ</i>	1,396	11,1	95,5	102,4	90,6	104,3
<1,0 мм	6,764	54,0	94,4	101,4	87,4	101,1
<2,0 мм	2,216	17,7	86,2	93,7	72,1	85,3
<4,0 мм	1,369	10,9	65,8	73,6	51,0	63,1
>4,0 мм	776	6,2	43,9	50,7	31,4	41,1
Всего <i>Total</i>	12,521	100,0	85,1	92,5	75,2	88,6
Распространение опухоли: <i>Tumor spread</i>						
Локальное <i>Local</i>	11,327	94,6	86,5	93,9	76,4	90,0
Регионарные лимфоузлы <i>Regional lymphnodes</i>	513	4,3	50,3	53,7	35,3	40,1
Дальнее метастазирование <i>Distant metastases</i>	135	1,1	17,3	19,3	=	=

Таблица 4. Сравнение показателей рецидивности при лечении немеланомных 30К в России и Германии  
 Table 4. Comparison of relapse rates after malignant skin tumors treatment (excluding melanoma) between Russia and Germany

Опухоль Tumor type	Показатели рецидивности, % Relapse rate, %	
	Россия Russia	Германия Germany
	Различные лечебные методы (наблюдение от нескольких месяцев до 5 лет) [2–4, 6, 39, 40] Various treatment methods (several months – 5 years of follow-up)	Обычная хирургия [36, 89, 90] Traditional surgery [36, 89, 90]
Первичный БКРК Primary basal cell carcinoma of skin	1,1–33,3	1–2% при малых солидных опухолях глубиной <5 мм до 50 при глубокопроникающих базалиомах 1–2% in case of small solid tumor with depth <5 mm Up to 50% with deeply penetrating tumors
Рецидивный БКРК Relapsed basal cell carcinoma	14,6–48,0	0,5% через 10 лет 0,5% at 10 years
Первичные ПКК Primary squamous cell carcinoma	-	до 53% даже при больших зонах безопасности (>1 см) up to 53% even with sufficient clear margins (>1 cm)
		МКХ с трехмерной гистологией (Тюбингенские методы) [92] Microsurgery with 3D histology (Tubingen methods) [92]
		5,3% через 10 лет при очень распространенных опухолях 5,3% at 10 years, even with locally extended tumors
		0,7% через 7 лет при глубине опухоли <5 мм 15,0% через 7 лет при глубине опухоли >5 мм 0,7% at 7 years with tumor depth <5 mm 15% at 7 years with tumor depth >5 mm

вии использования автоматизированной инфильтрационной локальной анестезии) Тюбингенские методы микроскопически контролируемой хирургии (МКХ), представляющие край среза удаленной ткани трехмерно и без диагностических пробелов.

При их использовании на кожу пациента преоперативно наносятся клинические границы подлежащей удалению опухоли. Вокруг них помечают второй круг, показывающий ведение надреза с необходимой зоной безопасности. Размеры зоны безопасности и опухоли документируются. Чтобы позднее иметь точную пространственную ориентацию, подлежащая удалению ткань маркируется нитью на уровне 12 ч по отношению к оси тела. Это позволяет определить для гистологического результата клиническую локализацию соответствующих сегментов круга по часам. Если необходимо повторное удаление опухолевых клеток, оно может быть проведено целенаправленно в определенной

области [13]. Гистопатолог проводит анализ краев среза препарата под микроскопом с 250-кратным увеличением. В редких случаях проводится до 4–5 малых 10-минутных вмешательств под местной анестезией [14].

Частота возникновения рецидивов при использовании Тюбингенских методов МКХ – самая низкая в мире и по итогам лечения более 20 000 пациентов составляет:

- первичные базалиомы – 0,5% после 10 лет;
- большие рецидивные базалиомы – 5,3% после 10 лет;
- первичные ПКК толщиной (глубиной) до 5 мм – 0,7% после 7 лет;
- первичные ПКК толщиной более 5 мм – 15% после 7 лет [15].

Так как возвращение опухолей значительно чаще при рецидивах, важно применять эти методы уже при первичном лечении [9].

Данные о рецидивности рака кожи при применяемых в России и Германии методах лечения обобщены в табл. 4.

## Метастазы при 30К

В табл. 2 представлены показатели частоты возникновения метастазов и выживаемости при различных 30К при использовании обычных хирургических методов из немецких стандартов лечения и обзоров литературы двух диссертаций.

Исследование Мюнхенского опухолевого центра 2000 г. зафиксировало худшие показатели 10-летней выживаемости пациентов с меланомами, чем указано в табл. 2 (рис. 3). Согласно этим данным, около 38% пациентов с локорегионарным рецидивом в качестве первой прогрессионной формы (локальный рецидив, транзитные метастазы, регионарные лимфоузлы) после безопухолевого периода, длящегося в среднем 32 мес, живут еще 5 лет. После отдаленного метастазирования около 60% пациентов умирают

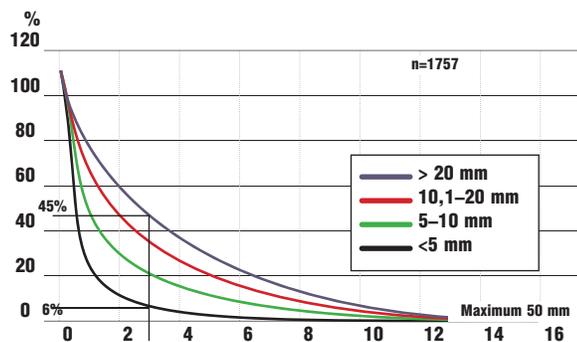


Рис. 2. Вероятность субклинической латеральной инфильтрации при БКРК в зависимости от диаметра опухоли (по Бройнингеру и Дитцу) [9]  
 Picture 2. Subclinical lateral infiltration probability with basal cell carcinoma of skin in accordance to the tumor diameter (by Broyninger and Ditz) [9]

**Таблица 5. Послелечебные обследования, рекомендуемые немецкими стандартами лечения ЗОК [10, 36, 88]**  
**Table 5. Checkup procedures for patients with malignant skin tumors recommended by german standards of care [10, 36, 88]**

Виды ЗОК Tumor type	Послелечебные обследования Checkup procedures					
БКРК <i>Basal cell carcinoma of skin</i>	Клинический послелечебный контроль как минимум в течение 3 лет ежегодно. Пациенты с локально рецидивирующими или не полностью удаленными опухолями или с повышенным риском образования новых опухолей (иммунная супрессия, генетическое предрасположение) наблюдаются чаще (решения принимаются индивидуально) <i>Clinical examination within minimum 3 years after treatment annually. Patients with R1 resection or local relapses, as well as those with high risk of new primary tumor development due to immune suppression or genetic predilection should be examined even more frequently</i>					
ППК <i>Squamous cell carcinoma</i>	Схема послелечебных клинических обследований <i>Clinical examination scheme</i>					
	Группы риска <i>Risk groups</i>	1-й год <i>1 year</i>	2-й год <i>2 year</i>	3-й год <i>3 year</i>	4-й год <i>4 year</i>	5-й год <i>5 year</i>
	Риск не поддается оценке (опухоль толщиной до 2 мм) <i>Risk cannot be evaluated (tumor thickness &lt;2 mm)</i>	1x	1x	1x	1x	1x
	Малый риск (опухоль толщиной от 2 до 5 мм) <i>Low risk (thickness 2–5 mm)</i>	2x*	2x*	2x	2x	2x
	Высокий риск (опухоль толщиной более 5 мм) или десмопластический тип опухоли толщиной более 2 мм) <i>High risk (thickness &gt;5 mm or desmoplastic tumor type with &gt;2 mm of thickness)</i>	4x*	4x*	2x*	2x	2x
	• обязательно с УЗИ регионарных лимфоузлов • <i>ultrasound examination of regional lymphnodes is necessary</i>					
ЗМ кожи <i>Malignant melanoma of skin</i>	Схема послелечебных клинических обследований (интервалы в месяцах) <i>Clinical examination scheme (time intervals, months)</i>					
	Стадия и толщина опухоли <i>Stage&amp;tumor thickness</i>	Обследование тела 1–5-й годы <i>Whole body examination within 1–5 years</i>	Обследование тела 6–10-й годы <i>Whole body examination within 6–10 years</i>	УЗИ лимфоузлов 1–5-й годы <i>Ultrasound of lymphnodes within 1–5 years</i>	Протейн S100 1–5-й годы** <i>S100 protein within 1–5 years</i>	Визуализирующие обследования 1–5-й годы*** <i>Radiological examination within 1–5 years</i>
	I, ≤1 мм	6	12	Нет по	Нет по	
	нет по I+II, >1мм	3	6–12	6	3–6	нет**** по****
	III*	3	6	3–6	3–6	6
	IV	решается в индивидуальном порядке <i>should be individually discussed</i>				
	*Стадия III охватывает все формы локорегионарного метастазирования. Стадия IIC по стандартам AJCC (толщина опухоли >4 мм + изъязвление) должна наблюдаться как стадия III, так как прогноз сопоставим. * <i>Stage III presumes all forms of locoregional metastases. Stage IIC following AJCC standards (thickness &gt;4 mm + ulceration) – same follow-up as for stage III since prognosis is comparable.</i> ** Для подтверждения существования рецидива достаточно анализа на протеин S100. ** <i>S100 protein analysis is enough for relapse proof.</i> *** УЗИ абдоминальной области и рентгенологическое исследование грудной клетки или компьютерная томография (или МРТ, или ПЭТ). *** <i>Ultrasound of abdomen and chest X-ray or CT (or MRI, PET).</i> **** В рамках адъювантной терапии рекомендуются визуализирующие обследования с интервалами от 6 до 12 мес. **** <i>Within the period of adjuvant therapy radiological examinations are recommended with 6–12 months intervals.</i>					

в течение одного года. Более 5 лет живут 10% больных с метастазами (рис. 4) [16]. Исследование этого центра 2011 г. подчеркивает, что если при меланоме толщиной до 1,0 мм у части пациентов ожидаемая продолжительность жизни по сравнению со здоровым населением благодаря более здоровому образу жизни после шока от постановки диагноза и постоянным наблюдениям у врачей даже несколько выше, 10-летняя сравнительная выживаемость пациентов с толщиной опухоли более 4,0 мм составляет всего лишь 41% (табл. 3а). Таким образом, прогноз при злокачественной меланоме сильно зависит от толщины опухоли и необходимо выявлять опухоли на как можно более ранних стадиях (Schmidt et al., 2011, стр. 5–6) [94].

В немецких стандартах лечения ЗМ на основании результатов проспективных рандомизированных исследований и международных консенсус-конференций указывается, что

выбор размера зоны безопасности не имеет решающего значения для риска развития отдаленных метастазов и тем самым для общего показателя выживаемости. При повышении толщины опухоли возрастает риск образования метастазов в непосредственной близости от первичной опухоли. Из этого следует, что при меньшем размере зоны безопасности риск возникновения сателитных метастазов увеличивается [17].

Характерным для меланом является очень раннее распространение опухолевых клеток и образование метастазов, почти всегда в первом лимфоузле в лимфооттоке (сторожевом лимфоузле) до их проникновения в последующий лимфоузел или кровяное русло. Поэтому поражение сторожевого лимфоузла меланомными клетками является решающим для прогноза и планирования дальнейшей терапии. В Германии при повышенном риске метастазирования (при толщине опухоли от 1,0 мм по Бреслоу) рекомендуется биопсия или удаление сторожевого

**Таблица 6. Частота возникновения новых первичных видов рака при БКРК и ПКК в Северной Ирландии**  
**Table 6. Frequency of new primary tumors development after the treatment of basal cell skin carcinoma and squamous cell skin carcinoma in Northern Ireland**

Другие виды рака <i>Other types of tumor</i>	Код по ICD-10 <i>ICD-10 code</i>	Пациенты с БКРК (n=14 442) <i>Patients with skin basalioma (n=14 442)</i>					Пациенты с ПКК (n=6401) <i>Patients with squamous cell carcinoma (n=6401)</i>				
		Козфф. повышения риска <i>Risk index</i>		Доля пациентов с новым видом рака* <i>Proportion of pts with new primary tumor</i>			Козфф. повышения риска <i>Risk index</i>		Доля пациентов с новым видом рака* <i>Proportion of pts with new primary tumor</i>		
		М <i>male</i>	Ж <i>female</i>	м+ж <i>all</i>	м+ж <i>all</i>	м+ж <i>all</i>	М <i>male</i>	Ж <i>female</i>	м+ж <i>all</i>	м+ж <i>all</i>	м+ж <i>all</i>
Все <i>All</i>	C00-C97	1,11	1,07	1,09	1204	1 из 12 <i>1 from 12</i>	1,58	1,55	1,57	856	1 из 7,5 <i>1 from 7,5</i>
Все кроме немелано-цитарных ЗОК <i>All excepting non-melanoma skin tumors</i>	C00-C97, искл. C44 <i>C00-C97, excluding C44</i>	1,01	1,08	1,04	851	1 из 17 <i>1 from 17</i>	1,34	1,21	1,29	526	1 из 12 <i>1 from 12</i>
Меланома <i>Melanoma</i>	C43	2,68	2,11	2,36	38	1 из 380 <i>1 from 380</i>	3,13	0,86	2,04	15	1 из 427 <i>1 from 427</i>
ПКК <i>Squamous cell carcinoma</i>	C44	1,27	0,99	1,14	353	1 из 41 <i>1 from 41</i>	-	-	-	-	-
БКРК <i>Basal cell carcinoma</i>	C44	-	-	-	-	-	1,97	2,19	2,05	330	1 из 19 <i>1 from 19</i>
Рак легкого <i>Lung cancer</i>	C33, C34	1,13	1,19	1,15	152	1 из 95 <i>1 from 95</i>	0,94	1,40	1,05	70	1 из 91 <i>1 from 91</i>
Рак шейки матки <i>Cervix cancer</i>	C53	-	-	-	1 ж	-	-	2,89	-	4 ж	-
Рак матки <i>Endometrial cancer</i>	C54	-	1,52	-	19 ж	-	-	0,92	-	4 ж	-
Рак простаты <i>Prostate cancer</i>	C61	1,17	-	-	107 м	-	1,01	-	-	58 м	-
Рак пищевода и желудка <i>Gastro-esophageal junction cancer</i>	C15, C16	0,90	1,04	0,95	58	1 из 249 <i>1 from 249</i>	1,48	1,16	1,38	44	1 из 146 <i>1 from 146</i>
Рак пищевода <i>Esophageal cancer</i>	C15	0,91	0,69	0,82	18	1 из 802 <i>1 from 802</i>	1,76	1,52	1,68	19	1 из 337 <i>1 from 337</i>
Рак желудка <i>Gastric cancer</i>	C16	0,90	1,26	1,03	40	1 из 361 <i>1 from 361</i>	1,34	0,94	1,21	25	1 из 256 <i>1 from 256</i>
Рак кишечника <i>Intestinal cancer</i>	C18-C21	0,90	1,10	0,99	132	1 из 109 <i>1 from 109</i>	1,13	0,93	1,06	72	1 из 89 <i>1 from 89</i>
Рак толстой кишки <i>Colon cancer</i>	C18	0,92	0,99	0,95	85	1 из 170 <i>1 from 170</i>	1,09	0,87	1,01	46	1 из 139 <i>1 from 139</i>
Рак прямой кишки и ануса <i>Rectal and anal cancer</i>	C19-21	0,85	1,34	1,05	47	1 из 307 <i>1 from 307</i>	1,19	1,07	1,15	26	1 из 246 <i>1 from 246</i>
Лимфатический, кровяной рак и рак родственной ткани <i>Lymphomas, hemathological malignancies</i>	C81-C96	1,24	1,01	1,14	74	1 из 195 <i>1 from 195</i>	1,25	1,37	1,29	42	1 из 152 <i>1 from 152</i>
Злокачественные лимфомы, искл. лимфогранулематоз <i>Malignant lymphomas excepting Hodgkin lymphoma</i>	C82-C85	1,30	1,20	1,25	36	1 из 401 <i>1 from 401</i>	1,14	1,45	1,26	17	1 из 377 <i>1 from 377</i>
Виды рака, вызываемые потреблением табака <i>Tumors associated with tobacco smoking</i>	C00-C16, C22, C25, C32, C33, C34, C53, C64-C66, C67, C68, C92	0,95	1,02	0,97	306	1 из 47 <i>1 from 47</i>	1,21	1,49	1,29	206	1 из 31 <i>1 from 31</i>

\* собственный расчет на основании данных из статьи [32].

\* personal calculation on the base of own data [32].

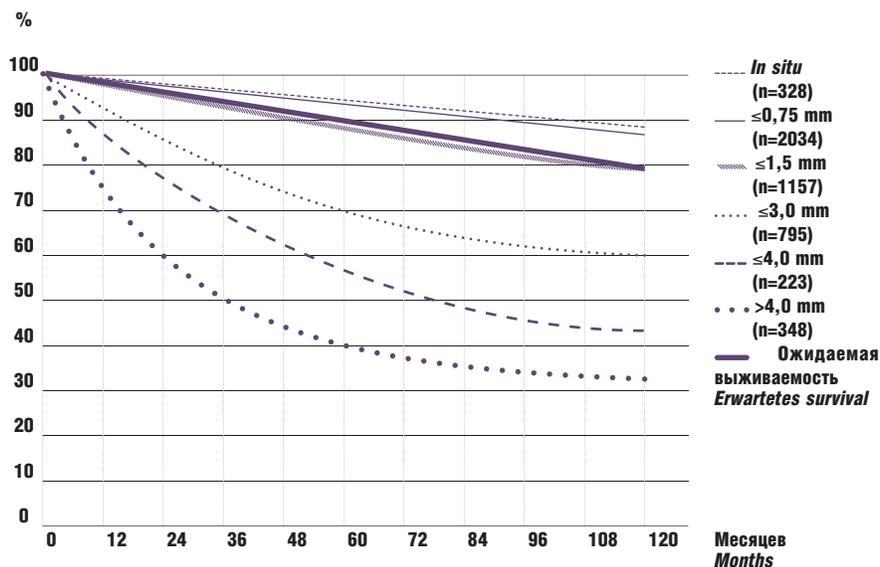


Рис. 3. Показатели выживаемости (в %) в зависимости от толщины ЗМ [16]  
 Picture 3. Survival rate (%) according to the thickness of malignant melanoma [16]

лимфоузла для исследования возможного распространения меланомных клеток. Если меланомные клетки в нем обнаружены, рекомендуется радикальное удаление всех лимфоузлов в соответствующем регионе, что позволяет излечить некоторых пациентов с такими метастазами [10, 18].

При стандартном гистопатологическом анализе лимфоузла на распространение меланомных клеток под микроскопом исследуются окрашенные срезы. При этом, особенно при малых метастазах, меланомопозитивные и меланомнегативные лимфоузлы различить сложно. Так как поверхность лимфоузлов выпуклая, разрез может быть сделан в месте отсутствия опухолевых клеток, и они останутся необнаруженными.

Разработанный в университетской клинике г. Тюбинген метод делает возможным беспробельное гистопатологическое исследование лимфоузлов благодаря их продавливанию через очень мелкое ситечко таким образом, что меланомные и здоровые клетки выделяются из клеточных комплексов. Меланомные клетки маркируются цветом и распознаются под микроскопом с точностью 1 клетка в 1 млн здоровых. Этот метод позволяет сделать количественное заключение об опухолевой нагрузке в исследуемом лимфоузле [18]. Так, согласно данным проведенного в Тюбингене исследования, при использовании этого метода позитивные результаты при анализе лимфоузлов с помощью иммуноцитохимического детектора клеток HMB45 отмечены у 44% пациентов, в то время как при стандартном гистопатологическом исследовании – только у 12% [19].

Данный метод опробован уже более чем у 1000 пациентов и стандартизирован. Благодаря его использованию больные без рас-

пространения опухолевых клеток могут обойтись без последующего применения ряда сложных лечебных методов и дорогостоящих обследований. Остальные пациенты могут выиграть от последующих лечебных методов, таких как, например, оперативное удаление всех лимфоузлов области лимфооттока и химиоиммунотерапия.

При толщине меланомы более 1,0 мм в Германии после лечения каждые 3–6 мес проводится лабораторное исследование на наличие протеина S-100 (табл. 5). Широкие исследования показали, что если у пациентов с I и II стадиями первичной опухоли сывороточный уровень S-100 только немного повышен (1,3–9% больных), то у пациентов в стадии локорегионарного метастазирования (III; 8,7–21,4% больных) и в стадии отдаленного метастазирования (IV; 67,9–89% больных) он существенно увеличен. Во время наблюдения при прогрессии опухоли зафиксировано повышение показателя S-100, а при ремиссии – его снижение [20–24]. Schultz и соавт. в 1997 г. доказали, что у пациентов с сывороточным уровнем S-100 > 0,3 мг/л время выживания короче, чем при более низких его значениях. У пациентов с сывороточным уровнем S-100 > 0,6 мг/л в III стадии заболевания метастазы в течение нескольких месяцев развиваются чаще, чем у больных с более низкими его показателями [25]. Buer и соавт. (1997) также сообщили о заметном снижении средней продолжительности жизни у пациентов с сывороточным уровнем S-100 > 0,3 мг/л (6 против 13 мес при уровне S-100 < 0,3 мг/л) [26]. Miliotes и соавт. (1996) установили, что высокий уровень S-100 ассоциируется с существенным падением медианы времени до прогресси-

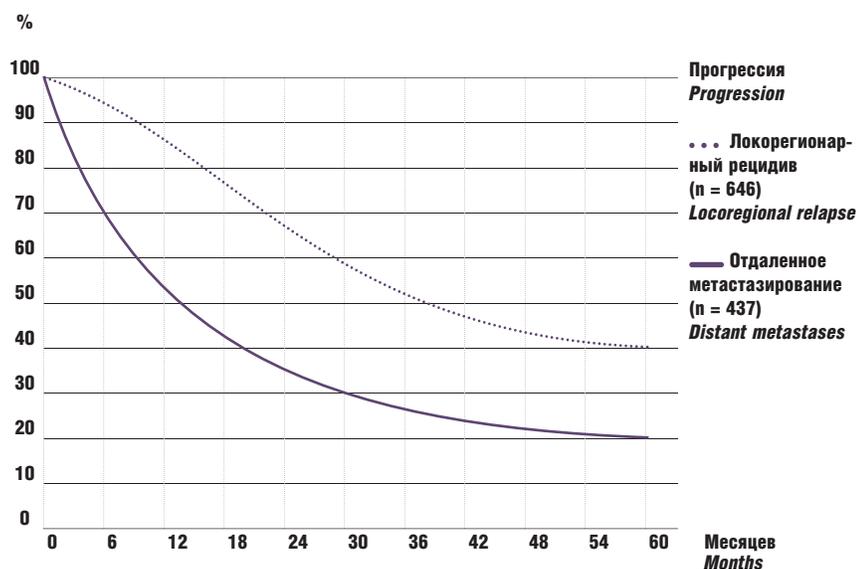


Рис. 4. Показатели выживаемости (в %) после развития отдаленных метастазов или локорегионарного рецидива в качестве первой прогрессивной формы при ЗМ [16]  
 Picture 4. Survival rates (%) after locoregional relapse or metastatic dissemination as a first manifestation of malignant melanoma progression [16]

**Таблица 7. Сравнение частоты возникновения новых первичных видов рака при БКРК и ПКК кожи в Северной Ирландии и России**  
**Table 7. Comparison of the frequency of new primary tumor development after basal cell and squamous cell skin carcinomas treatment in Northern Ireland and Russia**

Другие виды рака Other tumor types	Код по ICD-10 ICD-10 code	Частота возникновения новых первичных видов рака New primary tumor frequency							Соотношение данных из столбцов 6 и 8 Correlation between data of columns 6 and 8
		В Северной Ирландии в 1993–2002 гг.* In Northern Ireland 1993–2002				В России в 1975–2008 гг.** In Russia 1975–2008			
		Пациенты с БКРК Patients with skin basalioma	Пациенты с ПКК Patients with squamous cell carcinoma	Все больные (n=20 843) All patients (n=20 843)	Соотношение Proportion	Все больные (n=2833) All patients (n=2833)	Соотношение Proportion	Соотношение Proportion	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Все All	C00-C97	1 из 12 1 from 12	1 из 7,5 1 from 7,5	2060	1 из 10 1 from 10	742	1 из 4 1 from 4	1 : 2,5	
БКРК Basal cell skin carcinoma	C44	нет данных no data	1 из 19 1 from 19	330	1 из 19 1 from 19	317	1 из 9*** 1 from 9	1 : 2,1	
ПКК кожи Squamous cell carcinoma	C44	1 из 41 1 from 41	-	353	1 из 41 1 from 41	15	1 из 189*** 1 from 189	4,6 : 1	
БКРК и ПКК кожи Both basal and squamous cell carcinomas	C44	-	-	683	1 из 31 1 from 31	332	1 из 9 1 from 39	3,4 : 1	
Рак легкого Lung cancer	C33, C34	1 из 95 1 from 95	1 из 91 1 from 91	222	1 из 94 1 from 94	51	1 из 56 1 from 56	1 : 1,7	
Рак желудка Gastric cancer	C16	1 из 361 1 from 361	1 из 256 1 from 256	65	1 из 321 1 from 321	41	1 из 69 1 from 69	1 : 4,7	
Рак кишечника Colon cancer	C18-C21	1 из 109 1 from 109	1 из 89	204	1 из 102	45	1 из 63	1 : 1,6	
Прочие раковые заболевания Other malignancies		-	-	886	1 из 24 1 from 24	231	1 из 12 1 from 12	1 : 2	
Включая рак простаты Including prostate cancer	C61	-	-	-	-	42	1 из 68 1 from 68	-	

\* Собственный расчет на основании данных из статьи [32].

\* personal calculation on the base of own data from the paper [32].

\*\* Собственный расчет на основании данных из статьи [33].

\*\* personal calculation on the base of own data from the paper [33].

\*\*\* Это количество заболеваний может относиться не только к новым первичным видам рака, но и к рецидивам.

\*\*\* This amount of malignancies may be related not only to new tumor cases but also to local relapses.

рований: 7,6 против 33,8 мес при нормальном содержании S-100 [27]. Взаимосвязь между уровнем S-100 и прогнозом заболевания показана и в ряде других исследований [28–30]. В то же время повышенное содержание S-100 выявлено примерно у 5% здоровых пробандов [31].

## Новые первичные виды рака при ЗОК

Проведенный в Северной Ирландии масштабный анализ статистических данных за 10 лет, охватывающих 14 442 пациента с БКРК, 6401 пациента с ПКК и 1837 больных ЗМ кожи, показал повышенную склонность пациентов с ЗОК к заболеванию новыми первичными видами рака. По сравнению со всем населением страны у пациентов с базалиомами частота заболеваемости этими формами рака была повышена на 9% (у мужчин – на 11%, у женщин – на 7%). У пациентов с ПКК риск заболеть новыми видами рака был выше на 57% (на 58% у мужчин, на 55% у женщин). При этом риск заболеть ЗМ кожи у мужчин с ПКК был

в 3,6 раза выше, чем у женщин. Помимо этого как у мужчин, так и у женщин с ПКК вызываемые потреблением табака виды рака возникали значительно чаще, чем среди населения в целом (табл. 7). У пациентов с ЗМ риск заболеть новым первичным видом рака по сравнению со всем населением был в 2,06 раза выше. Опасность возникновения новой ЗМ кожи при этом была выше в 4,79 раза, базалиомы – в 4,95 раза и ПКК – в 2,5 раза [32].

Российское исследование, в рамках которого были проанализированы данные ЦКБ с поликлиникой УП Президента РФ за 32 года (1975–2006 гг.) показало, что у каждого четвертого пациента с немеланоцитарными ЗОК (у 742 из 2833) возникли повторные опухоли (табл. 7). Первый пик их возникновения пришелся на первые 2 года наблюдения, второй – на 8–9-й годы [33].

Частота возникновения различных новых первичных видов рака была у российских пациентов в 1,6–4,7 раз выше, чем в Северной Ирландии (табл. 7). Исключение составила частота развития ПКК в качестве нового первичного вида рака: в Северной Ирландии она была в 4,6 раза выше, чем в России.

**Таблица 8. Локализация немеланоцитарных ЗОК согласно данным ракового регистра в Шлезвиг-Гольштейне в 2008 г. [7]**  
**Table 8. Localization of malignant skin tumors (excluding melanoma) according to data of cancer registry in Schleswig-Holstein in 2008 [7]**

Локализация по ICD-10 <i>Localization on ICD-10</i>	Доля, % <i>proportion, %</i>		
	у мужчин <i>males</i>	у женщин <i>females</i>	Всего <i>Total</i>
Кожа губ (C44.0) <i>Lips skin</i>	1,6	2,5	2,0
Кожа глазного века (C44.1) <i>Eyelid skin</i>	2,7	5,7	4,2
Внешняя часть уха (C44.2) <i>External ear skin</i>	7,5	1,6	4,6
Кожа лица (C44.3) <i>Skin of face</i>	39,3	46,5	42,8
Волосая часть головы и шеи (C44.4) <i>Hairy part of head and neck</i>	9,0	5,7	7,4
Кожа туловища (C44.5) <i>Skin of trunk</i>	19,8	17,5	18,7
Рука и плечо (C44.6) <i>Arm and shoulder skin</i>	9,8	9,2	9,5
Нога и бедро (C44.7) <i>Leg and hip</i>	4,7	7,2	5,9
Перекрывающиеся области (C44.8) <i>Overlay regions</i>	0,1	0,0	0,1
Без указания локализации (C44.9) <i>No concrete location</i>	5,6	4,0	4,8
Всего <i>In total</i>	100,0	100,0	100,0
В т. ч. в области головы и шеи (C44.0, C44.1, C44.2, C44.3, C44.4) <i>Including head and neck region</i>	60,1	62,0	61,0

Эта разница может быть еще выше, так как неизвестно, являются ли исследованные в России случаи заболевания ПКК только новым первичным видом рака или могут относиться и к рецидивам.

Для своевременного выявления рецидивов, метастазов и новых первичных видов рака при ЗОК в Германии действуют следующие стандарты послеоперационного наблюдения.

#### Немецкий стандарт послелечебного наблюдения при базалиомах [34]

Даже после МКХ первичных опухолей, несмотря на очень низкую частоту возникновения рецидивов, из-за возможности возникновения новых первичных опухолей (в 30% случаев) Немецкими стандартами лечения базалиом предписано как минимум трехлетнее наблюдение с периодичностью 1 раз в год с точной инструкцией для самоконтроля.

##### 1. Наблюдение больных из группы риска

Пациенты с локально-рецидивирующими или неудаленными полностью опухолями или же с высоким риском возникновения новых опухолей наблюдаются чаще (например, каждые 6 мес) и в течение всей жизни. Эффективная профилактика не разработана, для базалиом не была доказана профилактическая значимость использования солнцезащитных средств.

##### 2. Особенности наблюдения и профилактики при базальноклеточном невусном синдроме

Базальноклеточный невусный синдром наследуется аутосомно-доминантно и имеет высокую степень проникновения. Он возникает из-за мутации или делеции РТСН-гена. Уже в раннем возрасте, но в большинстве случаев с третьего десятилетия жизни, возникают многочисленные базальноклеточные кар-

циномы, как правило, в подверженных солнечному облучению областях тела (на голове), но бывают и в других местах, например, на туловище. Они сопряжены и с другими изменениями кожи и скелета (ладонно-подошвенные кератозы, одонтогенные кисты, аномалии ребер и позвонков, синдактилия, гипертелоризм, катаракта и внутричерепные кальцификации).

Исследования по медикаментозной профилактике показали действенность длительного лечения изотретиноином в дозе 1 мг/кг. Но возникающие при этом побочные явления делают это

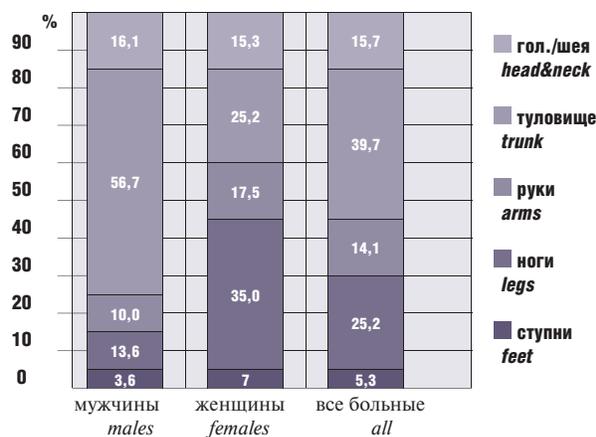


Рис. 5. Локализация ЗМ по данным Мюнхенского опухолевого центра [16]

Picture 5. Localization of malignant melanoma (Munich Cancer Center data [16])

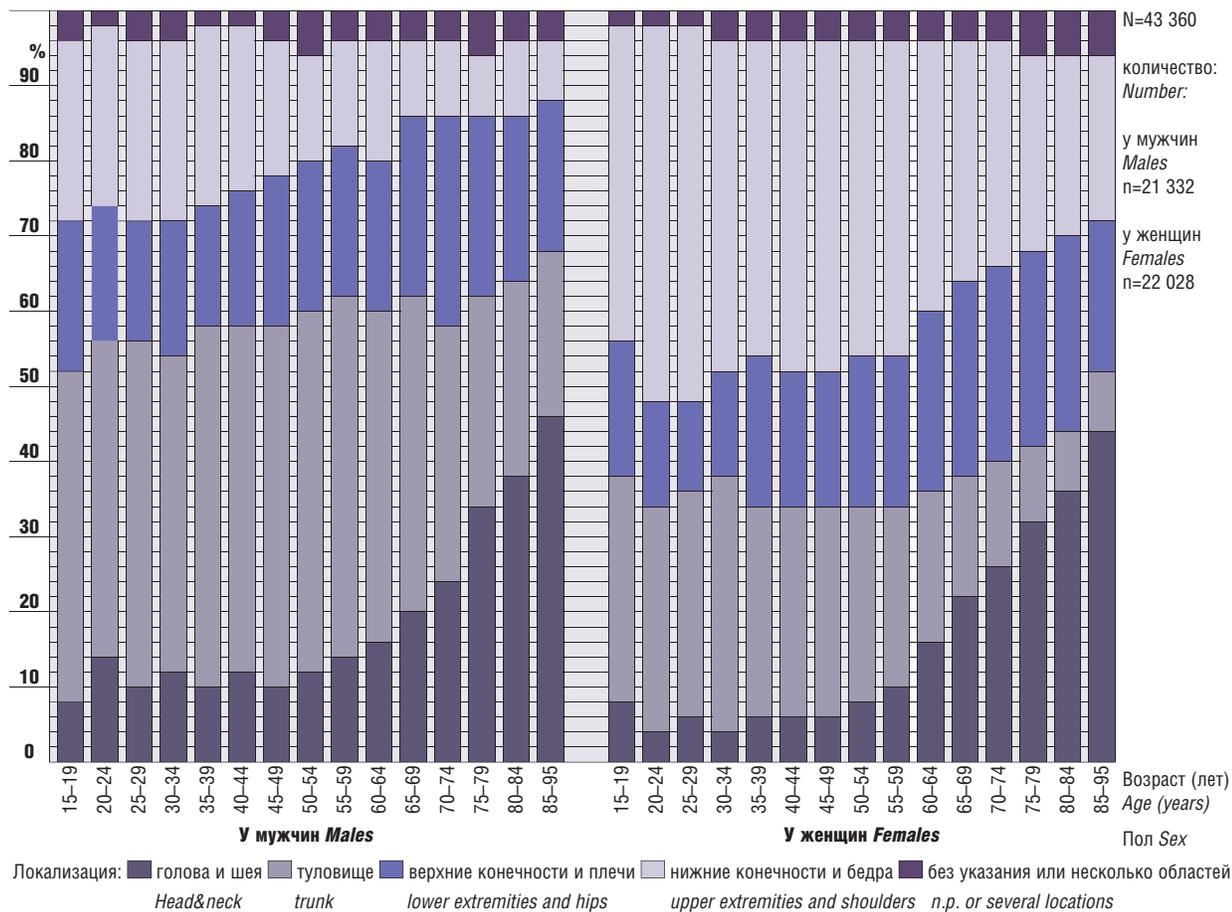


Рис. 6. Локализация ЗМ по возрастным группам и полу по данным Рабочего сообщества немецких опухолевых центров [8]  
 Picture 6. Localization of malignant melanoma in accordance with age and sex (Working society of German cancer centers data [8])

лечение для большинства пациентов неприемлемым. Необходима защита от ультрафиолетового облучения (текстиль).

Лечение базальных карцином проводится в большинстве случаев хирургическим удалением опухоли, лучевая терапия противопоказана. Лечебными альтернативами является локальное применение фторурацила и имиквимода (5% мазь). Особый интерес вызывает последний метод, показавший в последнее время хорошие результаты с полным излечением. Наблюдение должно осуществляться каждые 3–6 мес, чтобы как можно раньше выявить новые базальноклеточные карциномы и провести лечение еще при их малой распространенности.

#### Немецкий стандарт послелечебного наблюдения при ПКК [35, 36]

Однозначных данных относительно последующего наблюдения за больными при плоскоклеточном раке в литературе нет. В Немецких стандартах лечения ПКК рекомендуется опробованная в университетской кожной клинике г. Тюбинген схема (табл. 5). Наблюдение заключается главным образом в клинических обследованиях для оценки локорегионарного состояния. При сложных случаях проводится УЗИ регионарных лимфоузлов. Рекомендуется 5-летний контроль с указанными в табл. 5 и зависящими от степени риска интервалами.

#### Немецкий стандарт послелечебного наблюдения при меланоме [10]

В соответствии с Немецкими стандартами лечения меланомой объем и частота последующего наблюдения ориентируются на параметры опухоли или ее стадию. Наблюдение должно прово-

диться в первые 5 послеоперационных лет особо интенсивно, так как в этот период возникает 90% метастазов. Поздние метастазы также не исключены, поэтому общая продолжительность наблюдения составляет 10 лет. При этом должны преследоваться следующие цели:

- установление отсутствия опухоли или раннее выявление прогрессии;
- наблюдение за характером пигментации для раннего выявления предвестников меланомы и вторичных меланом;
- психосоциальное поощрение;
- документация течения болезни;
- проведение адьювантной терапии и наблюдение за ее результатами.

Рекомендации по наблюдению за пациентами обобщены в табл. 5. При всех ЗОК подчеркивается важность разъяснения пациентам необходимости самостоятельного контроля с подробной инструкцией по его проведению.

### Косметические дефекты при ЗОК

Наличие опухолей в области головы и шеи сопряжено с повышенной опасностью для пациентов и высокими затратами на операции с возможными последующими крупными косметическими дефектами.

Согласно раковому регистру земли Шлезвиг-Гольштейн, локализация немеланоцитарных ЗОК (87% у мужчин и 80% у женщин [1]) в области головы и шеи составляет 61%

(табл. 8), что значительно ниже показателя, указанного в Немецких стандартах лечения рака кожи, в соответствии с которыми около 80% базалиом приходится на область головы и шеи, а около 90% ПКК – на область лица [34, 35]. Локализация ЗМ значительно отличается от локализации БКРК и ПКК кожи и, согласно исследованию Мюнхенского опухолевого центра, имеет значительные половые различия. В соответствии с этим исследованием на область головы и шеи приходится 15,7% всех ЗМ (рис. 5) [16]. На рис. 6 представлена зависимость локализации меланом кожи от возраста пациентов и пола по результатам исследования Дрезденского университета.

Благодаря применению Тюбингенских методов МКХ операции по удалению ЗОК проводятся в Германии с максимально возможным сбережением здоровой ткани с хорошими косметическими результатами. Согласно данным исследования, в рамках которого заключения об эстетических результатах 4868 проведенных таким способом операций делали домашние врачи пациентов, в более чем 80% случаев они были оценены как «хорошие» и «очень хорошие».

Анализ данных Немецкого института возмещения больничных затрат показывает, что 80% (35 476 из 44 310) всех проведенных в немецких больницах в 2008 г. высокотехнологичных пластических операций по поводу ЗОК пришлось на область головы и шеи [37], причем количество выполненных пластических операций соответствует 36,5% всех новых случаев инвазивных ЗОК в области головы и шеи (97 170 случаев).

Кроме того, по оценке немецких протезистов, ежегодно для пациентов, которым невозможно провести реконструктивные операции, индивидуально изготавливается около 1500 экзопротезов для челюстно-лицевой области со сроком службы около 2 лет [38]. Большинство из них – онкологические больные.

В РФ, по данным российских онкологов, в год проводится всего лишь около 2000 реконструктивных операций после удаления опухолей лицевой области. Тот факт, что лаборатории по изготовлению силиконовых экзопротезов для челюстно-лицевой области в Москве, Уфе и Самаре изготавливают только по 15–30 изделий в год, косвенно также свидетельствует о том, что подавляющему большинству российских пациентов со ЗОК в лицевой области опухоли хирургически не удаляются.

## Заключение

Проведенный анализ свидетельствует о том, что используемые в России методы лечения ЗОК сопряжены с высокой частотой рецидивов, метастазов и косметических изъянов у пациентов и ведут к более частому развитию новых первичных видов рака, чем в Западной Европе, а послелечебное наблюдение за больными недостаточное. Утверждения российских дерматологов о низкой эффективности хирургических методов лечения ЗОК кожи и распространенности нехирургических методов лечения в экономически развитых странах не соответствуют действительности и вызваны недостаточной обученностью дерматологов хирургическим методам лечения, незнанием существующих в мире уже более 30 лет лечебных методик.

Для вывода России на европейский уровень лечения ЗОК рекомендуется скорейшее внедрение в клиническую практику соответствующих немецких стандартов лечения больных.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белова И., Бройнингер Х. Взаимосвязь скрининговых обследований и показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи на примере Северной Германии и Москвы. 2013. В печати.
2. Панова А.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение первично-множественного рака кожи. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2007.
3. Андрюхина В.В. Хирургическое лечение базалиом в целостно-лицевой и шейной области. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., МОНИКИ, 2010.
4. Волгин В.Н. Клинико-эпидемиологический мониторинг базально-клеточного рака кожи и оптимизация лечения методом фотодинамической терапии. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2009.
5. Агешина С.В. Воздушно-плазменные потоки в лечении первичного и рецидивного базальноклеточного рака кожи головы и шеи. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2010.
6. Третьякова Е.И. Современные методы лечения базально-клеточного рака кожи // Дерматология. 2010. № 2.
7. Pritzkeleit R., Holzmann M., Eisemann N., Gerdemann U., Katalinic A. Krebs in Schleswig-Holstein Band 9. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008 Institut für Krebs Epidemiologie e.V., 2011:46, 48.
8. Klug S-J, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C. Update Epidemiologie malignes Melanom in Deutschland. Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden. 30. Deutscher Krebskongress 23. Februar 2012.
9. Breuninger H, Konz B, Burg G. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bei malignen Hauttumoren. Deutsches Ärzteblatt 2007;104(7):427–32.
10. Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, et al. Malignes Melanom der Haut. Leitlinie 2008:142–151, [http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll\\_g\\_03.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_g_03.pdf)
11. Göhl J, Meyer Th. Malignes Melanom der Haut. Therapie-Handbuch, Online-Version des Loseblattwerks, [http://www1.us.elsevierhealth.com/THB/chapter\\_L015.php#t115005](http://www1.us.elsevierhealth.com/THB/chapter_L015.php#t115005)
12. Löser C, Rompel R, Breuninger H, et al. Leitlinien der Deutschen dermatologischen Gesellschaft (DDG): Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC). Hrg. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/064, 2009.
13. Konrad H. Histologische Aufarbeitung von Tumorexizdaten mit lückenloser Schnittrandkontrolle. Jena Derma News, Ausgabe 2, Okt. 1999: 4.
14. 3D-Histologie schützt vor Basaliom-Rezidiven. Ärzte Zeitung, 29.04.2005.
15. Medical Tribune Kongressbericht. Mit „Tübinger Torte“ und Flunder-Technik Basaliome garantiert entfernen. MTD; 2001; 51/52: 36, <http://www.medical-tribune.de/patienten/news/11247/>
16. Schmidt M, Hölzel D. Klinisch-epidemiologische Daten zum malignem Melanom aus dem Bereich des Tumorzentrums München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. In: Maligne Melanome. Tumorzentrum München, 5. überarbeitete Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag, München, Bern, Wien, New York, 2000: 4–6, [http://tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/697\\_Manual\\_Maligne\\_Melanome.pdf](http://tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/697_Manual_Maligne_Melanome.pdf)
17. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. Vers. 15, 02/2005, [http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinie\\_melanom\\_ado\\_2005.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinie_melanom_ado_2005.pdf)
18. Bio-pro – Das Biotechnologie und Life Sciences Portal Baden-Württemberg. Gestreute Melanomzellen früher und sicher erkennen. 22.06.2009, <http://www.bio-pro.de/magazin/thema/03779/index.html?lang=de&artikelid=/artikel/03951/index.html>
19. Ulmer A, Fischer JR, Schanz S, et al. Detection of Melanoma Cells Displaying Multiple Genomic Changes in Histopathologically Negative Sentinel Lymph Nodes. Clin Cancer Res 2005;11(15):5425–32.

20. Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T, Mezger J, Klingmüller D: Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1995;31:924–8.
21. Hauschild A, Engel G, Brenner W, et al. Sangtec S-100S is a reliable serum marker for metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1997;7:S55.
22. Henze G, Dummer R, Joller-Jemelka H, Böni R, Burg G. Serum S100 – a marker for disease monitoring in metastatic melanoma. *Dermatology* 1997;194:208–12.
23. Abraha HD, Fuller LC, Du Vivier AWP, Higgins EM, Sherwood RA. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1997;137:381–5.
24. Ghanem G, Loir B, Sales F, et al. Serum protein S-100 is a useful marker in metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1997;7:S55.
25. Burg G, Nestle F, Dummer R. Neue Erkenntnisse zum malignen Melanom. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94:A-1191.
26. Miliotes G, Lyman GH, Cruse CW, et al. Evaluation of new putative tumor markers for melanoma. *Ann Surg Oncol* 1996;3:558–63.
27. Hauschild A, Michaelsen J, Brenner W, et al. Prognostic significance of serum S100B detection compared with routine blood parameters in advanced metastatic melanoma patients. *Melanoma Res* 1999;9:155–61.
28. Bröcker E, Bastian B, Dummer W. Von der immunologischen zur molekularen Melanomdiagnostik. *Z Hautkrankh* 1997;72:168–72.
29. Schultz E, Diepgen T, Driesch P. Clinical and prognostic relevance of serum S100B protein in malignant melanoma. *Br J Derm* 1997;138:426–30.
30. Deichmann M, Benner A, Bock M, et al. S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1891–6.
31. Chernyak O. Nachweis zirkulierender Tumorzellen als prognostischer Marker beim malignen Melanom im Stadium I und II. Dissertation. FU Berlin, 2004.
32. Cantwell MM, Murray LJ, Catney D, et al. Second primary cancers in patients with skin cancer: a population-based study in Northern Ireland. *Br J Cancer* 2009;100:174–7
33. Коленко Н.Г. Современные подходы к диспансерному наблюдению больных раком кожи. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009.
34. Breuninger H, Sebastian G, Kortmann R-D, et al. Deutsche Leitlinie: Basalzellkarzinom, Vers. 17, 02–2005.
35. Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD, et al. Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider, Vers. 12, 02–2005.
36. Breuninger H, Sebastian G, Garbe C. Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, Vers. 2.8, 14.07.2003.
37. Institut für Entgeltssystem im Krankenhaus. Datenbank, <http://www.g-drug.de>
38. Белова И.А. О необходимости развития эктопротезирования челюстно-лицевой области и дыхательных путей в России // *Российская стоматология*. 2009. № 2. С. 4–11.
39. Кондратьева Е.Г. Сравнительная характеристика методов диагностики раков кожи, эффективность лечения базальноклеточного рака. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2010.
40. Матвеева О.В. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с локальным применением фотосенсибилизатора. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., МОНИКИ, 2009.
41. Юденфренд С. Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. М.: Мир. 1965. 484 с.
42. Wilson BD, Mang TS, Stoll H, et al. *Arch Dermatol* 1992;12:1597–601.
43. Апатенко А.К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. М., Медицина, 1973. 240 с.
44. Дерматоонкология. Под ред. Г.А. Галил-Оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. М., 2005. С. 115–137, 332–368.
45. Braun-Falco O, Plowig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*, Springer-Verlag Berlin, 1991.
46. Moj RL, Taceri DP, Osted A. *Practical management of skin cancer*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999.
47. Снарская Е.С. Лечение базально-клеточного и метатипического рака кожи внутритканевым обкалыванием препаратов интерферона // *Рос. журн. кожн. и венерол. болезней*. 2005. № 1. С. 8–16.
48. Юцковский А.Д., Шутенко Т.В., Стефанович Я.А., Мазаева Т.В. Хирургическая дерматокосметология: опыт и перспективы // *Рос. журн. кожн. и венерол. болезней*. 2001. № 1. С. 68–71.
49. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face – surgery or radiotherapy? *Res random study*. *Br J Cancer* 1997;76:100–6.
50. Bernardeau K, Derancourt C, Cambie M, et al. Cryosurgery of basal cell carcinoma: a study of 358 patients. *Ann Dermatol Venerol* 2000;127:175–9.
51. Sebestean G, Scholtz A. *Dermatol Mschr* 1985;171:38–44.
52. Пустынский И.Н., Пачес А.И., Любаев В.Л. и др. Влияние локального криоэнного воздействия на биологическую ткань / *Сборник научных трудов «Медицинская криология»*. М., 2006. С. 33–35.
53. Пустынский И.Н., Пачес А.И., Ткачев С.И. и др. Использование современных криоэнных технологий в лечении больных с новообразованиями головы и шеи / *Материалы 1-й Общероссийской научно-практической конференции «Криомедицина. Современные методы»*. М., 2007.
54. Спиридонова Н.З. Криохирurgia в челюстно-лицевой области: Учебная лекция для врачей. М.: РМАПО, 2007. С. 35.
55. Спиридонова Н.З., Плотников Н.А., Лаврищева Г.И. Деструктивные и репаративные процессы после криовоздействия на костный регенерат. // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* 1990. № 15. С. 478–81.
56. Писклакова Т.П. Региональный регистр базально-клеточного рака кожи как основа мониторинга, диспансеризации и оптимизации лечения больных. Автореф. дисс. докт. наук. М. 2004.
57. Preston DS, Stern RS. Nonmelanoma cancers of the skin. *N Eng J Med* 1992;327:1649–62.
58. Kuflik EG, Gage AA. Cryosurgical treatment for skin cancer. *NY Igaku-Shoin* 1990;35–51.
59. Chakrabarty A, Geisse JK. *Medical Therapies for Non-Melanoma Skin Cancer*. *Clin Dermatol* 2004; 22:183–8.
60. Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю. и др. К проблеме лечения базалиом кожи // *Рос. журн. кожн. и венерол. болезней*. 2005. № 6. С. 4–9.
61. Молочков В.А., Сухова Т.Е., Романко Ю.С. К эффективности различных методов удаления базальноклеточного рака кожи / *Материалы научно-практической конференции дерматовенерологов «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии» Россия*. 2008. С. 54.
62. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. М.: Медицина, 2003. С. 136.
63. Сухова Т.Е. Особенности клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка метода фотодинамической терапии базалиомы на основе отечественного фотосенсибилизатора фотосенса. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2001.
64. Shorr N, Perry JD, Goldberg RA, Hoenig J, Shorr J. The safety and applications of acellular human dermal allograft in ophthalmic plastic and reconstructive surgery: a preliminary report. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2000;16:223–30.
65. Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL, Wheeland RG. Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1986;12:860–5
66. Морозов А.И. Барканов А.И. Меленчук И.П. Лечение рака кожа // *Вопр. онкологии*. 1976. № 8. С. 66–70.
67. Пустынский И.Н., Пачес А.И., Ткачев С.И. и др. Использование современных криоэнных технологий в лечении больных с новообразованиями головы и шеи / *Материалы 1-й Общероссийской научно-практической конференции «Криомедицина. Современные методы»*. М., 2007.

68. Calzavara Pinton PG. Repetitive photodynamic therapy with topical delta aminolevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. *Photochem Photobiophys* 1995;29:53–7.
69. Странадко Е.Ф. Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике. М., 1997. С. 173–184.
70. Таранец Т.А. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2007.
71. Braverman IM, Keh A, Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J Invest Dermatol* 1990;95:283.
72. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1984. 456 с.
73. Dahl E, Aberg M, Rausing EL, Rausing EL. Basal cell carcinoma. An epidemiologic study in a defined population. *Cancer* 1992;70(1):104–8.
74. Блозналите Л., Пономарев И. Эффективность фотодинамической терапии опухолей различной гистологической структуры // Рос. онкол. журнал. 1997. № 4. С. 18–21.
75. Каплан М.А., Романко Ю.С., Евстигнеев А.Р. Лазеры на парах меди и золота в медицине. М., 1998. С. 55–60.
76. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Оптимизация параметров фотодинамической терапии рака кожи / Материалы научно-практической конференции с международным участием «Лазерная медицина XXI века». М., 2009. С. 104.
77. Jianxin C, Shuangmu Z, Rong C. Depthresolved spectral imaging of rabbit oesophageal tissue based on two-photon excited fluorescence and second-harmonic generation. *N J Physics* 2007;9:4–12.
78. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Молочков В.А. и др. О применении фотодинамической терапии в лечении солитарных и множественных базалиом // Рос. журн. кожн. и венерол. болезней. 2000. № 4. С. 4–10.
79. Dougherty D. Photodynamic therapy. *Medical Radiology Innovation on Radiation Oncology*. Eds. H.K. Withers, Peters. N.Y. Springer-Verlag, 1992: 175–188.
80. Cornell RC, Greenaw HT, Tucker SB, et al. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J Am Acad Derm* 1990;23:694–700.
81. Королева Л.П., Молочков В.А., Хлебникова А.Н. К эффективности оculoопухоловой и внутриопухоловой интерферонотерапии базалиом // Рос. журн. кожн. и венерол. болезней. 2007. № 5. С. 54–58.
82. Lippman SM, Kessler JF, Mejskens FL. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents (part 2). *Cancer Treat Rep* 1987;120:493–515.
83. Абдуразаков М.И.: Экспериментально-клиническое обоснование применения в онкологии лазеров непрерывного действия на основе углекислого газа. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1981.
84. Плетнев Л.Д. Лазеры в клинической медицине. М., 1981.
85. Наседкин А.Н., Зенгер В.Г. Лазеры в оториноларингологии. М.: ТОО «Фирма «Техника», 2000. 140 с.
86. Kilmer SL, Chotzen VA. Ultrapulse laser treatment for basal cell carcinomas. *Lasers Med Surg Supp* 1996;8:36.
87. Татосян А.Г. Молекулярно-генетические изменения в злокачественных клетках / Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Зарудзе. М., 2000. С. 57–74.
88. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, et al. Basalzellkarzinom der Haut. Leitlinie 2008:131–135, <http://www.krebsgesellschaft.de>
89. Beckering H. Schnellschnittdiagnostik bei malignen Tumoren der Haut. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, 2003, [http://miami.uni-muenster.de/servlets/DerivateServlet/ Derivate-1301/diss\\_beckering.pdf](http://miami.uni-muenster.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-1301/diss_beckering.pdf)
90. Breuninger H, Bootz F, Hauschild A, et al. Plattenepithelkarzinom der Haut. Leitlinie, 2008:136–141, <http://www.krebsgesellschaft.de>
91. Lenk F. Die prognostische Wertigkeit verschiedener klinischer und histologischer Parameter für das Plattenepithelkarzinom der Haut und der Unterlippe. Ergebnisse der Tumornachsorge von Patienten der Universitätsklinik Homburg zwischen 1987 und 1995. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, 2007.
92. Medical Tribune Kongressbericht. Mit „Tübinger Torte“ und Flunder-Technik Basaliome garantiert entfernen. *MTD* 2001;51/52:36.
93. Institut für Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenbank, <http://www.g-drg.de>
94. Schmidt M, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie. In: Manual Maligne Melanome. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, Bern, Wien, New York, 2011: 1–7.

## ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### TARGETED THERAPY CAPABILITIES IN THE TREATMENT OF DISSEMINATED MEDULLARY THYROID CANCER

И.В. Решетов, Г.Н. Егоров, В.Н. Васильев

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва  
Контакты: Решетов Игорь Владимирович – reshetoviv@mail.ru

*I.V. Reshetov, G.N. Egorov, V.N. Vasiljev*

*Moscow P.A. Herten Cancer Institute, Moscow, Russia*

*Contacts: Reshetov Igor Vladimirovich – reshetoviv@mail.ru*

Представлены данные о различных формах медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), особенностях их клинического течения. Рассматриваются современные подходы к хирургическому и консервативному лечению МРЩЖ, включая таргетную терапию. Перспективным таргетным препаратом при МРЩЖ является тирозинкиназный ингибитор вандетаниб, характеризующийся достаточно благоприятным профилем безопасности. Первые успешные результаты применения вандетаниба, а также новые данные о препарате кабозантиниб свидетельствуют о перспективах этого подхода к лечению МРЩЖ. Представлен клинический пример применения вандетаниба у больной генерализованным МРЩЖ, иллюстрирующий опыт применения этого препарата в клинике МНИОИ им. П.А. Герцена.

**Ключевые слова:** медуллярный рак щитовидной железы, таргетная терапия, вандетаниб, кабозантиниб

*Data on various forms of medullary thyroid cancer and specifics of their clinical development are presented in this article. Modern approaches of surgical and conservative treatment including targeted therapy were reviewed. Vandetanib, tyrosine kinase inhibitor, is considered as perspective targeted drug with rather favorable safety profile. The first successful experience of its application, as well as some new data on cabozantinib, shows the perspectives of this treatment approach. The clinical case of vandetanib application on a patient with disseminated medullary thyroid cancer illustrates the first experience of its use in Moscow P.A. Herten Cancer Institute.*

**Key words:** medullary thyroid cancer, targeted therapy, vandetanib, cabozantinib

Заболеемость раком щитовидной железы (РЩЖ) неуклонно растет. Наибольшие показатели заболеваемости среди населения выявляются в областях с повышенным радиационным фоном. Из всех злокачественных форм опухолей щитовидной железы (ЩЖ) медуллярный рак (МРЩЖ) составляет 4–8%. При этом, по данным различных авторов, впервые установленный диагноз МРЩЖ с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов составляет до 50% [1–5].

Медуллярный рак происходит из парафолликулярных клеток (так называемых С-клеток) ЩЖ. Эти клетки происходят из нейроэктодермы и синтезируют преимущественно кальцитонин, который не участвует в обмене веществ, как другие гормоны ЩЖ. Опухоль, как и нормальные С-клетки, сохраняет способность вырабатывать кальцитонин, содержание которого в крови у подавляющего числа больных во много раз превышает норму.

Кальцитонин первично синтезируется как препрогормон с молекулярной массой 17 кДа. После отщепления короткого N-концевого сигнального пептида он находится в секреторных гранулах. Период полураспада составляет 12 мин. Основная функция кальцитонина – уменьшение концентрации кальция в плазме крови. Увеличение уровня внеклеточного кальция стимулирует секрецию кальцитонина. Очевидно, кальцито-

нин ингибирует активность остеокластов, в результате чего уменьшается мобилизация кальция из кости. Определение этого гормона применимо в качестве скринингового теста у членов семьи пациентов с медуллярной карциномой. Повышение уровня кальцитонина может наблюдаться при беременности и заболеваниях легких.

Клетки МРЩЖ обладают очень высокой биосинтетической активностью. Установлено, что они могут секретировать кортикотропин, меланоцитостимулирующий гормон, соматостатин, эндорфин, вазоактивный кишечный полипептид, фактор роста нервов, субстанцию Р, катехоламины, серотонин, простагландины, амилоид, меланин, хромогранин А. У некоторых пациентов, особенно при запущенных формах медуллярных карцином, могут выявляться дополнительные симптомы, связанные с продукцией этих гормонов.

При гистологическом исследовании медуллярная карцинома представлена солидной опухолью, состоящей из сплошных клеточных масс, образованных полигональными, округлыми или веретенообразными опухолевыми клетками с округлыми или вытянутыми ядрами и эозинфильной зернистой цитоплазмой, разделенной прослойками соединительной ткани, содержащей аморфные массы амилоида. При этом наличие амилоида ранее считалось патогномичным признаком МРЩЖ. Однако он не всегда

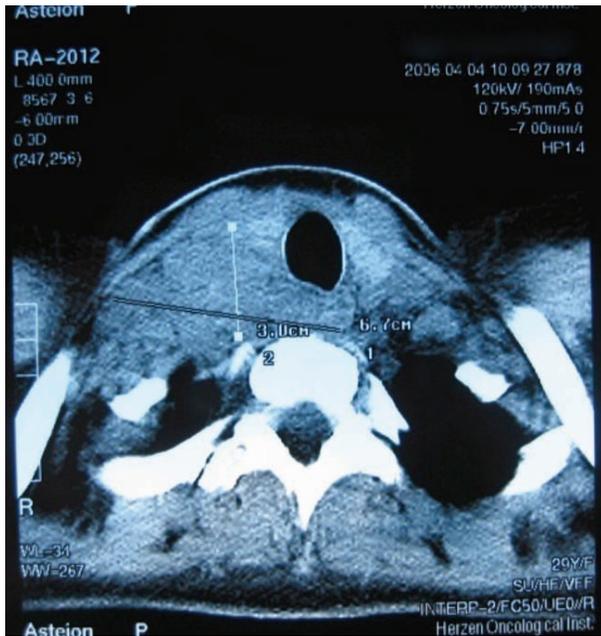


Рис. 1. Компьютерная томография шеи больной Т. Определяется тень массивной опухоли, поражающей правую долю ЩЖ и экстракапсулярно распространяющейся на ткани шеи  
*Picture 1. Neck CT scans of the patient T. Massive tumor invading the right lobe of thyroid gland with extracapsular spread to the soft tissues of neck*

выявляется при этой опухоли, что вызывает определенные трудности в верификации диагноза. Роль амилоида при МРЩЖ до настоящего времени окончательно не выяснена. Предполагалось, что в этих опухолях он является видоизмененным тиреоглобулином. Многие исследователи считают, что амилоид в опухолях является продуктом раковых клеток, однако некоторые авторы подчеркивают роль стромальных клеток в его происхождении. Главной ультраструктурной характеристикой опухолевых элементов МРЩЖ является наличие электронноплотных эндокринных секреторных гранул разнообразной формы и размера, в которых синтезируется и хранится кальцитонин, а также другие пептидные гормоны [9].

## Формы МРЩЖ

Наряду с типичной медуллярной карциномой выделены фолликулярный, папиллярный, мелкоклеточный, светлоклеточный, онкоцитарный, смешанные медуллярно-фолликулярный и медуллярно-папиллярный варианты МРЩЖ.

Наследственные формы МРЩЖ имеют свои морфологические особенности. При этом наиболее ранним гистологическим признаком является гиперплазия С-клеток, которая может быть выявлена иммуногистохимически с использованием антител к кальцитонину. Последовательность стадий гистологических изменений С-клеток охарактеризована как гиперплазия, нодулярная гиперплазия, микроскопическая карцинома и, наконец, явная опухоль. Семейная форма МРЩЖ развивается из С-клеточной гиперплазии, является двусторонней и мультицентрической опухолью, тогда как спорадический медуллярный рак, как правило, представляет собой одиночную опухоль, поражающую одну долю ЩЖ. По этиологии различают 4 основных варианта возникновения МРЩЖ [7, 13, 19, 24, 25].

## Спорадическая форма

Составляет до 80% случаев МРЩЖ. Обычно эта форма рака монолатеральная (односторонняя) и не связана с другой эндокринной патологией. Пик заболеваемости приходится на 40–60-летний возраст. Соотношение женщин и мужчин при данной форме рака составляет 3:2. У трети пациентов отмечается упорная диарея (проявление карциноидного синдрома). Диарея в этом случае вызвана усиленной секрецией и моторикой работой желудочно-кишечного тракта под влиянием субстанций, секретируемых МРЩЖ железы (кальцитонин, простагландины, серотонин).

Первым проявлением спорадического медуллярного рака является пальпируемое узловое образование в ЩЖ. Довольно часто опухоль не вызывает жалоб у пациента. Основным топическим методом обнаружения опухоли в ЩЖ и метастазов в шейных лимфоузлах является ультразвуковое исследование. МРЩЖ выявляется как гипоехогенный участок неоднородной структуры с нечеткими контурами, мелкими точечными гиперэхогенными зонами. При размере более 0,5 см узел, как правило, имеет повышенную васкуляризацию при цветном доплеровском картировании кровотока. Подозревать метастатическое поражение лимфатических узлов можно на основании увеличения их размеров, количества, закругленной формы, неоднородности внутренней структуры. Однако ультразвуковые критерии поражения лимфоузлов не являются окончательными. Метастазы в шейные лимфоузлы можно выявить по меньшей мере в 50% случаев, и они также могут быть одним из первых проявлений заболевания. Отдаленные метастазы в печень, легкие и кости исходно обнаруживаются у 20% больных. У трети пациентов, чаще на поздних стадиях опухолевого процесса, имеют место диарея и приливы (гиперсекреция серотонина и простагландинов).

## МЭН II-A (синдром Сиппла)

Синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) – это группа эндокринных расстройств, которые возникают сочетано у одного пациента и обычно имеют семейную предрасположенность, так как являются врожденными.

Синдром МЭН II-A характеризуется сочетанием МРЩЖ, доброкачественной феохромоцитомы, чаще поражающей два надпочечника, и аденоматозной гиперплазии паращитовидных желез (ПЩЖ).

Диагностика стадийных изменений от С-клеточной гиперплазии до формирования медуллярной карциномы лежит в основе раннего выявления злокачественной опухоли и выбора метода лечения. Определение уровня кальцитонина в стимуляционном тесте с кальцием или пентагастрином является наиболее чувствительным методом диагностики патологии С-клеток. Медуллярный рак в составе синдрома МЭН II-A у детей до 10 лет выявляется редко. Заболеваемость им увеличивается с возрастом и к 13 годам составляет 25%, а к 70 годам – 70%. В настоящее время генетическое тестирование, направленное на выявление мутаций RET-протоонкогена, рекомендуется проводить всем лицам, входящим в группу риска.

Феохромоцитома встречается примерно у 10–60% носителей гена МЭН II-A и, как правило, диагностируется в возрасте старше 10 лет. Если феохромоцитома выявляется

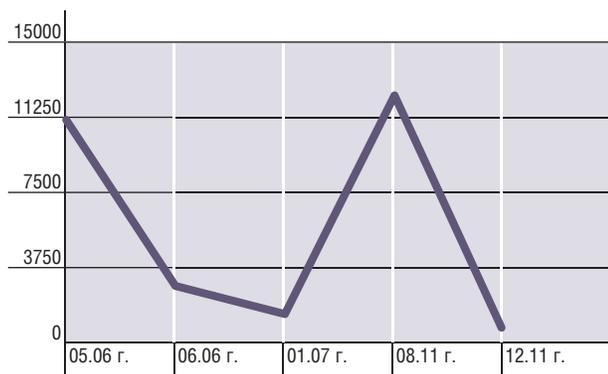


Рис. 2. Динамика уровня кальцитонина у больной Т. До операции 10 686,0 пг/мл, после первой операции – 2895,0 пг/мл, после ДЛТ в 01.07 г. – 1658 пг/мл, 08.11 г. – 11 783 пг/мл, 12.11 г. после 3 мес применения вандетаниба – 1254 пг/мл

Picture 2. Calcitonin level dynamics in patient T. Before surgery – 10 686,0 pg/ml, after the first operation – 2895,0 pg/ml, after EBRT (01/2007) – 1658 pg/ml, 08/2011 – 11 783 pg/ml, after 3 months of vandetanib use, 12/2011 – 1254 pg/ml

у члена семьи, в которой была выявлена мутация RET-протоонкогена, заболевание классифицируется как синдром МЭН II-A. Практически все феохромоцитомы расположены в надпочечниках и лишь в редких случаях обнаруживаются ретроперитонеально – в симпатических ганглиях. В 50% случаев они двусторонние, но поражение второго надпочечника часто развивается лишь через несколько лет. При гистологическом исследовании может быть выявлена опухолевая прогрессия от гиперплазии клеток мозгового вещества надпочечников до феохромоцитомы, которая практически всегда является доброкачественной.

Клиническая симптоматика (психическая неустойчивость, головные боли, потливость, чувство страха) может значительно варьировать. Физикальные данные, жалобы и анамнез, как правило, ничем не отличаются от таковых при спорадических формах феохромоцитомы. Артериальная гипертензия на ранней стадии, как правило, отсутствует. Тем не менее необходимо активное скрининговое обследование с целью выявления феохромоцитомы, которое подразумевает определение суточной экскреции метанефринов с мочой. На ранней стадии процесса ультразвуковое исследование, компьютерная или магнитно-резонансная томография могут не выявить образования в надпочечнике. Очень важно определить «молчаливые» опухоли мозгового слоя надпочечников по гормональным изменениям и удалить их в первую очередь во избежание осложнений, связанных с нестабильностью гемодинамики во время операции на ЩЖ.

Гиперпаратиреоз (ГПТ) встречается в 10–25% случаев синдрома МЭН II-A и, как правило, развивается в третьей декаде жизни. Часто речь идет о гиперплазии ПЩЖ и одной или двух аденомах у лиц старшего возраста. Клиническое проявление гиперфункции околощитовидных желез зависит от степени ГПТ, который развивается медленно, часто выявляется асимптоматическая гиперкальциемия. Тотальная гиперплазия встречается значительно чаще, чем аденома. Наиболее частый признак ГПТ на фоне МЭН II-A – наличие бессимптомных или клинически проявляющихся камней мочевыделительной системы. Такие более тяжелые проявления ГПТ, как фиброзно-кистозный остеоит, другие остеопатии, нефрокальциноз и кожный зуд, крайне редки. Большинство авторов отмечает, что тяжесть ГПТ при МЭН

II-A значительно уступает проявлениям этого заболевания при спорадических формах. Скрининговое исследование для выявления ГПТ подразумевает определение уровня ионизированного кальция и паратгормона 1 раз в год.

У некоторых членов семей с МЭН II-A встречаются болезненные папулезные элементы на коже верхней области спины. Эти изменения являются одной из форм кожного лихеноидного амилоидоза, проявляющегося зудом, гиперпигментацией, ассоциацией неврологических симптомов, известных под названием *notalgia paraesthetica* (пароксизмальные боли, тактильная гипестезия и болевая гиперестезия), той же локализации. Наличие амилоида не является постоянным и обязательным признаком (как и наличие амилоида в медуллярной карциноме), и данные изменения рассматривают как форму нейропатии дорсальных спинномозговых корешков, происходящих из того же нервного гребешка. В нескольких семьях с МЭН II-A описана болезнь Гиршпрунга.

## МЭН II-B (синдром Горлина)

Этот синдром также характеризуется МРЦЖ, феохромоцитомой, но ГПТ при нем встречается очень редко. Вместо этого, характерными признаками данного синдрома являются необычные образования в виде слизистых ганглионевром (опухоли в полости рта) и внешность как при синдроме Марфана. Это врожденное заболевание, которое передается по ауто-сомно-доминантному типу как и МЭН II-A, но может иметь и спорадический характер (без семейной предрасположенности). Как и у пациентов с МЭН II-A, феохромоцитомы должны быть выявлены до хирургического вмешательства. Это делается для профилактики тяжелого эпизода гипертензии во время операции на ЩЖ.

Синдром МЭН II-B представлен сочетанием МРЦЖ, феохромоцитомы, нейрофиброматоза с поражением слизистых оболочек полости рта и век (болезнь Реклингхаузена), марфаноидных изменений тела и патологии скелета, различных глазных проявлений (фиброзное перерождение роговицы, гипоплазия радужки, глаукома, сухой кератоконъюнктивит, подвывих хрусталика). Часто отмечается интестинальный нейрофиброматоз – дивертикулы толстой кишки и мегаколон (болезнь Гиршпрунга). ГПТ при этом синдроме практически никогда не наблюдается.

МРЦЖ при МЭН II-B протекает значительно агрессивнее, чем при МЭН II-A. Он развивается в более молодом возрасте, как правило, до 10 лет, при этом часто выявляются экстракраниальное распространение опухоли, а также регионарные и отдаленные метастазы. Феохромоцитомы развиваются относительно рано, примерно у половины пациентов с МЭН II-B, и часто являются двусторонней. Нейрофиброматоз проявляется невриномами слизистых оболочек, которые обнаруживаются на дистальной части языка, утолщенных губах, на протяжении пищеварительного и урогенитального трактов. Могут возникать такие желудочно-кишечные расстройства, как кишечные спазмы, запоры и диарея. Часто развивается гипертрофия роговичных нервов.

Марфаноидные изменения включают длинные тонкие конечности, измененное отношение длины верхней и нижней частей туловища, а также слабость связочного аппарата. Патология скелета встречается часто и проявляется вывихами тазобедренных суставов, деформацией грудной клетки и характерными чертами лица.

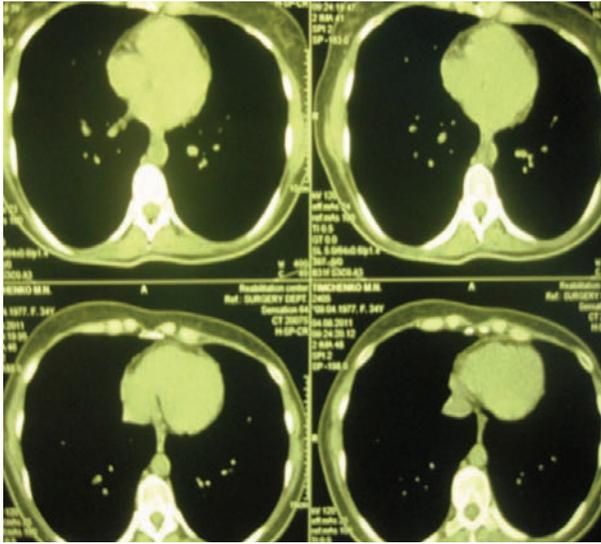


Рис. 3. Компьютерная томография грудной клетки больной Т.: 5 лет после оперативного лечения, выявлены признаки метастатического поражения легких

Picture 3. Chest CT scans of the patient T.: 5 years after surgery, evidence of lung metastases

### Врожденный МРЩЖ, не связанный с эндокринными заболеваниями (семейная форма)

Эта форма медуллярного рака наименее агрессивна по своему характеру. Как и при других типах РЩЖ пик частоты приходится на 40–50 лет. Выявление наследственного МРЩЖ облегчилось благодаря возможности прямого генетического анализа RET-протоонкогена.

Протоонкогены – нуклеотидные последовательности в геноме человека, гомологичные последовательностям генома онкогенных вирусов. В 1985 г. идентифицирован и клонирован протоонкоген RET (rearranged during transfection), являющийся этиологическим фактором развития наследственных форм МРЩЖ. Установлено, что протоонкоген RET состоит из 20 экзонов, а причиной развития карциномы являются мутации в 10-й хромосоме. Показано, что мутации, ассоциированные с синдромами МЭН II, превращают нормальный протоонкоген RET в доминантный трансформирующий онкоген.

В организме человека ген RET экспрессируется в нормальных и опухолевых тканях нейроэндокринной дифференцировки, включая парафолликулярные С-клетки и МРЩЖ, мозговой слой надпочечников, феохромоцитому, нейробластому, периферические нервы и их опухоли. Выявление герминальной мутации гена RET в лимфоцитах периферической крови пациентов – наиболее точный критерий диагностики наследственных форм МРЩЖ.

При контрольном обследовании, включающем обширный список инструментальных методов исследований, важным пунктом является исследование крови на уровень кальцитонина. Представляя собой продукт синтеза С-клеток, он, таким образом, является и маркером опухолевого процесса. Иногда уровень кальцитонина в крови – единственное проявление как местного рецидива, так и метастазов МРЩЖ (регионарных и отдаленных), не обнаруживаемых при различных инструментальных исследованиях.

### Методы лечения МРЩЖ

Лечение МРЩЖ базируется на хирургическом удалении опухоли, что подразумевает удаление всех измененных опухолевым процессом тканей в области шеи и передне-верхнего средостения – тотальную тиреоидэктомию с двухсторонним удалением шейных лимфоузлов. Тотальная тиреоидэктомия показана как при наследственных, так и при спорадических формах МРЩЖ [8, 10–12, 20–22, 27].

Удаление лимфатических узлов показано в связи с тем, что метастазы в них определяются в 10% случаев при диаметре первичной опухоли менее 1 см и в 90% случаев при пальпируемой опухоли. Необходимо двухстороннее удаление лимфоузлов и клетчатки – как передней, так и латеральных областей шеи.

Во время операции необходима ревизия всех четырех ПЩЖ. У пациентов с ГПТ при наличии явной аденомы ПЩЖ проводится удаление опухоли. При диффузной гиперплазии ПЩЖ осуществляется субтотальная паратиреоидэктомия с удалением трех и половины четвертой ПЩЖ.

Консервативные методы лечения при МРЩЖ не столь эффективны.

Остается нерешенным вопрос о лечении неоперабельных и генерализованных форм МРЩЖ, так как консервативные методы терапии не воздействуют на эту опухоль. Использование лучевой терапии в лечении МРЩЖ не является общепризнанным, считается неоправданным назначение лучевой терапии при любых формах и стадиях МРЩЖ, когда возможно осуществление адекватного широкого хирургического вмешательства. Анализ выживаемости больных МРЩЖ в двух группах больных с послеоперационной лучевой терапией и без нее показал отсутствие статистически значимой разницы между этими вариантами лечения. Как самостоятельный метод, лучевая терапия на область шеи и средостения может быть использована только в качестве паллиативного лечения.

В последнее время расширяются возможности радионуклидной диагностики и лечения медуллярных карцином. Проблема ранней диагностики МРЩЖ решается с помощью таких методов, как сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$ -метайодобензилгуанидином,  $^{111}\text{In}$ -октреотидом,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-димеркаптоантарной кислотой. Описана терапевтическая эффективность  $^{131}\text{I}$ -метайодобензилгуанидина в лечении медуллярного РЩЖ и его метастазов.

Внедрение в клиническую практику современных тиреоидных препаратов расширило возможности хирургов в области радикального лечения пациентов с карциномами ЩЖ. После хирургического вмешательства, чаще всего в объеме тиреоидэктомии, всем пациентам с МРЩЖ проводится заместительная терапия тиреоидными препаратами под контролем уровня ТТГ в крови в пределах 0,5–1,5 мЕД/л.

МРЩЖ относится к категории новообразований, на которые существуют противоопухолевые препараты не оказывают выраженного терапевтического действия. Существуют попытки иммунотерапии МРЩЖ интерлейкинами 2 и 4, а также рекомбинантным интерфероном. Противоопухолевый химиотерапевтический эффект дакарбазина при МРЩЖ усиливает его сочетание с радиоиммунотерапией и применением моноклональных антител MN-14. Однако указанные работы носят поисковый характер и убедительных данных об улучшении результатов лечения не содержат.

В настоящее время во всем мире проводятся поиски лекарственных препаратов таргетного действия для лечения МРЩЖ [14–16, 28, 29]. К их числу относится разработанный компанией

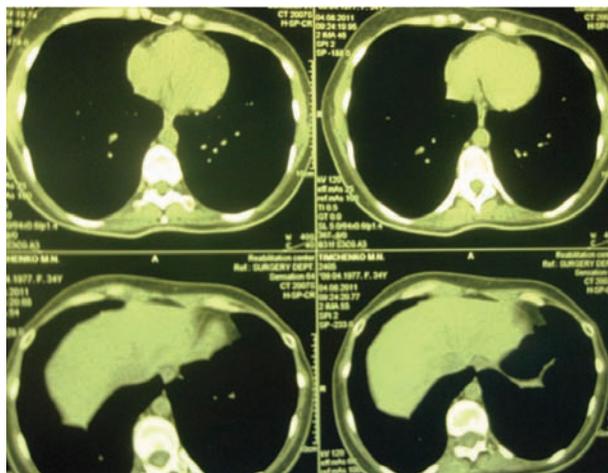


Рис. 4. Компьютерная томография грудной клетки больной Т. через 3 мес применения вандетаниба. Отмечена стабилизация и частичная регрессия метастатических очагов

Picture 4. Chest CT scans of the patient T., 3 months after vandetanib use. Stabilization and partial regression of metastatic sites registered

AstraZeneca вандетаниб (ZD6474). Он является единственным разрешенным таргетным препаратом для лечения МРЦЖ в США. Вандетаниб проходит III фазу клинических испытаний для разрешения применения в России.

Вандетаниб представляет собой ингибитор рецептора тирозинкиназы, который мощно подавляет активность тирозинкиназы рецептора-2 эндотелиального фактора роста сосудов (VEGFR-2; концентрация, обеспечивающая 50% подавление [IC<sub>50</sub>]=40 нМ), а также демонстрирует дополнительную ингибирующую активность по отношению к RET рецептору тирозинкиназы (IC<sub>50</sub>=100 нМ), VEGFR-3/Flt-4 (IC<sub>50</sub>=100 нМ), а также тирозинкиназе рецептора эпидермального фактора роста (IC<sub>50</sub>=500 нМ).

В рандомизированном международном открытом многоцентровом исследовании III фазы (исследование 58) оценивались временные промежутки, за которые у пациентов с метастазировавшим или метастазирующим МРЦЖ развивались нежелательные явления 2-й степени и выше в течение 12-месячного курса лечения вандетанибом.

Основными нежелательными явлениями при применении препарата являются диарея, тошнота и рвота, артериальная гипертензия, головная боль, астения и чувство усталости.

Диарея является довольно распространенным симптомом у пациентов с метастатическим раком на поздних стадиях, однако она чаще выявлялась у пациентов, принимавших вандетаниб, по сравнению с пациентами из группы плацебо (56,3 против 26,3% соответственно). Диарея стала наиболее частым нежелательным явлением 3-й степени и выше по шкале СТСАЕ при применении вандетаниба и была выявлена у 10,8% пациентов. Среднее время от начала приема препарата до первого эпизода диареи 3-й степени и выше (n=25) составило 151,1 (9–415) дня. Для лечения диареи применялся лоперамид.

Тошнота также чаще регистрировалась в группе пациентов, получавших вандетаниб, по сравнению с группой плацебо (33,3 против 16,2%), что справедливо и для рвоты (14,7 против 7,1%). Большая часть эпизодов тошноты и рвоты была 1-й и 2-й степени тяжести по шкале СТСАЕ.

Повышение артериального давления в ходе исследования 58 при применении вандетаниба наблюдалось значительно чаще, чем при приеме плацебо (31,6 против 5,1%). Эпизоды

артериальной гипертензии 3-й степени и выше по шкале СТСАЕ были зарегистрированы у 16 (6,9%) пациентов, получавших вандетаниб, и только у одного (1,0%) больного из группы плацебо. У 4 (1,7%) пациентов, лечившихся вандетанибом, был констатирован гипертонический криз, у 1 (0,4%) больного был выявлен прогрессирующий вариант гипертонической болезни. Эпизоды артериальной гипертензии обычно выявлялись на первых неделях терапии, их незамедлительная коррекция проводилась с помощью блокаторов кальциевых каналов. Увеличение частоты таких эпизодов у пациентов, принимавших вандетаниб, не увеличивало частоту ишемических эпизодов или смертельных исходов, вызванных ишемией.

Эпизоды головной боли также чаще регистрировались в группе вандетаниба, чем в группе плацебо: 59 (25,5%) против 9 (9,1%). У двух пациентов из группы вандетаниба отмечались жалобы на головную боль 3-й степени по шкале СТСАЕ; данный симптом такой интенсивности не отмечался ни у кого из больных группы плацебо. Чаще всего головная боль ассоциировалась с повышением артериального давления.

Распространенность астении и чувства усталости была сходной в обеих группах (приблизительно 20–25%) в течение первых 12 мес терапии. В последующем их частота сохранялась на прежнем уровне в группе вандетаниба, но в группе плацебо наблюдалось постепенное снижение количества пациентов, отмечавших астению. Следует также отметить, что в группе вандетаниба указанные симптомы чаще соответствовали 2-й и 3-й степеням тяжести и выше по шкале СТСАЕ (степень  $\geq 2$ : 14,4 против 10,1%; степень  $\geq 3$ : 5,6 против 1,0%). Дисбаланс в процентном соотношении симптомов 3-й степени тяжести и выше был обусловлен эпизодами, развившимися на сроках рандомизированной терапии более 12 месяцев.

Рекомендованная суточная доза вандетаниба составляет 300 мг (3 таблетки). Таблетки следует глотать целиком, запивая стаканом воды. Если таблетку невозможно проглотить, ее можно растворить в 60 мл негазированной воды, помешивая в течение приблизительно 10 минут (полного растворения не будет), и немедленно выпить. Для растворения таблеток не следует использовать никакие другие жидкости. Чтобы быть уверенным в том, что принята вся доза препарата, следует наполнить тот же стакан наполовину водой, тщательно перемешать с возможными остатками препарата и выпить. Вандетаниб можно принимать независимо от приема пищи. Препарат следует принимать утром, приблизительно в одно и то же время.

В клинике МНИОИ им. П.А. Герцена получен первый опыт применения вандетаниба при генерализованном МРЦЖ, который может быть проиллюстрирован следующим клиническим примером.

Больная Т., 33 года. В апреле 2006 г. при диспансеризации выявлено опухолевое поражение ЩЖ, направлена в МНИОИ им. П.А. Герцена, где при обследовании выявлен медуллярный рак правой доли ЩЖ с метастазами в лимфоузлы шеи справа и передне-верхнего средостения. 11.05.2006 г. выполнена операция: тиреоидэктомия, лимфаденэктомия на шее справа, удаление пре- и паратрахеальной клетчатки с обеих сторон; видеоассистированное удаление клетчатки передне-верхнего средостения; пластика внутренней яремной вены справа; пластика правого возвратного гортанного нерва (рис. 1). На втором этапе хирургического лечения 27.06.2006 г. выполнена операция: лимфаденэктомия на шее слева. Далее больная

находилась под динамическим наблюдением, в течение 5 лет данных за рецидив и метастазы опухоли получено не было. Однако уровень кальцитонина в крови оставался высоким, что было расценено как субклиническое проявление метастазирования (рис. 2). В августе 2011 г. были выявлены множественные метастазы в легкие (рис. 3). Больная была включена в исследование III фазы: применение препарата вандетаниб при лечении генерализованного и неоперабельного РЩЖ. Через 3 месяца после приема препарата была выполнена повторная компьютерная томография грудной клетки, и определялся уровень кальцитонина крови. Отмечено уменьшение количества и размеров метастатических очагов в легких (рис. 4), выявлена выраженная положительная динамика в виде снижения уровня кальцитонина до 1524 пг/л (рис. 2). В настоящее время больная продолжает принимать вандетаниб в дозировке 300 мг/сут без тяжелых побочных явлений. Отмечают кожная сыпь и диарея 1-й степени тяжести, что позволяет принимать максимально возможную дозировку вандетаниба. При очередном контрольном обследовании выявлено дальнейшее регрессирование размеров теней метастатических опухолей в паренхиме легких и снижение уровня кальцитонина в крови. Терапия вандетанибом препаратом была продолжена.

## Заключение

МРЩЖ по клиническому течению более агрессивен по сравнению с папиллярными и фолликулярными карциномами. Опухоль имеет более выраженные локальные инвазивные свойства, характеризуется ранним регионарным (до 70%) и отдаленным (до 35%) метастазированием с преимущественным поражением средостения, легких, печени, реже – костей скелета, головного мозга. При медуллярном раке 5-летняя выживаемость составляет 70–90%, 10-летняя – 48–86%, 20-летняя – 33–44%.

Прогноз при МРЩЖ в значительной степени зависит от формы заболевания. Самый неблагоприятный прогноз имеет медуллярный рак в составе синдрома МЭН II-B: эти опухоли часто появляются в детском возрасте, характеризуются многофокусным ростом с высокой склонностью к диссеминации. С другой стороны, при наследственных формах МРЩЖ данные семейного анамнеза облегчают диагностическую задачу врача. Медуллярный рак в составе синдрома МЭН II-2А отличается наиболее благоприятным течением. Спорадические формы занимают в отношении прогноза промежуточное положение.

На сегодняшний день сохраняют свою актуальность вопросы ранней диагностики МРЩЖ на догоспитальном этапе, проведения семейного генетического скрининга наследственных форм медуллярных карцином с внедрением профилактической тиреоидэктомии, разработки новых методов радионуклидной диагностики и лечения.

Определение кальцитонина имеет важное значение для диагностики МРЩЖ. Обычно повышение в сыворотке крови как базального, так и стимулированного уровней кальцитонина через 3–5 минут после провокационного теста с внутривенным введением пентагастрина в дозе 0,5 мкг/кг служит основным диагностическим критерием медуллярной карциномы ЩЖ и коррелирует со стадией заболевания и величиной опухоли [6, 17, 23]. Стойкое повышение содержания кальцитонина после удаления опухоли у больных МРЩЖ может указывать

на нерадикальность операции или наличие метастазов, что имело место в представленном клиническом наблюдении.

Очевидная неудовлетворенность результатами лечения МРЩЖ инициирует поиск новых подходов к терапии этой уникальной опухоли. Появление нового направления клинической онкологии – таргетной терапии дает шанс пациентам с генерализованной формой медуллярного рака. Первые успешные результаты применения вандетаниба, а также новые данные о препарате кабозантиниб [30] свидетельствуют о перспективах этого подхода к лечению МРЩЖ. Плацебо-контролируемое исследование кабозантиниба в рамках III фазы клинических испытаний, продолжавшееся с сентября 2008 г. по февраль 2011 г. с включением 330 больных генерализованным МРЩЖ, показало, что применение этого препарата обеспечивает продление жизни пациентов до 11 месяцев со снижением выраженности карциноидного синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коваленко А.Е. *Здоровье Украины*. 2008. Т. 17. № 1. С. 42–44.
2. Романчишен А.Ф. *Опухоли щитовидной железы*. СПб., 2010.
3. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. *Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association*. *Thyroid* 2009;19(6):565–612.
4. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. *Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996*. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. *An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study*. *Cancer* 2000;89(1):202–17.
5. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. *Extent of disease and practice patterns for medullary thyroid cancer*. *J Am Coll Surg* 2005;200(6):890–96.
6. Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. *Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):450–45.
7. Ahmed SR, Ball DW. *Clinical review: Incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic strategies and treatment*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1237–45.
8. Machens A, Lorenz K, Dralle H. *Individualization of lymph node dissection in RET (rearranged during transfection) carriers at risk for medullary thyroid cancer: value of pretherapeutic calcitonin levels*. *Ann Surg* 2009;250(2):305–10.
9. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. *Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations*. *Acta Cytol* 2005;49(5):477–82.
10. Bostrom SY, Grant CS, Thompson GB, et al. *Need for a revised staging consensus in medullary thyroid carcinoma*. *Arch Surg* 2009;144(7):663–69.
11. Ye L, Santarpia L, Gagel RF. *Targeted Therapy for Endocrine Cancer: The Medullary Thyroid Carcinoma Paradigm*. *Endocr Pract* 2009;15(6):597–604.
12. Ducic Y, Oxford L. *Transcervical elective superior mediastinal dissection for thyroid carcinoma*. *Am J Otolaryngol* 2009;30(4):221–24.
13. Ahmed SR, Ball DW. *Incidentally Discovered Medullary Thyroid Cancer: Diagnostic Strategies and Treatment*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1237–45.
14. Sherman SI. *Advances in chemotherapy of differentiated epithelial and medullary thyroid cancers*. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1493–99.
15. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, et al. *Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer*. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3794–801.

16. Wells SA, Robinson RF, Gagel H, et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA). *J Clin Oncol* 2010;28(suppl.):abstr 5503.
17. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008;158(2):239-46.
18. Rohmer V, Vidal-Trecan G, Bourdelot A, et al. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multicenter study of the Groupe Français d'Etude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):E509-18.
19. Carlomagno F, Santoro M. Identification of RET kinase inhibitors as potential new treatment for sporadic and inherited thyroid cancer. *J Chemother* 2004;16(Suppl 4):49-51.
20. Chi DD, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: genetic advances, treatment recommendations, and the approach to the patient with persistent hypercalcitoninemia. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7(4):681-706.
21. Evans DB, Fleming JB, Lee JE, et al. The surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1999;16:50-63.
22. Fitz G. Management of patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. *Eur J Pediatr Surg* 2004;14(6):375-83.
23. Gibelin H, Essique D, Jones C, et al. Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 2005;92(5):574-78.
24. Hyer SL, Newbold K, Harmer C. Familial medullary thyroid cancer: clinical aspects and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(4):415-19.
25. Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005;89(3):122-29.
26. Rosenthal MS, Pierce HH. Inherited medullary thyroid cancer and the duty to warn: revisiting Pate v. Threlkel in light of HIPAA. *Thyroid* 2005;15(2):140-45.
27. You YN, Lakhani V, Wells SA Jr, Moley JF. Medullary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15(3):639-60.
28. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134-41.
29. Solomon B, Rischin D. Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: vandetanib in medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(2):119-21.
30. Schoffski P, Elisei R, Muller S, et al. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients with documented RECIST progression at baseline. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012 Annual Meeting, June 1-5, 2012, Chicago, IL.

# ХРОНИЧЕСКИЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЙ ДАКРИОЦИСТИТ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ СРЕДНЕЙ ЗОНЫ ЛИЦА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

## CHRONIC POST-TRAUMATIC DACRYOCYSTITIS IN PATIENTS WITH POST-TRAUMATIC DEFORMATIONS OF THE CENTRAL ZONE OF THE FACE: DIAGNOSTIC SPECIFICS

Д.В. Давыдов, А.Ю. Манакина, В.Э. Стебунов

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова  
Контакты: Давыдов Дмитрий Викторович – d-davydov3@yandex.ru

*D.V. Davydov, A.Y. Manakina, V.E. Stebunov*

*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov*

*Contacts: Davydov Dmitry Viktorovich – d-davydov3@yandex.ru*

Хронический посттравматический дакриоцистит (ХПТДЦ) является нередким осложнением травматических повреждений средней зоны лица. Анализ результатов обследования 12 пациентов показал, что дакриоцистография с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ; контрастирование с использованием омнипака) является наиболее информативным методом диагностики ХПТДЦ. Метод позволяет четко визуализировать все анатомические структуры и установить локализацию нарушения оттока слезы. МСКТ дает возможность оценить степень деформации окружающих мягких тканей средней зоны лица и спланировать предстоящее хирургическое лечение. Представлен клинический случай диагностики и успешного оперативного лечения ХПТДЦ.

**Ключевые слова:** хронический посттравматический дакриоцистит, слезоотводящие пути, дакриоцистография, мультиспиральная компьютерная томография

*Chronic post-traumatic dacryocystitis (CPTDC) is a frequent complication of traumatic injuries in the central part of the face. The result of examination of 12 patients showed that dacryocystography with the use of multi-spiral computer tomography (with Omnipak contrast) appears to be the most informative method of CPTDC diagnostics. This method enables detailed visualization of all anatomical structures and helps to define the localization of tear outflow block. Multi-spiral computer tomography allows to evaluate the grade of soft tissues deformation in the central zone of the face and to plan the proceeding surgery. Clinical case of informative diagnostics and successful surgical treatment of the patient with CPTDC is represented in the article.*

**Key words:** chronic post-traumatic dacryocystitis, lacrimal pathways, dacryocystography, multi-spiral computer tomography

Нарушение слезоотведения диагностируется в 6–25% случаев среди всех офтальмологических больных [1]. При этом из 7% стационарных пациентов с заболеваниями слезоотводящих путей у 1/3 больных выявляется патология слезного мешка, а у 2/3 – облитерация слезоотводящих путей [2]. При травматических повреждениях средней зоны лица нередким осложнением является развитие хронического посттравматического дакриоцистита (ХПТДЦ).

Данная проблема находится на стыке офтальмологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии, поэтому пациенты с указанной патологией часто не проходят комплексное обследование и не получают своевременного адекватного лечения.

При поступлении в стационар пациентов с травмой средней зоны лица необходимо учитывать, что признаки нарушения слезоотведения выявляются не сразу, а спустя несколько недель или месяцев [3].

ХПТДЦ может вызвать такие серьезные осложнения, как флегмона слезного мешка, менингит, тромбоз кавернозного синуса, септические процессы [4]. Кроме того, ХПТДЦ представляет угрозу для органа зрения, затрудняет профессиональную деятельность, вызывает косметический дефект в виде мацерации кожи и психологический дискомфорт у пациентов [5].

В связи со всем вышесказанным целью нашего исследования было повышение качества диагностики и лечения пациентов, страдающих ХПТДЦ.

### Материал и методы

Проведен анализ результатов обследования 12 пациентов (9 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 32 до 54 лет (в среднем  $42,5 \pm 1,5$  года) с травмой средней зоны лиц, обратившихся в клинику в позднем посттравматическом периоде с жалобами на слезо- и гноетечение. Давность повреждения костей скуло-орбитальной области составила от 1 года до 3 лет.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование: сбор анамнеза, наружный осмотр, офтальмологические исследования (определение остроты и поля зрения, измерение внутриглазного давления), зондирование слезных канальцев канюлей, рентгенография слезоотводящих путей с контрастированием, проба Ширмера, цветовые пробы (канальцевая и носовая), риноскопия, эндоскопия полости носа, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием.

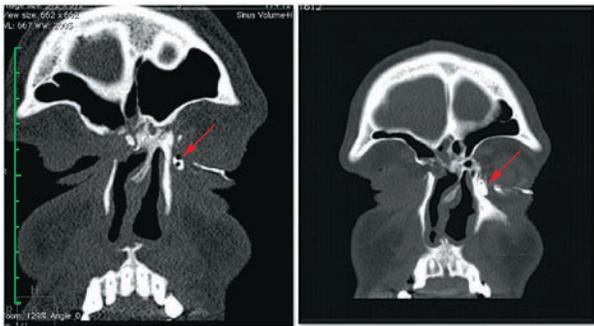


Рис. 1. Пациент П. На МСКТ стрелкой указан контрастированный слезный мешок

Picture 1. Patient P. Contrasted dacryocyst is pointed by red arrow on MSCT scan

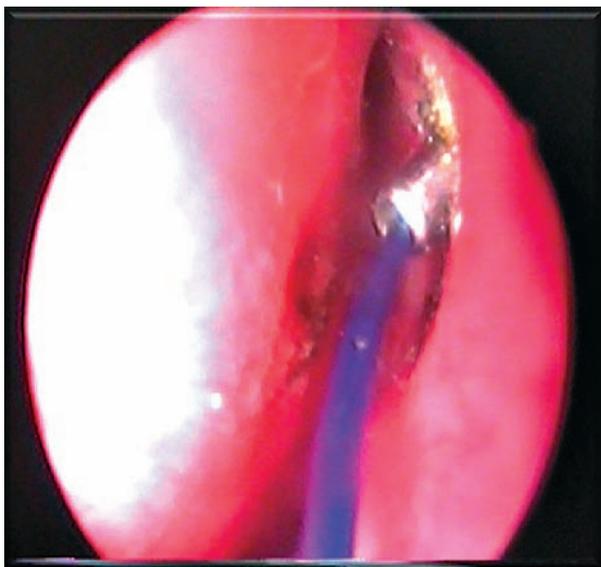


Рис. 2. Пациент П. Эндоскопическая картина среднего носового хода. Виден полипропиленовый проводник, выходящий из металлической канюли. Сформирована риностома  
Picture 2. Patient P. Endoscopic view of middle nasal meatus. Polypropylene conductor gets out of metal tube. Rhinostoma is formed

МСКТ-дакриоцистография выполнялась на аппарате «Philips Brilliance 64» в коронарной и сагитальной проекциях с толщиной среза 0,9 мм при высоком разрешении. Контрастирование проводилось по стандартной методике с применением водорастворимого рентгеноконтрастного вещества омнипак (йогексол) с содержанием йода 320 мг/мл.

По результатам МСКТ-дакриоцистографии оценивались: деформация лицевых костей, посттравматические изменения костных структур и мягких тканей, степень проходимости слезоотводящих путей, место локализации нарушения оттока слезы и патологические изменения слезного мешка.

## Результаты исследования и обсуждение

При оценке состояния слезоотводящей системы были получены следующие данные. Слезные каналы на стороне травматических изменений визуализировались у 11 пациентов. В 10 случаях определялась эктазия слезного мешка на стороне повреждения с гомогенным заполнением рентгеноконтрастным веществом. Частичная проходи-

мость носослезного протока наблюдалась у 2 пациентов. Двустороннее нарушение проходимости отмечалось в 1 клиническом случае, одностороннее – у 9 пациентов. В ходе исследования случаев аллергических реакций на препарат омнипак не зарегистрировано.

## Клинический случай

Пациент П., 42 года. Диагноз: ХПТДЦ слева, посттравматическая деформация нососкулоглазничных комплексов слева и справа, переломы по типу Ле-Фор 2, 3. Травма получена 1 год назад в автоаварии. Была проведена МСКТ с контрастированием по стандартной методике. На серии коронарных срезов определяется накопление контраста в слезном мешке вследствие обструкции на уровне верхней части носослезного канала (рис. 1).

Пациенту была произведена трансканаликулярная дакриоцистириностомия, по завершении операции установлены силиконовые стенты на срок 6 мес (рис. 2, 3). Через месяц после операции была повторно выполнена МСКТ, на которой в левой слезной кости прослеживается дефект округлой

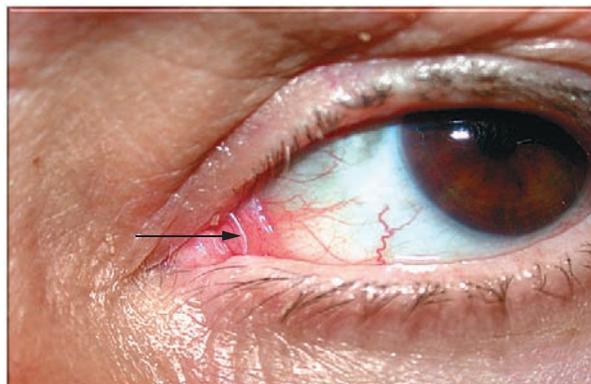


Рис. 3. Пациент П. Силиконовый стент установлен биканаликулярно

Picture 3. Silicon stent is placed in both canaliculi

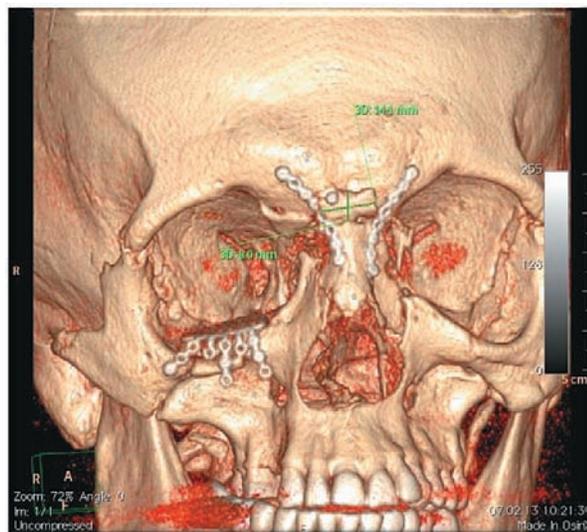


Рис. 4. Пациент П. МСКТ костей черепа. Состояние после реконструктивной операции с использованием титановых пластин  
Picture 4. Patient P. MSCT of skull bones after reconstructive surgery with the use of titanium sheet



Рис. 5. Пациент П. Эндоскопическая картина полости носа. Стрелкой указана сформированная стома (6 мес после операции)  
 Picture 5. Patient P. Endoscopic view of nasal cavity. Formed stoma (6 months after surgery) is pointed by red arrow

формы – созданная риностома между слезным мешком и средним носовым ходом. Спустя 2 мес пациенту была выполнена операция – реконструкция нососкулоглазничных комплексов слева и справа с использованием ауто-рансплантатов теменной кости с фиксацией титановыми микропластинами (рис. 4). Через 6 мес после операции после извлечения стентов при риноскопии определяется сформированная риностома (рис. 5).

## Заключение

На основе анализа результатов проведенного лечения был сделан вывод, что МСКТ-дакриоцистография является наиболее информативным методом диагностики ХПТДЦ. Этот метод позволяет четко визуализировать все анатомические структуры и установить локализацию нарушения оттока слезы. МСКТ дает возможность оценить степень деформации окружающих мягких тканей средней зоны лица и спланировать предстоящее хирургическое лечение.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белоглазов В.Г. Клинические аспекты эндоназальной хирургии стенозов и непроходимости слезоотводящих путей: автореферат диссертации. М., 1980. 23 с.
2. Черкунов Б.Ф. Болезни слезных органов. Самара: Перспектива, 2001. 83 с.
3. Караян А.С. Одномоментное устранение посттравматических дефектов и деформаций скулоносоглазничного комплекса: автореферат диссертации. М., 2008.
4. Кравченко Д.В. Лечебно-диагностический алгоритм при гнойном параназальном синусите и риносинусогенных орбитальных осложнениях. Автореферат дисс. докт. мед. наук. М., 2007.
5. Школьник С.В. Современные подходы к диагностике и лечению слезоотводящего тракта // Практическая медицина. 2012. Т. 2. № 4. С. 173–176.



**II МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ  
«ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ 2012»,  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, 8–13 ИЮНЯ 2012 Г.  
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ И РЕФОРМЫ  
ОБРАЗОВАНИЯ**

**II INTERNATIONAL SCIENTIFIC EDUCATIONAL FORUM  
“SURGERY&ONCOLOGY 2012”,  
SAINT-PETERSBURG, JUNE 8–13, 2012  
IMPROVEMENT OF TECHNOLOGIES AND EDUCATIONAL  
REFORMS**

И.В. Кузьмин

*I.V. Kuzmin*

С 8 по 12 июня 2012 г. в Санкт-Петербурге прошел II Международный научно-образовательный форум «Хирургия и онкология 2012». Мероприятие организовано Санкт-Петербургским центром эндокринной хирургии и онкологии, Российско-Итальянским хирургическим альянсом при поддержке Всемирной Федерации обществ хирургов-онкологов (WFSOS), Ассоциацией онкологов России, Российским обществом хирургов и патронажем Правительства Санкт-Петербурга и осветило широкий спектр проблем медицины. Конгресс проходил 2 дня в Мариинской больнице и 3 дня на современном теплоходе «Санкт-Петербург», где был подготовлен специальный зал для проведения научных конференций. В Форуме приняли участие 214 специалистов из 24 стран мира. Прошло много заседаний, лекции и симпозиумов, круглых столов.

*The II International scientific and practical forum “Surgery and Oncology 2012” took place in Saint-Petersburg in 2012, June 8-12. This event had been organized by Saint-Petersburg Center of Endocrine surgery and Oncology conjointly with Russian-Italian surgical alliance, with the support of World Federation of Surgical Oncology Societies (WFSOS), Association of Oncologists of Russia, and Russian society of surgeons and under the patronage of Saint-Petersburg government. Forum enlightened a wide spectrum of medical problems, and 214 specialists from 24 countries became its attendees. Within two days on the base of Mariinsky hospital and three days on the comfortable ship “Saint-Petersburg” where a special hall was prepared for meetings, a variety of lectures, sessions and symposia were held raising inevitable interest.*

Тематика форума отличалась широтой спектра: от эндокринной хирургии и частной онкологии до организационных, правовых и экономических проблем медицины. Опытным хирургам и молодым онкологам была представлена редкая возможность оценить опыт профессионалов и начинающих специалистов в различных областях хирургии и онкологии. Основная база II конгресса – Мариинская городская больница Санкт-Петербурга, одна из старейших в городе. В 2003 году этому учреждению исполнилось 200 лет. Больница расположена почти в самом центре города на Литейном проспекте, д. 56. В настоящее время это многопрофильное лечебно-диагностическое учреждение мощностью более 1000 коек, оказывающее медпомощь в 18 клинических и 20 вспомогательных подразделениях. Экстренная медицинская помощь оказывается жителям центральной части Санкт-Петербурга с населением более чем 500 000 человек. Главное здание больницы было спроектировано Дж. Кваренги.

Во дворе расположены хозяйственные постройки и столовая. Весь медицинский городок занимает целый квартал.

Просторный актовый зал расположен на втором этаже главного здания больницы. Начало пленарного заседания транслировалось по телевидению. Во время регистрации участников в актовом зале играло студенческое (Санкт-Петербургская консерватория и Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет) трио инструменталистов (балалайка, аккордеон, виолончель), а также выступала певица – студентка университета, с глубоким и приятным голосом. Итальянские участники форума с удовольствием слушали популярные российские национальные мелодии.

Многие участники мечтали послушать в пленарной сессии заявленную лекцию академика РАМН В.И. Чиссова о последних достижениях хирургии в онкологии, но главный онколог

РФ не смог приехать в связи с делами государственной важности. Присутствие действительного члена двух Академий ведущего онкохирурга страны М.И. Давыдова, к сожалению, даже не предусматривалось. Жаль, что животрепещущие и новые веяния науки обсуждались в отсутствие в президиуме российской онкологической и хирургической элиты. Зато на открытии присутствовала Л.А. Косткина, председатель Комиссии Законодательного собрания Санкт-Петербурга по социальной политике и здравоохранению.

Российско-итальянский конгресс открыл руководитель Санкт-Петербургского центра эндокринной хирургии и онкологии, выдающийся хирург и организатор профессор А.Ф. Романчишен. Во вступительном слове он подчеркнул быстрое развитие технологий во всех направлениях онкологии и хирургии. За прогрессом стало трудно следить во всех областях науки, особенно в эндокринной хирургии. Растет популярность пластических операций. Хирурги вынуждены спешить за развитием жизни. Санкт-Петербург гордится своими специалистами во всех областях медицины, в том числе онкологами и хирургами с мировыми именами.

С приветственным словом выступил проф. V. Parisi – Президент WFSOS (Всемирная федерация хирургов-онкологов). Он отметил, что WFSOS была официально учреждена в 1992 г. В настоящий момент в состав входит более 35 национальных организаций. Он поблагодарил организационный комитет за большую работу и выразил надежду, что Форум объединит наиболее активную часть хирургов и онкологов в обсуждении назревших медицинских проблем: «Мы станем друзьями и будем работать вместе!»

Участников Конгресса поздравил не по возрасту живой и коммуникабельный проф. M. d' Ajello из Перуджи. Он похвалил хорошую организацию этого уже четвертого форума, высокое качество оформления выставки и буклетов. Поблагодарил за прекрасную возможность познакомиться с последними достижениями в онкологии и хирургии, а главное – продолжить расширение контактов между заинтересованными коллегами разных стран и городов России. Профессор подчеркнул организаторский талант проф. А.Ф. Романчишена. Без огромного вклада энергии этого выдающегося организатора и его талантливых помощников конгресс не мог бы состояться.

На встрече в Санкт-Петербурге также прошла презентация и вступление во Всемирную Федерацию обществ хирургов-онкологов (WFSOS) еще одного нового члена – Сербии. Представлял новую национальную организацию профессор R. Dzodic – Президент Сербской ассоциации хирургов-онкологов. Он отметил все возрастающую роль WFSOS в процессе обмена опытом между странами, а также международного сотрудничества онкологов.

В специализированной выставке приняли участие несколько известных фирм, представившие новинки российского и зарубежного оборудования, а также новые фармпрепараты ведущих компаний.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена представляли профессора В.В. Старинский и В.В. Соколов, бывший ординатор торакального отделения этого института проф. В. Аникин. Талантливому хирургу не нашлось места в МНИОИ. В настоящее время он работает в Великобритании (Лондон). На форуме он представил ценный для практической торакальной онкохирургии доклад «Новые технологии в лечении рака легкого». К сожалению, презентации проф. Аникина нельзя послушать в Москве. Молодой,

активный продолжатель школы П.А. Герцена успешно работает и воспитывает молодые кадры за рубежом.

От имени московских участников Форума выступил проф. В.И. Старинский. Ведущий организатор системы онкологической помощи в России отметил практическую направленность большинства заявленных докладов. Присутствие на конгрессе специалистов разного профиля позволит объединить усилия в борьбе с онкологическими заболеваниями. Хирургии принадлежит будущее. В.И. Старинский подчеркнул, что медики живут в трудное время реформ здравоохранения, лицензирования учреждений, модернизации и перестройки учреждений медицинских центров. Разрабатывается стандартизованный подход к лечению основной хирургической и онкологической патологии.

В рамках Форума прошла Секция WFSOS, на которой Президентом организации был избран молодой, энергичный член-корреспондент РАМН, онколог, пластический хирург, профессор И.В. Решетов. В своем выступлении Игорь Владимирович подчеркнул, что микрохирургические технологии развиваются быстрыми темпами, происходит взаимопроникновение смежных специальностей и достигается консенсус. Пластический хирург должен уметь не только перекраивать ткани, но и отлично знать современные онкологические технологии, не отставать от новых веяний в диагностике, лучевом и лекарственном лечении. Как председатель научного комитета особое внимание Игорь Владимирович обратил на одну из инноваций предстоящего форума. Впервые внимание хирургов и онкологов сконцентрировано на проблеме деонтологии. Только при объединении культуры и науки возможно адекватно направлять лечение сложных больных в современной обстановке.

Перед началом заседаний была просмотрена современная пьеса, отражавшая сложность взаимоотношений больных, родственников и врачей. Особая специфика отмечается у больных с поражениями органов головы и шеи. После обширных резекций человек может «потерять своё лицо» и как человек-невидимка прятаться в повязки и уходить в болезнь. В современных клиниках необходимо внедрять не только новые хирургические технологии, но и оказывать психологическую поддержку.

Несомненной инновацией явилось то, что конгресс проходил 2 дня в Мариинской больнице и 3 дня на современном теплоходе. Каждому участнику можно было сочетать приятное с полезным – на стоянках обогащать себя созерцанием прекрасных уголков русской природы. Палуба теплохода предоставляла уникальную возможность познакомиться в неофициальной обстановке с выдающимися специалистами, в том числе иностранцами.

Итак, необычный форум начался с драмы Тима Гомеросла «Senseless» («Бессмысленный»). Главную роль исполнил известный питерский актер А.Г. Рапопорт – человек трудной судьбы. В 1990 г. он эмигрировал в США, через 12 лет вернулся в Санкт-Петербург. Ведет программу телевидения северной столицы «За час до полуночи». Режиссер спектакля – А.Г. Волков. Участники форума имели уникальную возможность проследить все этапы судьбы онкологического больного, всю драматичность взаимоотношений с родственниками и врачами разных специальностей. Перед зрителем раскрыта вся глубина драматизма неудачной семьи, мотивация отказа от лечения, деонтологические ошибки медицинского персонала.

Спектакль для участников Форума был организован в России впервые. Его актуальность, своевременность и уместность определялась тем, что не лишней раз обращено внимание на трудности общения больного с медицинскими работниками.

Сообщение неблагоприятных результатов обследования больного всегда требует от специалиста особого искусства и такта. Спектакль транслировался и по Санкт-Петербургскому телевидению. Несмотря на скудное, по понятным причинам, оформление сцены, минимальный реквизит, излишнюю истеричность игры молодых актрис, спектакль смотрелся на одном дыхании. Пьеса заставляла врачей (онкологов в особенности) пересмотреть ряд моментов своего отношения к психологической стороне диагностики и лечения.

После спектакля ведущий актер А.Г. Рапопорт спустился в аудиторию. Участники форума задали ему много вопросов. Все согласились, что серьезной проблемой современной онкологии является воспитание гуманистических принципов не только у врачей, но и у населения. Необходима организация более тесной гуманитарной работы онкологов с населением. Без повышения грамотности пациентов ранняя диагностика онкологических заболеваний невозможна. Открытое обсуждение этих проблем с хирургами, клиническими онкологами проводилось впервые и показало необходимость дальнейшей работы в этом направлении. Каждый зритель оставил свою подпись на рекламном плакате у выхода в аудиторию. Благожелательная обстановка, неформальное общение с организаторами Форума оставили неизгладимый след в восприятии психологических проблем онкологии врачей, больных и их родственников.

Первым богато иллюстрированную лекцию представил проф. А.Ф. Романчишен в главной аудитории Мариинской больницы. Продемонстрированы новые направления в решении хирургических и онкологических проблем больных патологией органов эндокринной системы. Рассмотрен каждый этап 40-летней деятельности кафедры на базах Мариинской больницы и ЦМСЧ 122 с акцентом на 15-летнем опыте уникального Санкт-Петербургского центра эндокринной хирургии и онкологии, где были выполнены 27 тысяч операций. Обсуждены детали и международное значение научно-образовательных форумов, проводимых с 2001 г. в аспекте современных тенденций в организации и реализации образовательных программ в целях совершенствования здравоохранения страны.

После перерыва в главном зале Мариинской больницы были представлены доклады, посвященные хирургии и эндопротезированию пищевода. Обобщен опыт лечения нескольких сотен онкологических больных. Современное состояние проблемы обсуждали несколько ведущих специалистов разных стран. Среди докладчиков привлекла особое внимание относительно новая для россиян презентация председателя научного комитета WFSOS V. Parisi. В конце заседания подробно рассмотрен принцип Fast-track на примере лечения больных колоректальным раком.

Параллельно в 3 других аудиториях проходили заседания по различным специальным проблемам онкологии и хирургии. Большой успех имел доклад проф. И.В. Решетова «Реконструктивная хирургия при раке молочной железы». Ему пришлось отвечать на несколько трудных вопросов, в том числе и от иностранных специалистов.

Среди многих инноваций форума привлекла внимание секция молодых российских и зарубежных ученых. Продолжительность докладов составляла строго 7 минут. Презентации и доклады на этой секции представлялись только на английском языке. На других заседаниях перевод лекций, докладов и дискуссий был синхронным, но презентации – англоязычными. Такая организация дела была удобной как для российских, так и для иностранных докторов. Молодые научные сотрудники довольно

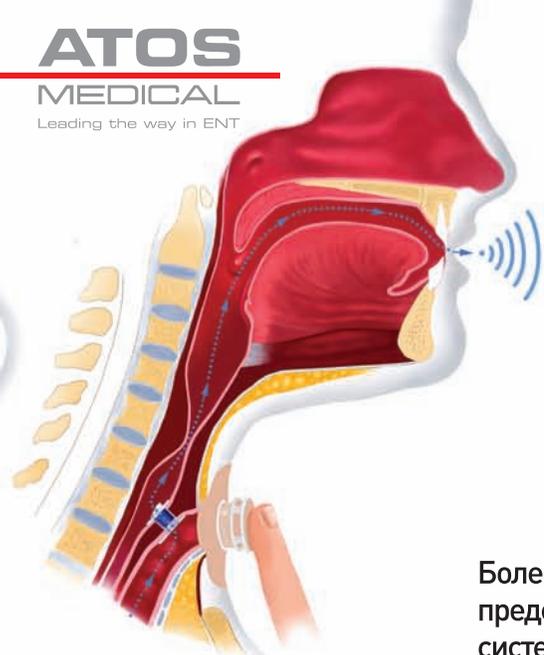
свободно пользовались иностранным языком. К сожалению, из аудитории им задавали не так много вопросов (тоже по-английски). Традиционно дружный российско-итальянский президиум подбадривал молодых докладчиков. А стараться молодым было из-за чего. Докладчики, занявшие три первых места, получали возможность бесплатно посетить следующий научно-образовательный форум в Италии в октябре этого года и ценный подарок.

В конце заседания выступил заведующий кафедрой госпитальной хирургии СПбГПМУ и Центра проф. А.Ф. Романчишен, свободно владеющий английским языком. Он сообщил о своих приятных впечатлениях от научных докладов молодежи. Перечислил их основные ошибки и недостатки. Основной организатор форума приободрил молодежь, призвал хирургов уделять больше внимания работе с иностранными литературными источниками и прямому общению по электронной почте с зарубежными коллегами. Пригласил коллег к участию в Курсе хирургии щитовидной и околощитовидной желез в Бостоне (США) в ноябре 2012 г., Всемирной конференции по раку щитовидной железы в Торонто (Канада) в июле 2013 г., Конференции Интернациональной ассоциации эндокринной хирургии в Хельсинки (Финляндии) в августе 2013 г., а также Интернациональной федерации ассоциаций онкологов-специалистов по опухолям головы и шеи (IFHNOS) в Нью-Йорке (США) в июне 2014 г. Организаторы Санкт-Петербургского Форума имеют к перечисленным научно-практическим собраниям самое непосредственное отношение. К сожалению, вопрос о Российском Суржинете и возможностях участия в англоязычном и русскоязычном виртуальных хирургических сообществах в Интернете не поднимался...

В конце дня в одной из малых аудиторий Мариинской больницы прошло очередное заседание секции Всемирной Федерации обществ хирургической онкологии (WFSOS) под председательством профессоров И.В. Решетова, V. Parisi и R. Dzodic. Назревшие проблемы обсуждали с национальными представителями Международной Федерации онкохирургов. Рассматривали возможности публикации материалов форума в международных хирургических и онкологических журналах. После заседания состоялось заседание редколлегии журнала «Онкохирургия».

Вечером первого дня работы Форума состоялся гала-ужин в ресторане «Подворье», расположенном между Павловском и Пушкиным – знаменитых пригородах Санкт-Петербурга. Учреждение занимает обширный сруб в старом русском стиле в виде затейливой избы с башенкой, увенчанной петушком. Русские костюмы обслуживающего персонала, народные интерьеры, кухня, песни «под цыган» воспринимались участниками Форума с удовольствием. Вкусная трапеза из многих блюд, отличное итальянское вино подняли настроение уставших онкологов и хирургов. Многие воспользовались возможностью установить прямые контакты с известными по литературе специалистами.

На следующий день Форума (9 июня) основной акцент был перенесен на онкологию и хирургию органов эндокринной системы. Проф. M. d'Ajello доложил об истории эндокринной хирургии в Италии, G. De Toma проанализировал опыт лечения заболеваний надпочечников. Большой интерес зарубежных хирургов вызвал доклад активной труженицы оргкомитета Форума – К.В. Вабалайте о неизвестных фактах в развитии эндокринной хирургии и онкологии в России. Прочитан ряд



# PROVOX СИСТЕМА РЕАБИЛИТАЦИИ ГОЛОСА ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ЛАРИНГЭКТОМИИ

Более 10 лет компания «КОММЕРЦИАЛЬ-ТРЕЙД» успешно представляет на российском рынке голосовую реабилитационную систему PROVOX производства шведской фирмы ATOS MEDICAL.

## Широкий ассортимент продукции PROVOX:

### ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

- ГОЛОСОВЫЕ ПРОТЕЗЫ
- ТЕПЛО-ВЛАГООБМЕННЫЕ КАССЕТЫ
- УСТРОЙСТВА КРЕПЛЕНИЯ КАССЕТ
- ПРИНАДЛЕЖНОСТИ  
для ухода за протезом
- РАЗЛИЧНЫЕ АКСЕССУАРЫ

### ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

- ИНСТРУМЕНТЫ для выполнения  
ТРАХЕОПИЩЕВОДНОГО ШУНТИРОВАНИЯ
- СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ для  
ИЗМЕРЕНИЯ и РАСШИРЕНИЯ  
ТРАХЕОПИЩЕВОДНОГО СВИЦА

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день успешно прошли апробацию в ведущих клиниках страны и зарегистрированы голосовые протезы третьего поколения PROVOX Vega и PROVOX Vega Puncture set, компания «КОММЕРЦИАЛЬ-ТРЕЙД» участвует в организации тематических конференций, занимается проведением обучающих семинаров.



Реклама

докладов, раскрывающих разные стороны диагностики и лечения рака щитовидной железы, гиперпаратиреоза и токсического зоба. Обсуждены возможности пластической хирургии при операциях на органах головы и шеи. Прослушан ряд интересных докладов корейских специалистов по использованию видеозондоскопической техники и роботизированных методов в онкологии и хирургии.

Выступление нашего соотечественника проф. В. Аникина из Харесфильдской больницы Лондона встретило всеобщий интерес. Представлены новые технологии в лечении рака легкого у 38 неоперабельных больных. Отмечена тенденция к уменьшению объема анатомических резекций пораженного легкого. Все более популярны абляционные технологии, которые у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями могут применяться как паллиативные методы. Комплексный подход включает вакцинацию аутогенным или аллогенным материалом из злокачественной ткани: мРНК, белки, пептиды, дендритные клетки. Отмечено значительное повышение выживаемости в рандомизированных группах больных при использовании современной иммунотерапии. В стадии разработки находятся новые нехирургические технологии – криоабляции при периферическом раке, электропорация (формирование постоянных пор в оболочке злокачественных клеток), введение в опухоль наночастиц с заданными свойствами. Доклад вызвал большой интерес и дискуссию.

Исключительно интересный доклад о результатах бронхопластических операций с резекцией бифуркации трахеи при раке представил проф. Е.В. Левченко (ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург). Выполнено 60 резекций бифуркации с формированием трахео-бронхиальных анастомозов при раке, в том числе с резекцией полой вены в 8 наблюдениях и протезированием вены у 2 больных. Летальность за последнее десятилетие составила 9,5%, 5-летняя выживаемость – 39%, что соответствует мировым стандартам. Разработан оригинальный метод двухманжетной реконструкции бифуркации трахеи и «бронхиопластики». Линия трахео-бронхиальных и межбронхиальных анастомозов укрывалась лоскутом передней лестничной мышцы на сосудистой ножке.

В заключение проф. Е.В. Левченко подчеркнул, что резекции бифуркации трахеи при раке отличаются довольно высоким риском послеоперационных осложнений и летальности; неутешительными отдаленными результатами при N2 распространенности опухоли; разнообразием возможных вариантов трахеобронхопластики в зависимости от уровня и степени поражения; отсутствием однозначных идеальных решений в выборе вариантов реконструкции. В целом, для решения многих вопросов реконструкции бронхиального дерева необходим творческий подход к каждому больному. Оригинальный метод укрытия культей главных бронхов и циркулярных анастомозов с трахеей с помощью лоскута передней лестничной мышцы на сосудистой ножке позволяет существенно снизить риск послеоперационных осложнений и летальности (рис. 1–3).

Сразу после запланированных на 9 июня докладов все участники научно-образовательного форума на комфортабельных автобусах были перемещены на борт теплохода «Санкт-Петербург», где был уже подготовлен специальный зал для проведения научных конференций.

От речного вокзала на Неве теплоход направился к Ладожскому озеру. Погода благоприятствовала научно-образовательному круизу. Команда приветствовала хирургов и онкологов на

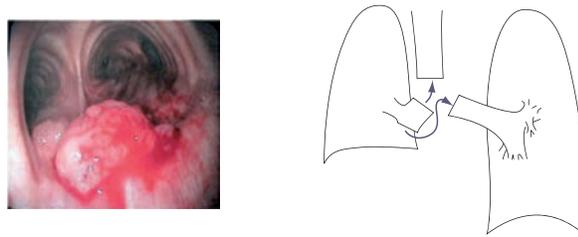


Рис. 1. Слева: поражение нижней трети трахеи плоскоклеточным раком без метастазов у больного через 5 лет после нижней лобэктомии по поводу периферического рака. Справа: схема двуманжетной резекции и пластики трахеи и главных бронхов. Участки правого главного и промежуточного бронхов использованы для анастомозирования с трахеей и левым главным бронхом  
 Picture 1. Left: squamous cell carcinoma of trachea, low third, without distant metastases, 5 years after lower lobectomy due to peripheral lung tumor. Right: double-ferrule resection with trachea and main bronchi plastics. Portions of right main and intermediate bronchi used for making an anastomosis with trachea and left main bronchus.

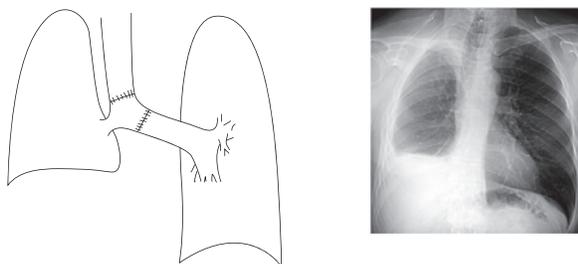


Рис. 2. Слева: схема трахеобронхопластики после круговой резекции пораженных трахеи и главных бронхов. Справа: Через 6 мес после операции сохраненная функционирующая верхняя доля справа. Больной жив без прогрессирования опухоли более трех лет  
 Picture 2. Left: tracheobronchoplastics (scheme) after circular resection of involved trachea and main bronchi. Right: 6 months after surgery, right upper lobe functions being preserved. Patient alive without progression within more than 3 years

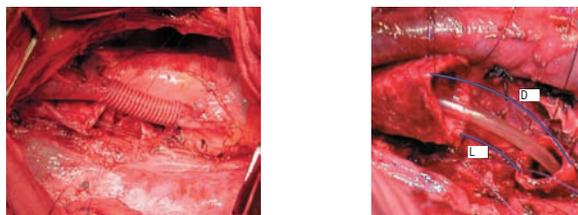


Рис. 3. Слева: у одного из больных центральным раком правого легкого с поражением верхней полой вены выполнена радикальная резекция бифуркации трахеи с протезированием сосуда. Ниже протеза виден просвет трахеи и пересеченный главный бронх. Справа: подготовка к наложению прямого циркулярного анастомоза между трахеей и левым главным бронхом  
 Picture 3. Left: patient with central tumor of right lung and vena cava superior involved. Radical resection of trachea bifurcation with vessel prosthetics performed. Trachea lumen and main bronchus intersected are visible below prosthesis. Right: pretreatment procedure for straight circular fistulization between trachea and left main bronchus

солнечной палубе. Были подготовлены развлекательные программы. В удобных закоулках и салонах собирались группы участников форума по интересам. Многим весьма пригодилось знание английского языка. Некоторые продвинутые хирурги из оргкомитета старались говорить и по-итальянски.

# ФАРМАТЕКА

WWW.PHARMATECA.RU

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ



Современная фармакотерапия для врачей

## ОБЩЕТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВЫПУСКИ

- КАРДИОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ

- АКТУАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- РУКОВОДСТВА И РЕКОМЕНДАЦИИ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- РЕЗУЛЬТАТЫ НОВЕЙШИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ МИРОВОЙ И ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

- НОВОСТИ НАУЧНОГО СООБЩЕСТВА



16+ Реклама

Подписка с любого номера!

На все вопросы вам ответят по телефону: (495) 332-02-63  
или по e-mail: [subscription@bionika-media.ru](mailto:subscription@bionika-media.ru)

Название издания	Период подписки	Цена, руб.
Журнал "Фарматека"	Один номер из №№1–20 2013 г.	201 руб. 19 коп.
Журнал "Фарматека"	июль–декабрь 2013 г. (№11–20)	2011 руб. 90 коп.

По вопросам размещения рекламы  
обращайтесь по телефону: (495) 786-25-57  
e-mail: [reklama@bionika-media.ru](mailto:reklama@bionika-media.ru)

На следующий (третий) день Форума после завтрака теплоход пришвартовался к основной пристани большой Никольской бухты на западе острова Валаам. Всех прибывших (около 200 человек) в эту бухту участников Форума встречал далеко видный с Ладоги храм Св. Николая Мирликийского, покровителя плавающих и путешествующих. Здесь участники конференции пересели на катер, который обогнул остров с северо-западной стороны и высадил пассажиров в северной бухте, недалеко от Спасо-Преображенского собора. На острове у входа в бухту стоит Никольский скит. Здесь на голые скалы монахи привезли с материка чернозем и устроили сады и огороды. Остров соединили с основной территорией мостом. На горе находится Воскресенский скит из красного кирпича с ярко-зеленым куполом. Раньше он служил маяком.

Архитектурный ансамбль Спасо-Преображенского монастыря (более 220 км от Санкт-Петербурга) существует с XIV века. На протяжении многих веков остров являлся духовным центром Православной Руси и по праву назывался Северным Афоном. В начале XX века Валаамский монастырь включал в себя 13 скитов, расположенных в разных частях Валаама и на других ладожских островах. К сожалению, многие постройки не сохранились до нашего времени. Валаамский архипелаг состоит из 50 островов, самый крупный из которых – остров Валаам, расположенный в 22 км от материка. В 1991 году Спасо-Преображенскому Валаамскому монастырю был дан статус ставропигиального, то есть находящегося в непосредственном подчинении Патриарху Московскому и Всея Руси. В настоящее время архитектурный ансамбль находится на реставрации.

За последние четверть века многое изменилось на Валааме. Увеличилось его население. Прилежащие участки земли приняли цивилизованный вид. Отреставрированы церкви и вспомогательные постройки. К сожалению, Спасо-Преображенский Собор еще в лесах. Однако интерьеры на двух этажах Собора удалось осмотреть. Проведена короткая, но насыщенная экскурсия по

территории монастыря и по старинному кладбищу, только что открытому для публичного доступа.

После возвращения на теплоход в полдень продолжились заседания. Представлены доклады по лечению различной патологии щитовидной железы, отдаленные результаты лечения основных локализаций рака, проанализированы ошибки в диагностике этой патологии. Проф. А.Ф. Романчишен и соавт. сообщили о хирургическом варианте профилактики и лечения наследственного медуллярного рака. Обсуждены особенности международной классификации новообразований щитовидной железы.

Большой ажиотаж вызвал доклад д.м.н. Е.Н. Новожиловой, известного специалиста по восстановлению голосовой функции у больных с удаленной гортанью и глоткой по поводу рака. Елену Николаевну сопровождала целая группа сотрудников Каролинского Института и шведской фирмы «Провокс», рекламировавших новый усовершенствованный голосовой протез. Особый интерес вызвали видеоклипы, демонстрирующие вполне громкий и разборчивый голос после восстановления глотки из фрагмента тонкой или толстой кишки. С 1999 г. в Московской онкологической больнице № 62 применяется методика трахеопищеводного шунтирования с голосовым протезированием. В настоящее время накоплен опыт таких операций у 150 больных. Голос восстанавливали как во время радикальной операции, так и в отдаленном периоде. 34 больных перенесли ларингэктомию от 1 до 9 лет назад. Использовали шведские и американские протезы.

После ларингэктомии требуется не только голосовая, но и дыхательная реабилитация. Опыт показал, что невозможно достичь хорошего качества голоса без нормализации функции дыхания. У 5 больных раком гортани провели отсроченное протезирование в сроки от 5 месяцев до 9 лет после ларингофарингэктомии. У 4 выполнена ларингофарингэктомия с круговой резекцией глотки и шейного отдела пищевода с пластикой сегментом тощей кишки на микрососудистых анастомозах, у 1 больного пищеводный путь был восстановлен за счет лучевого кожного лоскута. Интраоперационное протезирование выполнено 5 пациентам сразу после ларингофарингэктомии с пластическим замещением дефекта. Разборчивость речи в этом случае хуже, чем у обычных больных после ларингэктомии. Темп речи и частота основного тона ниже, длительность фонации меньше, голос примерно на октаву ниже обычного и имел «влажный оттенок». Однако, несмотря на несовершенство голоса, появилась реальная возможность улучшить качество жизни этих людей, дав им возможность голосового общения. В перерыве после заседания хирурги, пропустившие доклад, несколько раз просматривали видеозаписи результатов голосового протезирования на компактном ноутбуке.

С большим интересом онкологи выслушали презентацию Е.Г. Ахтырской «Диагностическая и лечебная тактика при метастазах рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага». За 2006–2011 гг. в МГОБ № 62 были направлены 72 больных с этой патологией. У 18 из них в процессе обследования и наблюдения в стационаре все-таки удалось обнаружить скрытый первичный очаг (у 7 – в легком, у 4 – в желудке, у 4 – в толстой кишке, у 2 – в матке, у 1 – в щитовидной железе). В 35% наблюдений отмечено расхождение данных цитологического и гистологического исследований. Лишь при иммуногистохимическом изучении препаратов уточнена органопринадлежность первичного очага (плоскоклеточный рак, меланома, аденокарцинома и недифференцированный рак).



Рис. 4. Разбор клинического наблюдения – ангиограмма больного массивной ТЭЛА. Хорошо виден тромб-наездник в общем стволе (характерные дефекты наполнения) и нарушение кровотока в левой ветви легочной артерии

Picture 4. Clinical case: angiogram of a patient with massive pulmonary artery thrombembolism. Apparent thrombus within artery trunk with typical filling defects and disturbed blood circulation in left arm of lung artery

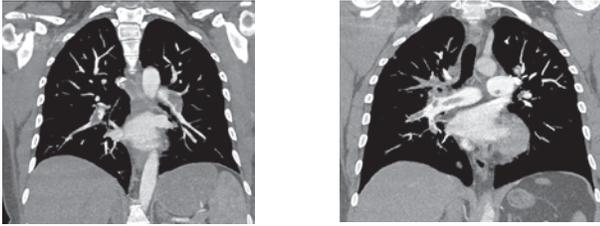


Рис. 5. Компьютерные томограммы в том же наблюдении. Видны тромбы в ветвях легочной артерии

Picture 5. Computer scans from previous case. Thrombi in lung artery arms are visible.

Это позволило провести лечение больных по радикальной программе в 54 наблюдениях и определить патоморфоз в метастазах после лучевого и лекарственного воздействия. 5-летняя выживаемость комбинированного лечения составила 73%, после химиолучевого – 34%. Если первичный очаг доступными методами выявить не удавалось, рекомендовано облучение по радикальной программе (от основания черепа до ключиц) с целью воздействия на скрытый первичный очаг. Наиболее благоприятной в прогностическом отношении оказалась группа больных с изолированным односторонним поражением лимфатических узлов шеи.

С докладом Е.Г. Ахтырской из Московской онкологической больницы перекликалась презентация опытного цитолога Е.Н. Славновой из МНИОИ им. П.А. Герцена «Иммуноцитохимия в диагностике онкопатологии шейных лимфатических узлов». Представленный метод в некоторых случаях оказался достаточно точным для обоснования диагноза при невыявленном первичном очаге и для проведения первичного лечения таких больных. Несомненно, подобная диагностика требует высокой квалификации цитологов в онкологических центрах. Аудитория отметила высокое качество иллюстративного материала и большое количество микрофотографий. В МНИОИ им. П.А. Герцена из 18 больных с поражением лимфатических узлов шеи без выявленного первичного очага у 12 при использовании широкой панели моноклональных антител и определении органоспецифических транскрипционных факторов (TTF1, CDX2, ER, PR, WT1, p 63 и др).

Во второй половине заседания на борту теплохода организовали круглый стол, посвященный проблемам диагностики и лечения последствий нарушений свертываемости крови в послеоперационном периоде. Доцент Б.И. Фуревич из Санкт-Петербурга представил результаты лечения 155 больных с эмболенными флеботромбозами, доклад «Профилактика и лечение тромбозомии легочной артерии в связи с эмболенными илеофеморальными тромбозом» (рис. 4).

50 больных лечили только консервативными методами. В 42 наблюдениях установили фильтры в нижнюю полую вену (в 10 наблюдениях эта операция сочеталась с удалением тромбов из вен нижних конечностей). Двух больных оперировали по поводу массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) (рис. 5). На ранних стадиях тромбоза массивная тромболитическая терапия оказалась вполне эффективной. В 7 наблюдениях отмечены признаки ТЭЛА. Консервативное лечение дало хорошие результаты. Однако лучшей профилактикой ТЭЛА оказалась установка кава-фильтра. В одном наблюдении пришлось прибегнуть к хирургическому удалению массивного тромба. С большим интересом хирурги просмотрели видеоклип представленной операции (рис. 6).

Во время круглого стола на теплоходе решались и другие хирургические проблемы, вызванные нарушениями свертываемости крови. Модератор – доцент кафедры госпитальной хирургии СПбГПМУ Б.И. Фуревич.

Вечером в нескольких салонах теплохода собрались группы участников форума. У самых молодых хирургов осталось еще много сил на репетиции и представление своих талантов в искусстве. При поддержке профессиональных музыкантов удалось организовать импровизированный концерт художественной самодеятельности. Наиболее выдающиеся энтузиасты неформального общения получили специальные призы от компании «Водоходъ», организующей круизы по водным путям страны.

Только побывав в подобной обстановке, можно понять восторги К. Паустовского, вдохновенно описавшего белые ночи в районе реки Свирь. Этот человек очень тонко чувствовал природу. Чудеса северо-западного региона врезались в память ничуть не меньше, чем общение с выдающимися хирургами и педагогами на борту теплохода.

В 18.00 11 июня прибыли на остров Кижь. Все участники форума сгрудились на юте теплохода и жадно всматривались в фантастические строения на зеленом берегу острова. Была проведена неспешная обзорная экскурсия с посещением музеев деревянного зодчества. Теплоход причаливает к пристани. Участники Форума приветствуют берег Карелии. Архитектурный ансамбль Кижского погоста состоит из двух церквей и колокольни XVIII–XIX веков. В 1966 г. на острове создан Государственный историко-архитектурный музей. Сюда свезено несколько срубов: часовен, хозяйственных построек, изб из Заонежья. С 1996 г. архитектурный ансамбль вошел в список Всемирного наследия ЮНЕСКО.

Преображенский собор, вывешенный «на костылях», в процессе перманентного ремонта. Маковки, крытые липовым лемехом, отливают серебром. Реставрировать начали частями – поэтапно поднимают на домкратах секцию, меняют и консервируют, потом следующую. Нельзя раскатывать бревна и заменять более 30% памятника, иначе ЮНЕСКО исключит его из списка Всемирного наследия. В комплексе 89 памятников. В древности финно-угорские племена использовали остров для религиозных языческих обрядов. Особенность деревянного сооружения в том, что церковь стремится вывысь, не давит на человека. Издалека луковичи куполов играют и напоминают застывшую ювелирную пену.

В конце экскурсии неожиданно зазвонили колокола. Звуки исходили из недостроенной часовни, расположенной недалеко от Преображенского Собора. Колокольный звон воспроизводил

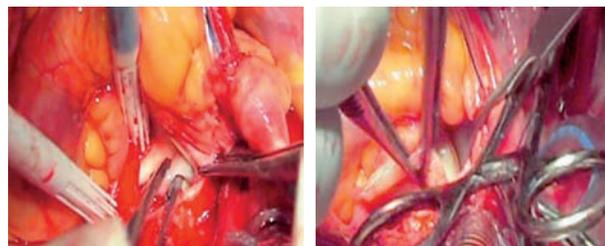


Рис. 6. Тот же больной. Кадры из видеofilmа. Вскрыт общий ствол легочной артерии. Успешное удаление рыхлого белесоватого тромба из легочной артерии с использованием аппарата искусственного кровообращения. Отдельные фрагменты рыхлых отделов тромба приходилось удалять из правой легочной артерии

Picture 6. Same clinical case. Video snapshots. Common trunk of lung artery exposed. Spongy white thrombus successfully removed from lung artery with the use of cardiopulmonary bypass. Separate fragments of thrombus had to be extracted from the right pulmonary artery

профессиональный исполнитель, лауреат нескольких музыкальных конкурсов Игорь Хуттер, бывший простой звонарь из Петрозаводска. Звук колокола – «звучащая икона», один из важнейших символов Русской Православной Церкви. Стараниями энтузиастов возрождается колокольное искусство в Карелии. Звоны над Кижами далеко разносятся на радость людям и во Славу Божию. Неизгладимое впечатление оставило посещение капитанского мостика и прием капитана во время обеда. Обаятельный, деловой, но отзвучивший капитан теплохода «Санкт-Петербург» Сергей Арсентьевич Селезнёв дал исчерпывающую информацию об истории, достоинствах и возможностях судна, ответил на множество вопросов на мостике и представил весь экипаж, за исключением дежурной службы теплохода, перед обедом. Внешний вид капитана и экипажа, их профессионализм сделали пребывание, работу и отдых на борту судна спокойной, безопасной и приятной во всех отношениях. Заключительный аккорд поездки – «Зеленая стоянка» – пикник под открытым небом. Мандрога – небольшой поселок со стилизованными «под старину» торговыми и столовыми павильонами в Подпорожском районе Ленинградской области на левом берегу реки Свирь, если идти по Свири из Онеги в Ладогу. Экзотическое название присвоено этому пункту только в 1999 г. Туристическая деревня обслуживает круизные речные теплоходы. Когда-то здесь проходили жестокие бои с фашистами. Ширпотреб в торговых павильонах не отличается особым колоритом. Многие посетили экзотический музей водки. В коллекции собрано 28 000 сортов любимого национального напитка. Тесный для такой выставки павильон уставлен огромным количеством водочных бутылок с разнообразными наклейками. Вход – 150 руб. Внутри – небольшие очереди, угощали наперстком разных настоек. Можно было пить сколько хочешь или можешь, а на выходе дарили сувенирный флакон в 100 граммов «Столичной». К каждому сорту водки имелась небольшая очередь.

В этот и только в этот день не повезло с погодой. Впервые за всю поездку начался проливной дождь, поэтому прогуляться и полюбоваться природой не было возможности. Но шашлыки оказались очень вкусными. В просторных удобных шалашах – самообслуживание: гарнир – разные салаты, зелень, кофе и вода *Ad libitum*. Дополнительно предлагались пироги с клюквой и брусникой. Можно было заказать пиво у разносчиков. После обеда внезапно появилось солнце. Но время посещения уже истекло. Обещанную стрельбу по тарелкам, катание на лошадях и русскую баню, посещение мини-зоопарка и перепелиной фермы пришлось отложить до следующего раза. Создалось впечатление, что даже у пожилых пассажиров теплохода не было нужды в алкогольной стимуляции и свежих перепелиных яйцах – всего хватило в достатке.

Заседания на теплоходе продолжаются...

Выступает проф. A.L. Gaspari из Турина – Президент Европейской Ассоциации Хирургов (ESS). Аудитория с большим интересом прислушивается к анализу результатов хирургических вмешательств на органах брюшной полости. Использование современной диагностической аппаратуры и биомаркеров позволило существенно улучшить диагностику воспалительных и онкологических заболеваний органов брюшной полости. Наибольшее впечатление произвел взвешенный анализ доклада, а также интересные комментарии председателя хирургической секции, разбор нестандартных ситуаций во время различных операций.

К сожалению, все интересные заседания, лекции и симпозиумы, круглые столы описать трудно. Приходилось лишь удивляться тому, что, несмотря на прекрасную погоду и удивительно привлекательные виды, во время заседаний на палубах находились в основном сопровождающие лица. Хирурги, онкохирурги, другие специалисты слушали, смотрели, дискутировали в зале заседания, одним словом – энтузиасты.

Огромные усилия были предприняты при подготовке Форума. Хотя эта ответственная работа кажется незаметной, общее благоприятного впечатления доказывает ее успешность. Нельзя не учитывать и того, что организаторы представили лучшие научные доклады, продвигающие вперед современную хирургию и онкологию России, что тоже потребовало больших затрат времени и труда. Многие участники форума отметили высокую активность и поразительную выносливость проф. И.В. Решетова и К.В. Вабалайте как на заседаниях, так и после них.

Заключая мини-обзор событий на II научно-образовательном конгрессе, в целом приходится признать, что кризис финансовой системы Европы повлиял и на научную активность медицинских руководителей всех стран, но не на организаторов Форума! Были достигнуты сразу несколько целей:

1. Состоялось важное, глубокое, интересное общение 214 специалистов из 22 стран мира (России, Украины, Белоруссии, Казахстана, Узбекистана, Туркмении, Италии, Швеции, Великобритании, Португалии, Ирландии, Израиля, Австрии, Финляндии, Польши, Словении, США, Сербии, Южной Кореи, Индии, Бразилии, Индонезии).

2. Повысился уровень образования российских хирургов, онкологов, ЛОР-специалистов, радиологов, эндокринологов, морфологов и других докторов в силу научно-практического обучающего характера Форума.

3. Улучшилось взаимопонимание и здоровье участников Форума, так как заседания чередовались с организованным отдыхом как на суше – в Санкт-Петербурге, так и на водных просторах Северо-Запада России на маршруте Санкт-Петербург – Кижы.

4. К Российско-Итальянскому хирургическому альянсу присоединились южно-корейские коллеги.

Некоторые из заявленных ведущих онкологов и хирургов по разным причинам не приехали на Форум и их доклады в этот раз не включены в повестку дня, вероятно, к взаимному огорчению. Хочется надеяться, что в рамках национальной онкологической программы организаторы добьются приличного финансирования в рамках всеобщей модернизации отечественного здравоохранения.

На заключительном заседании конгресса президент форума проф. А.Ф. Романчишен уверил аудиторию: «Организация Форума потребовала существенных финансовых вложений. Но удалось создать теплую, дружественную, здоровую атмосферу на нашем Собрании. И это всё оправдывает, и, вероятно, все разделяют. Дорого, но вкусно. Вижу, что наши вкусы совпадают...»

Сопрезидент Форума профессор М. d' Ajello поблагодарил профессора А.Ф. Романчишена за дружелюбие и мастерство. Итальянский хирург-онколог также отметил впечатляющий темп развития итало-русского сотрудничества. Руководители дружат не только учреждениями, но и семьями. Число участников разрастается как снежный ком. Всех заинтересованных специалистов М. d' Ajello пригласил на следующий Итало-Российский конгресс по хирургии в г. Спело (Италия) 2–3 октября 2012 г.

## ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Рукопись статьи должна быть предоставлена в 2 экземплярах, напечатанной стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 (210 x 295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Рукопись статьи должна включать:

- |                        |                        |
|------------------------|------------------------|
| 1) титульный лист;     | 7) обсуждение;         |
| 2) резюме 1 стр;       | 8) таблицы;            |
| 3) ключевые слова;     | 9) подписи к рисункам; |
| 4) введение;           | 10) иллюстрации;       |
| 5) материалы и методы; | 11) библиографию.      |
| 6) результаты;         |                        |

Страницы должны быть пронумерованы.

**Все материалы предоставляются также на электронном носителе и обязательно дублируются по электронной почте E-mail: h&n@bionika-media.ru**

В рукописи должно быть официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, что дает право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

### ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ДОЛЖЕН СОДЕРЖАТЬ:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) инициалы и фамилии авторов;
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона и факса автора, ответственного за контакты с редакцией.

### РЕЗЮМЕ

Объем резюме должен быть расширенным и содержать не менее 700 слов. Здесь же пишутся «ключевые слова» (от 5 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

### ТЕКСТ

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 9 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 стр. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12 стр.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

**Введение.** В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

**Материал и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна, где он находится.

**Результаты.** Их следует предоставлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков. Надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо предоставлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

**Обсуждение.** Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

**Подписи к иллюстрациям.** Нумерация дается арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

**Иллюстрации.** Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение 300 dpi.

**Библиография (список литературы).** В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе “et al.”). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках “ed.”).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия – название издательства, после точки с запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки с заглавной буквы ставится «В»: (“in”) и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома, в скобках номер журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

При написании литературного обзора количество источников должно быть не менее 15, из них более 50 % содержать ссылки на зарубежный опыт.

**Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.**

**Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, присылать нельзя.**

**Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.**

## INSTRUCTION FOR AUTHORS

Author's manuscript should be typed using imperial, size 14, with 1,5 interval and all margins 2,5 cm, on one side of white sheet (A4 format – 210x295) and presented in 2 copies.

Manuscript should include:

- |                          |                           |
|--------------------------|---------------------------|
| 1) Title page            | 7) Discussion             |
| 2) Resume (1 page)       | 8) Tables                 |
| 3) Key words             | 9) Pictures with cutlines |
| 4) Introduction          | 10) Illustrations         |
| 5) Materials and methods | 11) Bibliography          |
| 6) Results               |                           |

Pages must be numbered.

**All materials should be presented on digital storage and also sent via e-mail: h&n@bionika-media.ru**

The manuscript must have the official assignment of the institution in which the investigation had been conducted. Visa and signature of scientific supervisor should be included into the first list and attested by the round seal of the institution. The last page must contain signatures of all authors, this warrants article publication in the journal and its placement on publishers site.

### TITLE PAGE SHOULD CONTAIN:

- 1) Title of the article, informative but brief enough.
- 2) Authors' initials and last names.
- 3) Full name of the institution and its division (department, laboratory) in which the investigation was conducted.
- 4) Last name, first name, and middle name of the author, his full postal address and e-mail, telephone number and fax of the person responsible for contacts with publishers.

### RESUME

Resume must be enhanced keeping not less than 700 words. Key words (from 5 to 10) allowing article word indexing in information retrieval systems should also be placed there.

### TEXT

Original article volume should not exceed 9 typed pages; brief messages and practical remarks volumes – not more than 3-4 pages.

Original articles should have the following structure:

**Introduction.** The main aim and necessity of the investigation conduction need to be framed by the author. The actuality of the problem should also be highlighted with the references to the most significant publications.

**Materials and methods.** Quantitative and qualitative characteristics of the observed contingent of patients, as well as all methods applied in the work including methods of statistical analysis, must be designated in this part of the article. When mentioning any equipment or new drug one should specify the manufacturer and its country.

**Results.** The results must be represented following logical consistency in the text, tables and pictures. Data from tables and pictures should not be fully repeated in text; only the most important from them are allowed to be mentioned. Also, there's no need to double the data from tables on the pictures. Cutlines and picture detailed descriptions must be numbered and exposed on a separate page. Admeasurements should correspond with the International system of units.

**Discussion.** The author has to point the new and most important aspects of investigation results and preferably compare them with the findings of other researchers. One should not repeat the data from "Introduction" as well as the detailed information from "Results". Reasonable recommendations and short epilogue can be included into this part of the article.

**Tables.** Every table must have the title and number accordingly with its first mentioning in the text. Every table column should have brief heading (abbreviations allowed). All explanations including abbreviations decoding must be placed as a bottom note. Please specify all statistical methods used for variability analysis and confidence intervals.

**Pictures cutlines.** They must be numbered with Arabic ciphers in accordance with the picture's number. Every cutline should contain the title and the legend of the picture (description of its parts, symbols, arrows and other details). If micrographs were used, zoom ratio should be pointed.

**Illustrations.** Picture file format accepted is tiff or jpeg, extension 300 dpi.

**Bibliography (references).** All references in this list should be enumerated in the order as they are quoted in a text but not in alphabet order. When mentioned in a text, any author's name should be fully represented with the inclusion of initials preceding family name. Last names of foreign authors must be quoted in a way they are written in original transcription. Bibliographic references are specified via Arabic ciphers in square brackets in a text.

If the collective of authors doesn't include more than 4 people, all of them should be mentioned (with initials after last names); if the group of authors is larger, only first three of them need to be quoted with addition of "et al." Sometimes authors appear to be journal/book editors; in such situations one should put "ed." in round brackets after the last name.

The city where the book was published should be mentioned in its bibliographic description (after its title) followed by colon, publisher's name, semi-colon, year of publication. If just a part of a book is referred, the authors and the part's title must be mentioned first followed by "In" (capital letter, after dot), the last name of the author/editor, title of the book and its date-line.

Journal article reference should contain the title of the article, then the journal's special abbreviation and the year of publication (no stop needed between them), semi-colon, the issue number (for foreign journals – volume number and issue number in round brackets), then colon followed by numbers of the first and the last pages (with a dash between).

Reference list must contain not less than 15 original sources with more than 50% of them coming from foreign institutions.

**Editorial board reserves the right to cut down and edit articles.**

**Previously published papers and articles under consideration for publication in other journals/digests are not permitted.  
Papers formatted out of accordance with above mentioned instructions are to be returned back to authors without reviewing.**