

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

КИВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ
С РЕЦИДИВАМИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО
РАКА КОЖИ ГОЛОВЫ**

14.01.12 – онкология

14.01.10 – кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Илья Николаевич Пустынский

доктор медицинских наук

Антон Сергеевич Дворников

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО И БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1. Эпидемиология немеланомных опухолей кожи	10
1.2. Современные сведения об этиологии, факторах риска и стадировании базальноклеточной и плоскоклеточной карцином кожи	11
1.2.1. Этиология и факторы риска немеланомных опухолей кожи	11
1.2.2 Молекулярный патогенез базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи	12
1.2.3 Стадирование немеланомных опухолей кожи	15
1.3 Принципы диагностики немеланомных опухолей кожи	16
1.3.1 Гистологическое исследование и неинвазивные методы диагностики злокачественных опухолей кожи.....	16
1.3.2. Роль методов визуализации в диагностике немеланомных опухолей кожи.	17
1.3.3 Биопсия сторожевых лимфоузлов и регионарная лимфаденэктомия	19
1.4 Современные подходы к лечению немеланомных новообразований кожи	21
1.4.1 Иссечение опухоли.....	21
1.4.2 Микрографическая хирургия Мооса	23
1.4.3 Кюретаж и электродессикация	27
1.4.4. Криохирургическое удаление немеланомных опухолей кожи	29
1.4.5 Крио-лучевое лечение.....	32
1.5 Рецидивы рака кожи: факторы риска и особенности лечения	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
И ЛЕЧЕНИЯ	37
2.1. Общая характеристика пациентов, методы обследования	37
2.2. Методы лечения пациентов.....	43
2.3. Наблюдение пациентов и статистическая обработка данных	56
ГЛАВА 3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ РАКА КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ.....	58
ГЛАВА 4. КРИОХИРУРГИЧЕСКИЙ И КРИО-ЛУЧЕВОЙ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ РАКА КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	87
4.1 Криохирургический метод лечения больных с рецидивами рака кожи.....	87

4.2 Результаты крио-лучевого лечения больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы	99
ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ РАКА КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ.....	118
5.1. Возникновение повторных рецидивов базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи	118
5.2. Регионарные метастазы рецидивов рака кожи головы	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эпителиальные опухоли кожи являются одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований [131, 140, 167]. В Российской Федерации частота выявления рака кожи у мужчин занимает по частоте третье место, уступая раку легкого и раку предстательной железы, у женщин находится на втором месте после рака молочной железы [70].

В последние годы отмечается устойчивая динамика роста заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, что связывают с повышенной инсоляцией, неблагоприятной экологической обстановкой в городах, увеличением частоты развития эндокринных, иммунных нарушений и другими факторами [37, 41, 107, 70].

Среди всех морфологических форм злокачественных эпителиальных опухолей кожи наиболее распространенными являются базальноклеточный рак (БКР) и плоскоклеточный рак кожи, на долю которых приходится в общей сложности более 95% всех новообразований. В 70-90% наблюдений рак кожи возникает в области лица и волосистой части головы, имеющей сложное анатомическое строение [56, 128, 214].

Улучшение результатов лечения больных со злокачественными опухолями кожи является актуальной задачей и имеет особое значение для клинической онкологии [52, 76, 197].

Злокачественные эпителиальные опухоли кожи головы требуют дифференцированного подхода к выбору метода лечения и имеют особое клиническое значение, при этом особых клинических подходов требуют рецидивы рака кожи [25, 101]. Локализация опухоли в так называемой «Н-зоне» лица, которая включает в себя область носа и носогубных складок, внутренний и наружный углы глаза, веки, брови, кожу губ, кожу ушной раковины, височную и подбородочную области отмечается наиболее высокий риск возникновения рецидивов рака кожи после различных видов лечения [33, 245]. Эта

анатомическая область имеет особое эстетическое и функциональное значение, что требует максимального сохранения индивидуальных форм лица и функций жизненно важных органов при выполнении радикальных вмешательств [220, 168].

Степень разработанности темы

Ведущим методом лечения больных с рецидивами рака кожи является хирургическое удаление опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта. Однако такой подход при рецидивных формах рака кожи не всегда приводит к удовлетворительным эстетическим, функциональным и отдаленным результатам, в связи с чем в последние года предпринимаются попытки применения других видов лечения [9, 135]. Так, используется криохирургический метод удаления рака в онкологической практике, что обусловлено рядом его преимуществ [61, 69, 148]. Показано, что криохирургическое удаление рака кожи головы и лица не нарушает естественной формы органов и тканей, приносит хорошие функциональные, а так же эстетические результаты, однако, возможности криогенного метода лечения больных с рецидивами рака кожи недостаточно изучены [167, 246, 61].

Актуальной задачей является анализ непосредственных и отдаленных результатов применения различных подходов к лечению рецидивов рака кожи в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли [15, 66, 265, 213]. Необходимо проведение исследований, результаты которых лягут в основу выбора оптимального вида лечебного воздействия с учетом индивидуальных клинических и морфологических характеристик новообразования для достижения удовлетворительных эстетических, функциональных и отдаленных результатов при рецидивных формах рака кожи.

Цель работы

Улучшение результатов лечения больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи.

Задачи исследования

1. Дать клиническую и морфологическую характеристику рецидивов базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи.
2. Провести комплексный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с рецидивами рака кожи головы и шеи хирургическим, криогенным и крио-лучевым методами.
3. Определить показания и противопоказания к криодеструкции рецидивов базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы.
4. Оценить эффективность крио-лучевого метода при лечении больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы, определить показания к данному виду лечения.
5. Выделить группу с неблагоприятным прогнозом заболевания, представить анализ возможных диагностических и тактических ошибок, определить пути повышения эффективности лечения больных.
6. Разработать рекомендации по выбору метода лечения больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи, последующему наблюдению пациентов.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ результатов лечения больных с рецидивами рака кожи лица и волосистой части головы, определена частота возникновения повторных рецидивов и метастазов рака кожи.

Впервые выполнен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с рецидивами рака кожи в зависимости от клинических и морфологических характеристик новообразования.

При анализе хирургического метода лечения представлены современные возможности пластического замещения дефектов кожи лица и волосистой части головы.

Впервые изучены возможности криогенного лечения больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи в зависимости от клинических и морфологических характеристик опухоли, определены показания к применению криохирургического и крио-лучевого методов.

Теоретическая и практическая значимость

Определена эффективность применения криохирургического и крио-лучевого методов при лечении больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы.

Показано, что дифференцированный подход к лечению больных с рецидивами рака кожи головы с применением современных криогенных технологий повышает его клиническую эффективность и создает новые возможности лечения этого вида опухолей.

Обоснованы показания к хирургическому, криохирургическому и крио-лучевому методам лечения больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы.

Методы и методология исследования

В исследование включены данные 177 больных (90 мужчин и 87 женщин), которые проходили лечение в хирургическом отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в 2001-2017 гг. по поводу рецидивов базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи. Хирургическое удаление рецидивных форм рака кожи головы и шеи с одномоментной реконструкцией дефекта выполнено у 107 больных, криодеструкция опухоли – у 44 пациентов и 26 больным было проведено крио-лучевое лечение. Всем пациентам на амбулаторном этапе был проведен комплекс обследований, необходимых для определения лечебной тактики и подготовки пациента к назначенному виду лечения.

Информация о каждом пациенте регистрировалась с помощью созданной электронной базы данных с применением программы Excel for Windows (Microsoft office 2010). Статистическую обработку данных проводили с помощью

пакетов программ Excel (Microsoft) и Statistica (Statsoft), версия 10. Продолжительность жизни и время до прогрессирования оценивались с помощью метода Каплана-Мейера и сравнивали с помощью F-критерия Кокса.

Положения, выносимые на защиту

1. Показаниями к криодеструкции рецидивов базальноклеточного рака кожи головы являются опухоли с чёткими границами, располагающиеся в пределах кожных покровов.

2. Применение крио-лучевого метода лечения показано пациентам с местно-распространёнными рецидивами базальноклеточного рака головы, которым ранее не проводилось лучевое лечение по поводу данной опухоли. Продemonстрирована высокая эффективность метода: стойкая регрессия новообразования достигнута у 88,5% пациентов.

3. Дифференцированный подход к лечению пациентов с рецидивами БРК головы с применением современных криогенных технологий повышает его клиническую эффективность и создает новые возможности в лечении данного контингента больных.

4. Прогностически неблагоприятными формами заболевания являются рецидивы метатипического типа базальноклеточного рака кожи и низкодифференцированного плоскоклеточного рака кожи, что требует особых подходов при лечении данных новообразований.

Степень достоверности и апробация результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов программ Excel (Microsoft) и Statistica (Statsoft), версия 10. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали за 0,05.

Для описания качественных данных использовали частоты и доли (в %), с которыми те или иные признаки встречались в выборке, при этом статистическую значимость различий в группах оценивали с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона.

При анализе количественных показателей тип распределения данных в вариационных рядах обследуемых групп определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка для выборок с числом наблюдений менее 50-ти, или критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Lilliefors для больших выборок. Также проверяли тип распределения данных графическим способом с помощью построения гистограмм распределения и квантильных диаграмм.

В сравниваемых между собой выборках распределение данных в вариационном ряду отличалось от нормального, определялись разные значения дисперсий в группах, в связи с чем для выявления статистически значимых различий между количественными показателями сравниваемых групп применялись непараметрические методы оценки.

Продолжительность жизни и время до прогрессирования оценивались с помощью метода Каплана-Мейера и сравнивали с помощью F-критерия Кокса. Этот показатель жизни рассчитывали от начала лечения до момента смерти пациента, безрецидивную выживаемость рассчитывали, как долю пациентов, у которых отсутствовали признаки прогрессирования заболевания в течение определенного периода времени.

Материалы конференции доложены на V Конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием 29-30 марта 2019 года, г. Москва, Ежегодной конференции Ассоциации специалистов по проблемам меланомы и опухолей кожи "Меланома и опухоли кожи" 17-18 мая 2019 года, г. Москва, V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2019» 20-23 июня 2019 года, г. Санкт-Петербург.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО И БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология немеланомных опухолей кожи

Немеланомные злокачественные новообразования кожи (НМЗНК) являются самыми распространенными в мире среди всех опухолей [183, 234]. В экономически развитых странах наиболее высокая частота возникновения НМЗНК наблюдается в Австралии (более 1000 на 100000 населения в год), в Европе этот показатель составляет 98 человек на 100000 населения в год [50, 87, 179, 183, 234]. В США за период с 2006 по 2012 гг. количество людей с немеланомными опухолями кожи возросло с 2,4 до 3,2 миллионов [162].

В 2014 г. в Российской Федерации заболеваемость НМЗНК составила 48,7 на 100000 населения, стандартизованный показатель составил 26,7 на 100 000 населения (26,1 и 27,2 у женщин и мужчин соответственно). В структуре онкологической заболеваемости немеланомные опухоли кожи в 2014 составили 10,1% у мужчин и 14,6% у женщин [70]. Прирост заболеваемости за 2014 год составил 2,6% у мужчин и 10,6% у женщин. Возраст заболевших в среднем составил 68,7 лет, средний возраст умерших – 72,3 года. Летальность на первом году заболевания составила 0,8% (в сравнении с 0,7% в 2011). В 2014 году на момент постановки диагноза у 96,6% больных выявлялось заболевание I и II стадии. Под наблюдением на конец 2014 года состояло 393536 больных (269,3 на 100 000 населения), из них 5 лет и более наблюдались 121580 больных (30,9%) [16].

На долю базальноклеточного (БКР) и плоскоклеточного рака (ПКР) приходится 99% случаев немеланомных опухолей кожи, БКР при этом встречается в 3-5 раз чаще, чем ПКР [87, 162, 183, 184]. К группе немеланомных опухолей кожи также относятся значительно более редкие варианты, такие как карцинома Меркеля, первичная В-клеточная лимфома кожи, саркома Капоши, карциносаркома и дерматофибросаркома [184, 269].

Несмотря на относительно благоприятные результаты лечения, НМЗНК представляют собой серьезную проблему в связи с неуклонным ростом заболеваемости [94, 118, 149, 182, 183]. Кроме того, некоторые формы НМЗНК могут приводить к летальным исходам. В частности, наиболее высокая смертность наблюдается при плоскоклеточном раке кожи [94].

Таким образом, немеланомные опухоли кожи являются серьезной проблемой современного здравоохранения. Отмечается рост заболеваемости и смертности от этих опухолей, что указывает на необходимость разработки новых подходов к лечению данных заболеваний.

1.2. Современные сведения об этиологии, факторах риска и стадировании базальноклеточной и плоскоклеточной карцином кожи

1.2.1. Этиология и факторы риска немеланомных опухолей кожи

Впервые взаимосвязь между воздействием ультрафиолетового излучения (УФ) и риском развития злокачественных новообразований кожи была описана Urbach F. Et al. (1976) и Fears T.R et al. (1977). К факторам риска развития НМЗНК относятся лучевая терапия, 1-4 тип кожи по Фитцпатрику, длительная иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция, инфекция вирусом папилломы человека (ВПЧ). Кроме того, риск развития НМЗНК повышен при некоторых генетических синдромах [68, 166, 215, 273].

Риск развития плоскоклеточного рака значительно выше в коже, окружающей гастро- и илеостомы, в области ожоговых рубцов, при хронических воспалительных заболеваниях кожи и незаживающих язвах [57, 110, 198]. Повышенный риск первично-множественного базальноклеточного рака (БКР) наблюдается при расположении очагов опухоли на коже туловища и конечностей, поверхностном гистологическом типе опухоли. Кроме того, первично-множественный БКР достоверно чаще наблюдается у мужчин и молодых пациентов [95, 151].

Как отмечено выше, одним из наиболее значимых факторов риска НМЗНК является иммуносупрессия. У ВИЧ-инфицированных пациентов риск первичного

развития подобных опухолей в среднем в 3 раза выше, чем в общей популяции, а вероятность рецидива повышена на 44% [88, 201, 243]. Стандартизированная частота развития инвазивных НМЗНК в 82 раза выше у пациентов, перенесших трансплантацию почки [206]. У больных с иммунодефицитом значительно возрастает риск развития редких форм НМЗНК [106].

В последнее время появляются данные о новых потенциальных факторах риска этой группы опухолей. НМЗНК достоверно чаще развиваются у пациентов, получающих терапию фотореактивными препаратами, в частности, тетрациклином [262]. Сообщается о высокой частоте развития опухолей на татуированных участках кожи, однако прямая взаимосвязь между татуажем и злокачественными новообразованиями кожи на данный момент не установлена. Тем не менее, некоторые исследователи считают, что злокачественные опухоли кожи следует считать осложнением татуажа в свете вероятной недооценки заболеваемости НМЗНК [159].

1.2.2 Молекулярный патогенез базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи

В здоровой коже, подвергающейся регулярной инсоляции, выявляется высокая частота канцерогенных мутаций, при этом практически четверть клеток эпидермиса несет мутации генов TP53, NOTCH1, NOTCH2, FAT1 и многих других [117, 142].

Достоверно установлено, что в абсолютном большинстве случаев (90%) при ПКР кожи и предраковых очагах обнаруживаются УФ-индуцированные мутации гена TP53, кодирующего проапоптотический белок p53. По мнению специалистов, мутация TP53 происходит на ранних этапах плоскоклеточного канцерогенеза в коже [86, 207, 216, 270; 271, 274]. Повышенная экспрессия мутантных аллелей p53 является предиктором агрессивного роста рака кожи [114].

Гены-супрессоры опухолевого роста p16INK4a и p14ARF являются продуктами гена CDKN2A, делеция которого часто наблюдается при ПКР. По

некоторым данным, делеция p16INK4a приводит к прогрессированию актинического кератоза (предракового состояния, предшествующего плоскоклеточной карциноме) до ПКР [219, 223].

Ген NOTCH кодирует белок, взаимодействующий с p53 и играющий роль в дифференцировке эпидермальных кератиноцитов. NOTCH1 экспрессируется во всех слоях эпидермиса, NOTCH2 преимущественно экспрессируется клетками базального слоя. Утрата функции NOTCH1 и NOTCH2 вследствие мутаций выявляется в 75% случаев ПКР, при этом мутация NOTCH1 происходит на ранних этапах канцерогенеза [221, 225, 247].

На модели химического канцерогенеза у мышей продемонстрировано, что мутация протоонкогена RAS является первым звеном в патогенезе ПКР. По данным ряда исследований, активирующая мутация RAS наблюдается в 12-20% случаев ПКР [116, 130, 237, 259].

В исследовании Lee C.S. et al. (2014) было продемонстрировано, что мутация гена KNSTRN, кодирующего белок в составе кинетохора, наблюдается в 19% случаев ПКР. Точечные мутации KNSTRN приводят к нарушению функции кинетохор и дисрегуляции процессов расхождения хромосом и сестринских хроматид. Конечным итогом подобных мутаций является развитие анеуплоидии. Мутации KNSTRN выявляются не только при актиническом кератозе и ПКР, но и в здоровом эпидермисе, что, по мнению исследователей, указывает на участие этой мутации в ранних этапах канцерогенеза при данном виде опухоли [156].

В клетках ПКР наблюдается повышенная по сравнению с нормальными кератиноцитами экспрессия транскрипционного коактиватора p300. Кроме того, высокая экспрессия p300 положительно коррелирует с вероятностью поражения лимфоузлов, клинической стадией заболевания и сниженными безрецидивной и общей выживаемостью. Таким образом, гиперэкспрессия p300 выступает не только в роли патогенетического звена при ПКР, этот фактор может использоваться в качестве маркера-предиктора клинических исходов [103, 112, 138].

Мутации промотора гена TERT достаточно часто выявляются при ПКР. Исследователи выявили гетерогенный характер этих мутаций, который зависит от локализации опухоли, из чего было выдвинуто предположение о различных механизмах развития ПКР в разных частях тела [113, 249].

В исследовании Watt S.A. et al. (2015) на примере 111 случаев ПКР было продемонстрировано, что мутации гена CARD11 наблюдаются в 38% опухолей.

Установлено, что продукт гена CARD11 участвует в регуляции активности транскрипционного фактора NF-kB, поэтому точечные мутации в этом гене могут привести к злокачественной трансформации кератиноцитов. Уровни мРНК и белка CARD11 значительно повышены в кератиноцитах плоскоклеточной карциномы. Наконец, мутации CARD11 определяются в околоопухолевом эпидермисе и коже, подверженной длительному воздействию УФ-излучения.

Продemonстрировано, что развитие БКР является результатом воздействия факторов окружающей среды и мутаций ряда генов [83]. По данным литературы, от 30 до 75% спорадических случаев БКР связаны с мутациями супрессоров опухолевого роста patched hedgehog 1 и 2, кодируемых генами PTCH1 и PTCH2, однако имеются описания других генетических дефектов, ассоциированных с этой опухолью [10, 96, 124, 125, 134, 189, 190, 199, 218, 226, 257, 272]. Ген PTCH1 кодирует трансмембранный рецептор SHH и белки, задействованные в сигнальном пути Sonic Hedgehog и подавляющие активность белка smoothened, продукта гена SMO [54, 89, 108, 143, 180, 181, 186, 190, 191, 200].

Мутации гена PTCH1 ведут к дисингибированию гена SMO, а белок smoothened активирует фактор GLI-1, который, в свою очередь вызывает транскрипцию ряда онкогенов, стимулирующих анаболические процессы и пролиферацию клеток. Лиганд SHH, связываясь с PTCH, нейтрализует его ингибирующий эффект в отношении SMO и вызывает аналогичные эффекты [190].

Мутации гена SMO наблюдаются в 10-21% спорадических случаев БКР, мутации TP53 – более чем в 50% случаев, хотя последняя мутация в большей степени ассоциирована не с развитием, а с прогрессированием опухоли [189, 119].

В популяционных геномных исследованиях была показана взаимосвязь между мутацией гена рецептора меланокортина 1 и повышенным риском развития меланомы и БКР [150]. Был выявлен ряд однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с БКР, в частности, полиморфизм rs11170164 гена KRT5, полиморфизмы в локусе 9p21 в области генов CDKN2A и CDKN2B, и полиморфизм rs157935 гена KLF14. Продемонстрировано, что одна из аллелей гена SLC45A2 ассоциирована с повышенным риском ПКР и БКР кожи [248].

Таким образом, основными этиологическими факторами при БКР и ПКР являются УФ-излучение, хроническое воспаление и дефекты иммунной системы. Патогенез этих опухолей является результатом сложных взаимодействий между экзогенными факторами и мутациями ряда генов. Многие мутации не только играют роль в патогенезе БКР и ПКР, но и потенциально могут быть использованы в качестве маркеров агрессивных опухолей.

1.2.3 Стадирование немеланомных опухолей кожи

Определение стадии заболевания является ключевым моментом при выборе тактики лечения [46, 49, 74, 107].

Подход к определению стадии рака кожи постоянно меняется на фоне появления новых клинических данных. В 2010 г. были опубликованы рекомендации Американского объединенного онкологического комитета и Международного союза по борьбе со злокачественными заболеваниями. В этих рекомендациях была предложена система, которая впоследствии подверглась значительной критике в связи с тем, что в этой системе стадия T3/T4 подразумевает инвазию в костную ткань, что наблюдается крайне редко (в 0,3-3,0% случаев) [161]. При таком стадировании в 70-86% случаев неблагоприятные клинические исходы наблюдались при опухолях стадии T1/T2 [204].

В 2017 г. было опубликовано руководство Американского объединенного онкологического комитета по определению стадии опухолей, в котором были учтены гистопатологические особенности опухолей кожи высокого риска [132].

В настоящее время распространенность рака кожи определяется в соответствии с Восьмым изданием TNM классификации злокачественных опухолей.

1.3 Принципы диагностики немеланомных опухолей кожи

1.3.1 Гистологическое исследование и неинвазивные методы диагностики злокачественных опухолей кожи

Золотым стандартом диагностики НМЗНК является физикальное обследование с выполнением биопсии очага и проведением гистопатологического исследования [192]. При ПКР в связи с высоким риском метастазирования неотъемлемой частью постановки диагноза является тщательная оценка состояния лимфоузлов. Особое внимание следует уделять пациентам с высоким риском развития рака кожи, в число которых, в частности, входят лица, работающие на открытом воздухе и подвергающиеся хроническому воздействию УФ-излучения, а также пациенты с иммунодефицитными состояниями [27, 32, 39, 127].

После выявления подозрительного очага следует подтвердить диагноз с помощью гистологического исследования [19]. Следует отметить, что в настоящее время существует ряд неинвазивных методов исследования, которые потенциально могут быть использованы для выявления очагов, требующих биопсии и гистологической верификации [11]. В число таких методов входят дерматоскопия, конфокальная микроскопия, поляризационная и флуоресцентная микроскопия, оптическая когерентная томография и ультразвуковая биомикроскопия [4, 38, 42, 67, 192, 17].

Согласно результатам опросов, в США дерматоскопию в ходе диагностики используют 81% врачей-дерматологов [208]. Дерматоскопия традиционно использовалась для выявления меланоцитарных опухолей, однако с помощью этого метода в настоящее время диагностируют и поверхностные формы БКР и ПКР [163].

Безусловно, применение вышеописанных методов требует дополнительного обучения специалистов, и в ряде случаев использования дорогостоящего оборудования, что затрудняет их использование в рутинной

клинической практике. В исследовании Mu E. et al. (2006) был выполнен сравнительный анализ диагностической эффективности мультимодальной конфокальной микроскопии и стандартного гистопатологического исследования замороженных образцов опухолей кожи. Авторы продемонстрировали, что при диагностике первый метод обладает чувствительностью 90% и специфичностью 73% до подготовки специалистов, но после дополнительного обучения значения этих показателей возрастают соответственно до 99% и 93% [224]. Другой недостаток, препятствующий распространению данных методов – длительная обработка результатов [206]. В то же время по мере накопления данных об эффективности неинвазивных методов исследования и включении этих методов в программы подготовки специалистов их частота использования в дерматологической практике, безусловно, будет увеличиваться [133].

1.3.2. Роль методов визуализации в диагностике немеланомных опухолей кожи

Методы визуализации используются в диагностике НМЗНК, как правило, при подозрении на агрессивную форму опухоли, при наличии метастазов или симптомов, указывающих на вероятность метастатического процесса. Согласно рекомендациям Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений, методы лучевой диагностики должны применяться при вовлечении в патологический процесс костных структур, нервных пучков, глубоких мягких тканей, лимфоузлов и кровеносных сосудов [211, 212].

Метастазы ПКР чаще поражают регионарные лимфоузлы, легкие, печень, головной мозг, кожу и кости [28, 158]. Все вышеизложенное справедливо и для БКР, однако эта форма рака редко дает метастазы в головной мозг [255]. В целом риск метастазирования при ПКР варьирует в пределах от 1 до 5%, для базальноклеточной карциномы риск намного ниже, и составляет 0,05-0,1% [14, 263].

Поскольку регионарные лимфоузлы наиболее часто поражаются метастазами ПКР, пальпация лимфоузлов является неотъемлемой частью

физикального обследования данной категории больных [229]. При наличии пальпируемых лимфоузлов показано их лучевое исследование, хотя его отрицательные результаты не исключают наличия метастазов, доля ложноотрицательных результатов при этом составляет 15-30%. Методы лучевой диагностики следует использовать и при наличии признаков высокого риска рецидивирования опухоли, при инвазии опухоли в глубокие структуры (мышцы, кости и хрящи) или при проявлении системных симптомов, свидетельствующих о вероятном вовлечении в процесс окружающих тканей [126].

Периневральная инвазия наблюдается, когда опухоль прорастает рыхлую соединительную ткань, составляющую периневрий, и согласно данным литературы, ее частота составляет 4,9-14% [266]. При этом считается, что единственная злокачественная клетка способна к диссеминации в окружающую строму без развития воспалительной реакции. Периневральная инвазия является важным показанием для использования методов лучевой диагностики. В 70% случаев при гистопатологически подтвержденной периневральной инвазии неврологические симптомы отсутствуют, первыми симптомами поражения нервов является чувство покалывания. Впоследствии симптомы прогрессируют, развивается болевой синдром, парестезии, моторные дефициты вплоть до пареза [18, 222, 227].

Поскольку поражение нервов длительное время может быть бессимптомным, следует уделять особое внимание пациентам с рецидивирующим или местнораспространенными раком кожи, особенно если злокачественные очаги расположены в непосредственной близости к черепно-мозговым нервам [266]. Наиболее часто поражаются лицевой и тройничный нервы [196].

В зависимости от наличия признаков поражения разных органов и тканей методом выбора могут быть компьютерная (КТ), магнитно-резонансная (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или комбинации этих методов. В то же время данные об их сравнительной эффективности в ходе диагностики рака кожи в литературе отсутствуют. КТ и МРТ позволяют оценить статус лимфоузлов, однако каждый метод обладает рядом преимуществ и недостатков,

поэтому окончательный выбор метода диагностики должен основываться на клинической картине заболевания [126].

Эффективность методов лучевой диагностики при БКР практически не изучалась ввиду низкого риска метастазирования при данной форме рака кожи [263]. Считают, что КТ и МРТ эффективны при выявлении метастазов БКР, диагностическая ценность ПЭТ при остается не оцененной [99, 139, 141].

1.3.3 Биопсия сторожевых лимфоузлов и регионарная лимфаденэктомия

Биопсия сторожевых лимфоузлов играет важную роль в диагностике и лечении ПКР. В исследованиях была продемонстрирована прямая взаимосвязь между положительными результатами биопсии сторожевого лимфоузла и плохим прогнозом, при этом пятилетняя выживаемость пациентов при отрицательных результатах биопсии составляет 96% [153, 155, 173, 213, 238]. При наличии микрометастазов в сторожевом лимфоузле и адекватном лечении пятилетняя выживаемость составляет 72%, без лечения снижается до 25-35% [85, 176, 238].

Согласно результатам недавно опубликованного исследования, у пациентов без микрометастазов в сторожевом лимфоузле отдаленные очаги не развиваются в среднем на протяжении 27,5 месяцев [238]. В исследовании Navarrete-Dechent C. et al. (2015) было продемонстрировано, что микрометастазы в сторожевых лимфоузлах обнаруживаются, как и при меланоме, в 13,4% случаев при плоскоклеточном раке кожи. Кроме того, авторы заключили, что поражение сторожевых лимфоузлов является признаком плохого прогноза. Тем не менее, несмотря на наличие консенсуса в отношении взаимосвязи микрометастазов в сторожевых лимфоузлах и прогноза, многие авторы по-прежнему подвергают сомнению ценность данной диагностической процедуры [144, 194].

Maryuma H. et al. (2017) продемонстрировали, что несмотря на положительные результаты биопсии сторожевого лимфоузла в 18,4% случаев ПКР, безметастатическая выживаемость и опухоль-специфическая выживаемость достоверно не отличались независимо от того, выполнялась ли биопсия. Silberstein E. et al. (2015) изучили частоту метастазирования ПКР в регионарные

лимфоузлы. В исследовании приняли участие 572 пациентов с опухолями головы и шеи стадии T1 и T2. Поражение лимфоузлов было выявлено соответственно в 1,09 и 5,46% случаев. На основании полученных результатов авторы пришли к заключению, согласно которому биопсия сторожевых лимфоузлов при отсутствии клинических признаков вовлечения регионарной лимфатической системы не показана.

Несмотря на то, что в последних рекомендациях Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений не описаны показания к биопсии сторожевого лимфоузла, некоторые авторы по-прежнему рекомендуют рутинное выполнение данной процедуры в связи с данными о ее потенциальной прогностической ценности [90]. При наличии пальпируемых лимфоузлов или признаков вовлечения лимфоузлов по данным лучевой диагностики, следует рассмотреть возможность выполнения тонкоигольной или трепанобиопсии. При положительных результатах биопсии стандартной тактикой лечения является резекция первичной опухоли и лимфодиссекция с последующим курсом лучевой терапии и химиотерапии. В то же время целесообразность профилактической регионарной лимфодиссекции при отсутствии клинических признаков поражения лимфоузлов остается под вопросом [193].

Таким образом, в настоящее время существует множество методов диагностики НМЗНК, однако биопсия и гистологическое исследование остаются золотым стандартом диагностики опухолей кожи. Существуют перспективные малоинвазивные методы выявления злокачественных очагов, однако их диагностическая ценность пока не установлена. Методы визуализации играют важную роль при распространенных формах БКР и ПКР.

Биопсия сторожевых лимфоузлов для выявления микрометастазов может играть роль в определении риска отдаленного метастазирования и выступать в качестве инструмента для определения клинического прогноза, однако значимость этого метода нуждается в дальнейшей верификации.

1.4 Современные подходы к лечению немеланомных новообразований кожи

К хирургическим способам лечения НМЗНК относятся микрографическая хирургия Мооса (МХМ), иссечение опухоли, кюретаж и электродессикация, а также криохирургические вмешательства [12, 31, 55, 84, 109, 239]. Все перечисленные методы обладают высокой эффективностью при лечении рака кожи, однако для каждого из них характерны как преимущества, так и недостатки [47, 64, 65]. Процент успешных эрадикаций опухоли, риск послеоперационных осложнений, вероятность рецидива, косметические результаты и стоимость процедуры в одинаковой степени зависят от выбранного метода лечения и характеристик патологического очага [21, 43, 53, 58, 82, 165].

Описаны также результаты лечения базальноклеточного рака кожи с использованием методов лучевой, в том числе брахитерапии, фотодинамической терапии [23, 29, 72, 160].

По результатам мета-анализа было показано, что в среднем частота рецидивов при небольших очагах ПКР низкого риска составляет 0,8% после криохирургического лечения и 1,7% после кюретажа и электродессикации. При более крупных опухолях или опухолях высокого риска используются другие методы хирургического лечения, при этом вероятность рецидива составляет 3% после МХМ, 5,4% после иссечения и 6,4% после курса лучевой терапии [111, 180].

Аналогичные результаты наблюдаются при БКР, при этом наименьшая частота рецидивов отмечается после МХМ, (в порядке увеличения риска рецидивирования) хирургическое удаление, криохирurgia и кюретаж с электродессикацией [252].

1.4.1 Иссечение опухоли

При хирургическом удалении опухоли специалисту необходимо достичь компромисса между возможностью неполного удаления опухоли и избыточным удалением здоровых тканей. По мнению ряда авторов, резекция опухоли является методом выбора при БКР, поскольку этот метод обладает высокой

эффективностью и обеспечивает хорошие косметические результаты [45, 48, 97]. Хирургическое удаление опухоли может использоваться для лечения небольших поверхностных очагов, расположенных за пределами зоны Н [137].

Согласно результатам исследования, в котором были проанализированы результаты иссечения 16066 очагов БКР, при ширине края резекции небольших очагов (2 см и меньше), составляющей 3 мм, риск рецидивов составил 5% [147]. По данным аналогичных исследований пятилетний риск рецидива при аналогичных характеристиках опухоли составил менее 2% [250, 252]. При рецидивирующем БКР ширина края резекции должна составлять 5-10 мм, при этом МХМ является наиболее предпочтительным методом лечения [203].

Особое внимание следует уделять очагам, расположенным на лице, кистях и стопах. В силу высокого риска неблагоприятных косметических и функциональных исходов при использовании стандартной ширины краев резекции БКР существует вероятность неполной резекции опухолей, расположенных на лице. Считают, что для избежания повторных вмешательств, связанных с рецидивами БКР, при удалении очагов диаметром менее 2 см ширина латерального края резекции должна составлять стандартные 3 мм. В таких случаях альтернативным методом лечения является МХМ, обеспечивающая интраоперационный гистологический контроль краев резекции [169].

Положительный глубокий край резекции при хирургическом лечении БКР встречается относительно редко. Риск положительного глубокого края резекции минимален при поражении кожи спины, груди и конечностей, и наиболее часто при поражении носа, губ и век, что, вероятнее всего, связано с относительно малой толщиной кожи в этих областях. Главным осложнением при поражении глубоко расположенных структур является периневральная инвазия [146]. Продемонстрировано, что риск глубокой инвазии достоверно повышен при горизонтальном диаметре опухоли более 2 см, при агрессивном гистологическом варианте и у лиц мужского пола [268].

При ПКР край резекции должен захватывать не только видимый очаг, но и всю окружающую его эритематозную кожу. При резекции высококодиф-

ференцированных очагов диаметром менее 2 см, расположенных не на волосистой части головы, ушных раковинах, веках, носу и губах, и не затрагивающих подкожный жир, минимальная ширина края резекции должна составлять 4 мм, пятилетний риск рецидивирования при этом составляет 5-8%. При опухолях больше 2 см в диаметре, при низкодифференцированных опухолях или при локализации очага в областях высокого риска, упомянутых ранее, необходимая ширина края резекции составляет 6-10 мм [105]. К преимуществам хирургического удаления относят возможность быстрой оценки статуса края резекции, быстрое заживление послеоперационной раны. Кроме того, по данным литературы, после иссечения БКР в 87% случаев наблюдаются хорошие косметические результаты [105].

В качестве недостатка применения этого метода при раке кожи рассматривается формирование более протяженных и тонких по сравнению с криохирургическим лечением рубцов. Кроме того, традиционное хирургическое лечение превосходит по стоимости как кюретаж и электродессикацию, так и криохирургию [126].

К числу осложнений метода относятся неполное удаление опухоли, кровотечение, инфицирование послеоперационной раны, несостоятельность швов, гематома, серома, формирование гипертрофических и келоидных рубцов, а также неврологический дефицит при вовлечении в процесс нервных стволов [126].

Тем не менее, по результатам мета-анализа, выполненного в 2017 г., было продемонстрировано, что иссечение опухоли более эффективно по сравнению с консервативными методами лечения, такими как фотодинамическая терапия, лучевая терапия и химиотерапия. Хирургическое лечение превосходит консервативные методы не только по клиническому результату, но и характеризуется более низким риском рецидивирования опухоли [187].

1.4.2 Микрографическая хирургия Мооса

МХМ представляет собой лечебную процедуру, в ходе осуществления которой благодаря уникальному методу подготовки препаратов тканей удается

оценить край опухоли на 100% [154, 188]. Для сравнения при традиционном гистологическом исследовании в среднем оценивается менее 2% протяженности края опухоли. Таким образом, МХМ позволяет с высокой точностью определить размеры опухоли, что в свою очередь обеспечивает выполнение полной резекции с максимальным сохранением окружающих очаг здоровых тканей, которые, как правило, удаляются при традиционном иссечении опухоли [5, 210].

Решение об использовании МХМ должно основываться на нескольких факторах: необходимо учитывать локализацию опухоли, ее размер, важность сохранения тканей при удалении опухоли [122, 254].

Показаниями к выполнению МХМ является наличие опухолей в областях с высоким риском рецидивирования и косметически значимых областях [212,213]. Традиционно МХМ выполняется для удаления опухолей в зоне Н (зоне высокого риска, включающей веки, брови, нос, губы, подбородок, уши, кожу вокруг ушей, височные области, гениталии, кисти, стопы и локти) и в зоне М (зоне среднего риска, в которую входят щеки, лоб, волосистая часть головы и шея), в зоне L (зоне низкого риска, включающей кожу туловища и конечностей) МХМ применяется только при наличии крупных агрессивных очагов [126]. В исследовании Bogdanov-Berezovsky A. et al. (2005) было показано, что традиционное иссечение ПКР в зонах Н и М достоверно чаще сопровождается неполным удалением опухоли или рецидивами.

Безусловно, выбор метода лечения рака кожи должен определяться не только локализацией опухоли, но и индивидуальными характеристиками пациента. У больных высокой группы риска, в которую ходят лица с ослабленным иммунитетом и пациенты, подвергавшиеся воздействию ионизирующего излучения, выше вероятность развития агрессивных рецидивирующих опухолей. Опухоли кожи у пациентов с иммунодефицитом рецидивируют в среднем в 13% случаев, в общей популяции средняя частота рецидивов составляет 6% [157]. Кроме того, по данным Mehrany K. et al. (2004), у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом риск рецидива в 14 раз выше даже после выполнения МХМ. Агрессивные формы рака кожи характерны для пациентов с генетическими

синдромами, предрасполагающими к развитию злокачественных новообразований кожи, в частности, при синдроме Линча и пигментной ксеродерме [3, 13, 205, 241]. Для таких пациентов МХМ является методом выбора [126].

Опухоли высокого риска считаются основным показанием для выполнения МХМ. Тщательная проверка статуса краев резекции в таких случаях дает возможность убедиться в полном удалении опухоли и, таким образом, минимизирует риск рецидивов и метастазов. Так, рост склерозирующего БКР, как правило, не сопровождается явными клиническими симптомами, при этом данная форма опухоли в два раза чаще по сравнению с узловой формой обладает нечеткими клиническими краями [98]. В результате достоверная оценка хирургических краев затруднена, что повышает риск рецидива при выполнении стандартного иссечения опухоли. Аналогичная ситуация наблюдается при инфильтративном варианте роста БКР – нечеткие границы часто приводят к недооценке истинных размеров опухоли при подготовке к операции. Наконец, существует микроузловая форма БКР, содержащая небольшие скопления злокачественных клеток и склонная к рецидивированию даже после радикальной резекции [63, 127]. Во всех вышеописанных ситуациях МХМ является методом выбора [178].

Существует ряд гистологических вариантов ПКР, которые характеризуются высоким риском метастазирования и рецидивирования. В их число входят недифференцированная, низкодифференцированная и акантолитическая формы плоскоклеточной карциномы. Десмопластический вариант ПКР отличается высоким потенциалом метастазирования, который в 6 раз превышает метастатический потенциал других гистологических вариантов даже при удалении с помощью МХМ [104]. В то же время Rowe D.E. et al. (1992) удалось продемонстрировать высокую эффективность хирургии Мооса при лечении десмопластической ПКР. Согласно полученным этим автором результатам, при МХМ риск рецидивирования опухоли составил 32,6%, в то

время как при использовании других методов хирургического лечения средняя частота рецидивирования составила 53,6%.

Независимо от подтипа ПКР и БКР периваскулярная и периневральная инвазия являются показаниями к выполнению МХМ. При периневральной инвазии опухоль может мигрировать вдоль нервного ствола и таким образом проникать во внутримозговые пространства. Такие опухоли сопровождаются высоким риском рецидивов и летального исхода. В подобных случаях в качестве дополнения к МХМ рекомендуется выполнение регионарной лимфаденопатии и послеоперационной лучевой терапии [2, 252, 121].

Предлагается использовать этот метод также при лечении рецидивов БКР и ПКР после хирургического лечения [203, 267]. В таких случаях опухоли могут расти под послеоперационными рубцами, при этом направление роста крайне непредсказуемо в связи с выраженным фиброзом кожи [24, 22, 23, 185]. Согласно литературным данным, при подобных опухолях МХМ обеспечивает необходимый контроль краев резекции и с большей эффективностью предотвращает рецидивирование [174].

МХМ отличается высокой эффективностью, которая сочетается с минимальным удалением здоровых тканей [210]. Недостатком применения метода является большая продолжительность процедуры, а также ее высокая стоимость [123].

В систематическом обзоре Bath-Nextall et al. (2007) было выполнено сравнение эффективности традиционного хирургического иссечения и МХМ при первичного БКР. Согласно полученным результатам, частота рецидивов в течении 30 месяцев после выполнения процедуры одинакова независимо от метода. Аналогичные результаты были получены при сравнении МХМ и стандартного иссечения при удалении рецидивирующего БКР [250].

Согласно результатам мета-анализа Lansbury L. et al. (2013), МХМ и стандартное иссечение сравнимы по эффективности при ПКР. Moncrief M.D. et al. (2015) продемонстрировали, что интраоперационное исследование замороженных срезов при БКР и ПКР кожи головы и шеи сопровождается неприемлемо большим

количеством ложноотрицательных результатов (28, 7% для БКР и 27, 5% для ПКР).

Несмотря на то, что иссечение является наиболее часто используемым методом удаления БКР и ПКР, оптимальная ширина края резекции опухоли по-прежнему не установлена. Для ее оценки при удалении БКР и ПКР низкого и высокого риска Schell A.E. et al. (2013) выполнили ретроспективное исследование, в котором в общей сложности были рассмотрены результаты МХМ 495 злокачественных опухолей. Авторы пришли к заключению о том, что при расположении опухоли на лице МХМ является методом выбора, однако в тех случаях, когда стандартное иссечение представляется единственной опцией, минимальная ширина края резекции при опухолях низкого риска должна составлять 5 мм, при опухолях высокого риска – 10 мм. При соблюдении этих условий удастся добиться полного удаления опухоли в 95% случаев.

1.4.3 Кюретаж и электродессикация

Кюретаж и электродессикация выступает в роли альтернативного метода лечения НМЗНК. Кюретаж позволяет отделить опухоль от здоровой ткани, что позволяет удалиться значительную часть опухоли благодаря снижению концентрации контактов между злокачественными клетками. Выполняемая после кюретажа электродессикация позволяет удалить остаточные опухолевые клетки в основании и по краям очага, а также обеспечивает гемостаз [126, 217].

Метод используется преимущественно для лечения поверхностных и узловых форм БКР, а также для плоскоклеточных карцином *in situ* и поверхностно инвазивного ПКР. Прямыми противопоказаниями к кюретажу и электродессикации являются большой диаметр опухоли (более 2 см), склерозирующая и микронодулярная формы БКР, опухоли с инвазией в подкожные ткани, рецидивирующие опухоли с рубцеванием, опухоли в области носогубных складок, уха и внутреннего края глаза. Метод следует применять с осторожностью при удалении очагов на лице и кистях в связи с высоким риском рецидивов и вероятностью плохого косметического результата [126, 129].

Процедура выполняется под местной анестезией. С помощью кюретки диаметром 3-4 мм выскабливается значительная часть опухоли, кюретаж продолжается до появления точечных кровотечений. При этом следует соблюдать осторожность, чтобы не достичь подкожной жировой клетчатки. Затем выполняется электродессикация краев и дна очага с шириной края как минимум 2 мм [231].

Метод можно применять для лечения БКР низкого риска учитывая ряд факторов. Во-первых, кюретаж и электродессикацию не следует использовать для удаления опухолей в областях терминального роста волос, т.е. в бороде и волосистой части головы, поскольку процедура повышает риск распространения опухолевых клеток в фолликулярные структуры. Во-вторых, при поражении подкожной клетчатки следует отказаться от кюретажа с электродессикацией и прибегнуть к стандартному хирургическому удалению опухоли. В-третьих, если кюретаж был выполнен исключительно на основании клинических признаков низкого риска рецидива, патологический материал необходимо отправить на гистологическое исследование, которое позволило бы исключить наличие патологических признаков опухоли высокого риска, требующих дополнительного лечения [71, 231, 244].

Согласно результатам систематического обзора, в котором оценивалась эффективность метода при первичном БКР (в общей сложности 2314 пациентов), пятилетний риск рецидивирования после выполнения кюретажа с электродессикацией зависит от локализации опухоли. В областях низкого риска после кюретажа и электродессикации БКР в среднем рецидивировает в 3,3% случаев, в областях среднего риска или при диаметре опухоли более 10 мм частота рецидивов составляет в 5,3%, в областях высокого риска – 4,5% [244]. По некоторым данным, при гистологически верифицированной неагрессивной опухоли возможно ее удаление с помощью кюретажа без электродессикации, при этом вероятность полного удаления составляет 96,03% [93].

Кюретаж и электродессикация могут применяться для удаления мелких (менее 1 см), хорошо дифференцированных, медленно растущих первичных

очагов ПКР с низким риском рецидивирования [137, 205]. Тем не менее, некоторые авторы рекомендуют прибегать к иссечению ПКР, поскольку неполное удаление опухоли с помощью кюретажа повышает риск метастазирования. Если кюретаж и электродессикацию проводит специалист, обладающий большим опытом в использовании методов, риск рецидива ПКР, по данным литературы, не превышает 1-4% [153, 205, 232, 236].

Основным преимуществом кюретажа с электродессикацией является возможность одномоментной коррекции объема резекции, в то время как при традиционном иссечении опухолей границы резекции определяются предоперационно [240]. Кроме того, протяженность процедуры составляет 5-10 минут, и она достаточно хорошо переносится пациентами. Наконец, после электродессикации достигается стойкий гемостаз и снижается риск инфекционных осложнений [240].

Значительным недостатком метода является отсутствие гистологического контроля адекватности удаления опухоли, что может быть причиной низкой эффективности лечения при опухолях высокого риска и рецидивирующих новообразованиях. Послепроцедурный дефект заживает вторичным натяжением, что сопровождается риском формирования гипопигментированного круглого рубца, более заметного по сравнению с рубцами от ран, заживших первичным натяжением. Кроме того, существует риск образования гипертрофического или келоидного рубца [171].

1.4.4. Криохирургическое удаление немеланомных опухолей кожи

Известно, что злокачественные клетки содержат большое количество воды, характеризуются активным метаболизмом, их жизнедеятельность в значительной мере зависит от состояния микроциркуляции, что обуславливает высокую уязвимость к заморозке [74, 77, 92]. При использовании криогенных методов лечения происходит гибель опухолевых клеток, вызванная чередованием циклов заморозки-оттаивания [79, 202]. Считается, что эрадикация злокачественных клеток максимальна при использовании этого метода для удаления малых

(диаметром менее 10 мм), хорошо отграниченных ранее нелеченых опухолей, которые расположены не в области медиального угла глаза, носогубных или заушных складках и волосистой части головы [8, 92]. Криохирургия считается методом выбора для удаления БКР и ПКР *in situ* [62, 90, 253].

Традиционным хладагентом, применяемым для криохирургического лечения, является жидкий азот [6, 20]. Некоторые специалисты выполняют предварительный кюретаж опухоли перед процедурой (исключение составляют их поверхностные формы), однако не установлено, насколько это влияет на эффективность применения криохирургического метода [170]. В основном для нанесения криогена на патологические очаги используется техника спрея. Целевой температурой, которая должна быть достигнута в основании опухоли, считается $-50/ -60\text{ }^{\circ}\text{C}$, при этом заморозке должна подвергаться не только опухоль, но и ткани, расположенные в пределах 3-5 мм от ее края. Время охлаждения для очагов диаметром 1-1,5 см в среднем составляет 40-90 с. Максимальный эффект достигается при использовании многократных циклов заморозки-разморозки [51, 60, 73, 164, 170].

Исследования сравнительной эффективности криохирургического и других хирургических методов лечения БКР не проводились [170]. Некоторые авторы считают, что применение метода для удаления опухолей высокого риска сопровождается повышенной частотой рецидивов, поэтому существует ряд противопоказаний к использованию криохирургии [172]. Так, большинство специалистов при узловых формах БКР не используют этот метод, отдавая предпочтение кюретажу с электродессикацией, поскольку первый этап данной процедуры позволяет с помощью кюретки физически оценить края опухоли. Криохирургическое вмешательство противопоказано при опухолях с нечеткими границами [172, 258]. Кроме того, эффективность метода снижена при рецидивирующих БКР [235].

В зависимости от размеров и локализации опухолей частота рецидивов после криохирургии варьирует в пределах от 0 до 16,5% [252]. Согласно данным литературы, при первичных и рецидивирующих БКР частота рецидивов после

криохирургического удаления опухолей в течение 30 лет составила 1,4% [172]. Криохирургия традиционно используется в лечении ПКР низкого риска *in situ* диаметром менее 2 см [35, 165, 172]. Метод не рекомендуется использовать в случае рецидивирующего ПКР высокого риска [90].

Данные о частоте рецидивов после криохирургического удаления ПКР неоднозначны. При удалении первичных ПКР диаметром от 0,5 до 1,2 см риск рецидива в течение пяти лет по данным Graham G.F. и Clark L.C. (1990) составляет в среднем 2,7%, однако, согласно результатам August P.J. (1995), пятилетний риск рецидивирования достигает 10%.

Криохирургический метод лечения обладает рядом значительных преимуществ, в частности, процедура не длительная, и может выполняться в амбулаторных условиях [26]. Кроме того, метод безопасен, может применяться для лечения беременных, пациентов с кардиостимуляторами и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (в отличие от кюретажа с электродессикацией), при наличии нарушений со стороны гемостаза и противопоказаний к хирургическому лечению [1, 75].

Для выполнения процедуры, как правило, не требуется местная анестезия, таким образом, криохирургия является хорошей альтернативой для пациентов, отказывающихся от хирургического вмешательства. Заживление дефекта происходит быстро и с минимальным натяжением, осложнения, связанные с замедленным заживлением ран, наблюдаются редко [251]. Наконец, метод может безопасно применяться для удаления опухолей в области внутреннего угла глаза, поскольку стенозы носослезного канала после криохирургического лечения развиваются редко в отличие от традиционной хирургической резекции и лучевой терапии. Тем не менее, следует учитывать, что криохирургические методы не всегда позволяют добиться полного удаления опухоли в данной области [90, 170, 253].

В число осложнений криохирургического метода входят гипопигментация, отек, боль, эритема, формирование пузырей, алопеция (при использовании в области скальпа) [115, 258]. К редким осложнениям относятся отсроченное

кровотечение, инфекции, пиогенная гранулема, гипертрофические рубцы и геморрагические буллы [177]. Использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и топических кортикостероидных препаратов позволяет устранить абсолютное большинство описанных побочных эффектов без ущерба для эффективности метода [95]. Осложнения, связанные с заживлением ран, могут наблюдаться при криохирургическом удалении НМЗНК, расположенных на атрофичной коже волосистой части головы у пожилых людей [90].

При удалении опухолей в области век и вокруг глаз вероятными осложнениями являются гипертрофия конъюнктивы, часто развивается эктропион или ретенционное слезотечение. Эти осложнения могут потребовать дополнительного хирургического вмешательства [90, 260]. Особую осторожность следует соблюдать при обработке очагов в области наружного уха, поскольку случайное попадание жидкого азота в наружный слуховой проход сопровождается очень сильной болью и головокружением. Процедура не столь эффективна при лечении опухолей околоушной области, носогубных складок и волосистой части головы в силу высокого риска рецидивов, поэтому некоторые авторы рекомендуют использовать другие методы для таких новообразований [258].

1.4.5 Крио-лучевое лечение

Возможности сочетания криогенного и лучевого воздействий изучались при лечении различных злокачественных новообразований. Разработан способ лечения больных раком гортани, включающий сочетание криогенного и лучевого методов воздействия [80]. Применение сочетанного крио-лучевого воздействия позволило улучшить результаты лечения больных с местно-распространенными формами БКР и ПКР головы [40, 81].

На основании данных экспериментальных исследований было предложено осуществлять лучевое воздействие на опухоль сразу же вслед за локальным охлаждением. Было показано, что при низкотемпературном воздействии в клетках

опухоли происходит уменьшение выработки антиоксидантов. Экспериментальные исследования *in vitro* на культурах опухолевых клеток линии Hei1a показали, что сочетанное крио-лучевое воздействие с охлаждением клеток до -15°C и последующим через 30 минут облучением в дозе 5 Гр приводит к достоверному увеличению гибели клеток, снижению скорости и эффективности репопуляции по сравнению с действием радиации и криогенного фактора в отдельности. Доля клоногенных клеток в опухолевой популяции после сочетанного крио-лучевого воздействия уменьшалась до 4% в отличие от 55% после криогенного воздействия и 10 % после облучения.

Согласно разработанному способу лечения, перед каждым сеансом облучения проводится локальное охлаждение опухоли до достижения температуры замораживания на границе опухоли и здоровой ткани. Охлаждение новообразования выполняли с использованием отечественных криогенных аппаратов, в которых предусмотрена возможность регулировки температуры воздействия (КРИО-05, КРИО-01 "Еламед"), при этом используются особые режимы охлаждения, отличающиеся от таковых при криохирургическом лечении [61].

Особенностью метода является то, что в процессе лечения не возникает отека и гиперемии тканей в зоне крио-лучевого воздействия. Лучевое воздействие осуществляется 5 дней в неделю, при этом используется разовая очаговая доза 2 Гр. После достижения суммарной дозы 45 Гр оценивают степень регрессии опухоли. При полной клинической регрессии новообразования лечение продолжают по радикальной программе до достижения суммарной общей дозы 60 Гр. При частичной регрессии опухоли на втором этапе лечения возможно проведение хирургического лечения [7, 61].

В клинике опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России к настоящему времени проведено лечение более 120 больных с местно-распространенными формами БКР и ПКР при локализации новообразований в области головы. Полная регрессия опухоли при крио-лучевом лечении была достигнута у 97% больных, при этом отмечены хорошие

эстетические и функциональные результаты [61]. Полученные данные свидетельствуют о том, что разработанные методики сочетанного крио-лучевого воздействия позволили повысить эффективность лечения больных с местно-распространенными формами БКР и ПКР головы и шеи. Показаниями к крио-лучевому методу лечения явились местно-распространенные формы БКР и ПКР, когда поражение захватывает эстетически и функционально важные зоны и анатомические образования головы и лица. Противопоказаниями к проведению крио-лучевого лечения, по мнению авторов, являются поражение опухолью костной ткани, а также рецидивы БКР и ПКР после ранее проведенной лучевой терапии [59].

1.5 Рецидивы рака кожи: факторы риска и особенности лечения

Одним из наиболее важных факторов, определяющих тактику лечения НМЗНК, является риск рецидивирования опухоли. Для плоскоклеточного рака определяющей характеристикой является риск метастазирования, для базальноклеточного рака в силу низкого потенциала этой опухоли к метастазированию более характерны рецидивы первичного очага [78, 133]. В течение 3-летнего периода наблюдения частота рецидивов БКР может достигать 66%, в течение 5 лет — 75% [100, 209].

При рецидивировании может изменяться гистологическая картина опухоли: было показано, что при рецидивировании в 24% изученных препаратов (8 из 33) обнаруживаются более агрессивные подтипы БКР. Большинство авторов подчеркивают, что опухоли с более агрессивным гистологическим подтипом (инфильтративный и склеродермиформный) ассоциированы с более высокой частотой рецидивов [100, 230]. Считают, что БКР в перинозальной и периокулярной областях характеризуется наименее благоприятным прогнозом и наиболее высокой частотой рецидивов [233, 152].

Согласно рекомендациям Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений, НМЗНК подразделяются на опухоли низкого и высокого риска [211, 212]. Очаги БКР и ПКР, расположенные на туловище и

конечностях за исключением претибальных областей, а также кистей, стоп, ногтей, локтевых областей и диаметром менее 20 мм считаются очагами низкого риска, однако если диаметр превышает 20 мм, то опухоль относят к категории высокого риска. Если очаги расположены в области щек, лба, волосистой части головы, шеи и претибальных областях, пограничное значение диаметра, отделяющее опухоли высокого риска от опухолей низкого риска, составляет 10 мм. Опухоли, расположенные в так называемой зоне Н, к которой относятся центральная часть лица, область век, бровей, периорбитальные области, нос, губы, подбородок, околоушные и височные опухоли, а также кожа гениталий, кистей и стоп, относятся к категории высокого риска рецидивирования независимо от размера [44].

К другим признакам, свидетельствующим о высоком риске рецидивирования, относятся нечеткие границы очага, предшествующие рецидивы опухолей, иммуносупрессия, курсы лучевой терапии в анамнезе и инвазия опухоли в нервные стволы [228]. В то же время, отрицательный край резекции также не гарантирует отсутствия рецидивов в будущем. Рецидивы могут возникать при сохранении отдельных очагов многоочаговой опухоли, а также при недостаточном объеме препарата при патогистологическом исследовании [214, 152].

На риск рецидивирования влияют также гистологические особенности опухоли. В частности, узловой поверхностный БКР редко рецидивирует после удаления, но очаги с агрессивным ростом более склонны к рецидивированию. Для ПКР риск определяется в основном степенью дифференцировки опухоли – низкодифференцированные очаги относятся к категории высокого риска рецидивирования [212].

В исследовании Капинус В.Н (2018) была выполнена оценка и изучение факторов риска развития рецидивов БКР после проведения ФДТ с фотосенсибилизатором (ФС) «Фотолон». Автором было сформировано 2 группы: группа 1 – 118 пациентов, у которых развились рецидивы заболевания, и группа 2 – 203 пациента, у которых не было клинических и морфологических признаков

рецидива БКР на сроках наблюдения от 6 мес до 5 лет. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту, в группе 1 (с рецидивом после ФДТ) у мужчин и у женщин всех возрастных групп достоверно преобладали опухоли размером >2 см ($p<0,00001$). В этой группе преобладали пациенты, которым ранее проводилось лечение, у них была статистически значимо выше частота опухолей размером $>2,0$ см ($p<0,0001$). Было установлено, что у пациентов с диагностированным рецидивом после ФДТ достоверно чаще выявлялись опухоли размером более 2 см у пациентов с предшествующим лучевым лечением ($p<0,001$), электрокоагуляцией ($p<0,05$), ФДТ ($p<0,03$). Авторами был сделан вывод о том, что факторами риска развития рецидивов БКР после проведения ФДТ во всех возрастных группах являются размеры злокачественного новообразования >2 см, предшествующее лечение (преимущественно ЛТ).

Согласно ретроспективному обзору лечения 712 случаев БКР (631 узловых и 81 поверхностных образований) после 5 сеансов поверхностной полхимиотерапии частота рецидивов составила 2% через 2 года и 4,2% – в течение 5 лет [120]. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 347 пациентов с первичным БКР лица при сравнении эффективности хирургического вмешательства и интерстициальной брахитерапии 4-летняя частота рецидивов составила 0,7% и 7,5% соответственно [91].

Систематический обзор частоты рецидивов на основании 27-летнего периода наблюдения показал, что после криохирургического лечения первичной опухоли 5-летняя частота рецидивов составляет от 4% до 17% [252].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов, методы обследования

Исследовано 177 больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, проходивших лечение в клинике опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2001-2017 гг. Пациенты были направлены в федеральный научный медицинский исследовательский центр онкологии в связи с тем, что проведенное ранее, в ряде случаев неоднократно, лечение по месту жительства оказалось неэффективным. Среди больных было 90 мужчин (50,1 %) и 87 женщины (49,9 %) в возрасте от 28 до 91 года, средний возраст пациентов составил 65,5 лет. Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1. – Распределение больных с рецидивами рака кожи головы и шеи по полу и возрасту

Пол	Возраст, годы							Всего
	до 30 лет	30- 39	40- 49	50- 59	60- 69	70- 79	80 и более	
Мужчины	1	3	12	25	26	18	5	90
Женщины	1	1	10	16	24	22	13	87
Итого	2	4	22	41	50	40	18	177

Во всех случаях диагноз был подтвержден морфологическим исследованием опухоли, которое выполнялось на поликлиническом этапе обследования. Базальноклеточный рак кожи диагностирован у 149 (84,2%) больных, 28 (15,8%) пациентов поступили в клинику с рецидивами плоскоклеточного рака кожи. Таким образом, отмечалось преобладание больных с базальноклеточным раком кожи.

В случае отсутствия на руках у пациента при первичном приеме морфологических препаратов опухоли первом этапе обследования производилось цитологическое исследование рецидивного новообразования (соскоб, отпечаток) или пункционная биопсия. Необходимо отметить, что взятие материала для цитологического исследования в амбулаторных условиях легко выполняемая процедура, хорошо переносится больными, не вызывая осложнений, позволяет в короткие сроки получить данные о морфологическом строении опухоли и решить вопрос о дальнейшем необходимом обследовании и лечении. В случае возникновения затруднений с постановкой диагноза по данным цитологического исследования в амбулаторных условиях выполнялась биопсия опухоли.

Всем пациентам на амбулаторном этапе был проведен комплекс обследований, необходимых для определения лечебной тактики и подготовки пациента к назначенному виду лечения. Обследование включало:

- сбор анамнеза болезни (возраст начала клинических проявлений, наличие сопутствующих заболеваний, особенности течения заболевания, проводившееся лечение и его эффективность, количество рецидивов и время их появления, длительность ремиссии);

- клинический осмотр и обследование с оценкой общего состояния пациента;

- оценка степени распространенности опухоли по данным осмотра и инструментального обследования с определением степени вовлеченности в опухолевый процесс прилежащих органов, анатомических структур головы.

Инструментальные и лабораторные методы исследования включали:

- УЗИ лимфатических сосудов шеи, брюшной полости, сосудов нижних конечностей;

- пункция подозрительных узлов с цитологическим исследованием;

- рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;

- спирометрия;

- электрокардиографию, эхокардиографию;

- общий и биохимический анализ крови;

- коагулограмма;
- анализы крови на RW, ВИЧ, вирусные гепатиты (В, С);
- общий анализ мочи;
- КТ и МРТ (при распространенных поражениях);

При необходимости проводили консультации профильных специалистов. Так, при поражении опухолью органа зрения проводилась консультация окулиста, как на догоспитальном этапе, так и во время лечения. Консультация окулиста являлась обязательной при поражении век, области внутреннего или наружного углов глаза. Данные, полученные в ходе офтальмологического обследования позволили более точно определить границы поражения, выбрать оптимальный план лечения и необходимую медикаментозную терапию для достижения лучшего эстетического и функционального результатов.

Локализация рецидивных новообразований представлена в таблице 2.2. Как видно из данной таблицы, чаще всего опухоль располагалась на коже носа (59 пациентов – 33,3%), коже щеки – 14,2% и коже лобной области (19 случаев – 10,7%). У 18 пациентов (10,2 %) опухоль локализовалась в области ушной раковины, в височной области – 17 (9,6%). В периорбитальной области рецидивы рака кожи наблюдались у 15 (8,5%) больных, в том числе в 4 случаях новообразование располагалось в области внутреннего угла глаза, у 3 пациентов на верхнем веке и 8 новообразований изначально возникли не коже нижнего века.

Редкими локализациями рецидивных форм рака кожи явились область шеи (2), околоушно-жевательная область (2), затылочная (2), скуловая (1) и подбородочная (1) области. Следует отметить, что к моменту обращения пациентов в Онкологический центр, в большинстве случаев опухоль распространялась на соседние структуры, занимая значительные по площади участки кожного покрова, при этом в таблице 2.2. отмечена изначальная локализация опухоли. Форма новообразований, а так же степень вовлечения анатомических структур и подлежащих тканей в опухолевый процесс имели в каждом клиническом случае индивидуальные особенности.

Таблица 2.2 – Распределение пациентов с рецидивами рака кожи головы и шеи в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	Морфологическая форма		Всего	%
	БРК	ПРК		
Затылочная	1	1	2	1,1
Теменная	11	2	13	7,3
Лобная	19	-	19	10,7
Височная	11	6	17	9,6
Кожа носа	50	9	59	33,3
Щека	22	3	25	14,2
Скуловая область	-	1	1	0,6
Внутр. угла глаза	4	-	4	2,2
Кожа верхнего века	3	-	3	1,7
Кожа нижнего века	8	-	8	4,5
Кожа верхней губы	3	-	3	1,7
Подбородочная	1	-	1	0,6
Ушной раковины	14	4	18	10,2
Околоушно-жевательная	-	2	2	1,1
Шея	2	-	2	1,1
Всего больных	149	28	177	100

При оценке распространенности опухоли измерялись ее размеры, определялась клиническая форма роста, границы, поражение подкожных тканей, в том числе мышц, хрящевой, костной тканей, а также состояние тканей, окружающих опухоль в связи с ранее проведенным лечением. Также оценивались последовательность и кратность проведенного лечения с целью ретроспективной оценки клинических подходов, которые предпринимались при лечении пациентов в лечебных учреждениях по месту жительства.

Четко определимые при клиническом обследовании границы опухоли наблюдались у 49 (27,7%) больных, в остальных случаях новообразования имели инфильтративный рост с нечеткими границами. В пределах кожи и подкожно-жировой клетчатки опухоль располагалась у 88 (49,7%) больного, у 89 (50,3%) пациентов опухоль распространялась на различные глубжележащие ткани, что подтверждено результатами гистологического исследования.

У ряда пациентов, направленных в клинику опухолей головы и шеи, были диагностированы распространенные и повторные рецидивы рака кожи. Сложность выбора метода лечения этих больных была обусловлена большой распространенностью опухоли, локализацией патологического процесса в области лица, наличием выраженной сопутствующей соматической патологии и, в результате, общим ослабленным состоянием пациентов.

Поражение костей черепа наблюдалось у 23 (13%) больных, в том числе деструкция верхней челюсти – 9, височной кости – 5, лобной – 2, поражение носовой кости – 4, теменной – 2 и у одной больной наблюдалось поражение затылочной кости. В 20 (11,3%) случаях имелось поражение хрящевой ткани, в том числе поражение хрящей носа – 13, ушной раковины – 7. У 46 больных опухоль распространялась за пределы кожи и инфильтрировала мышцы без поражения хрящевой или костной тканей.

После лучевого лечения, проведенного в онкологических учреждениях по месту жительства, рецидивы рака кожи возникли у 53 (29,9%) больных. Хирургическое удаление опухоли в качестве первого вида лечения было выполнено у 55 (31%) больных, в том числе у 9 из них была выполнена электрокоагуляция первичной опухоли. Криодеструкция опухоли была выполнена у 36 (20,3%), фотодинамическая терапия – 15 (8,5%), также у 8 (4,5%) больных выполнялась лазерная деструкция первичной опухоли. Комбинированное лечение по поводу первичной опухоли было проведено у 2 (1,1%) больных и одной больной по поводу базальноклеточного рака кожи носа проводилось лечение мазью Курадерм.

52 (29,4%) пациента поступили в клинику с повторными рецидивами после различных видов лечения. В качестве второго метода лечения по поводу возникшего рецидива рака кожи хирургическое удаление опухоли было выполнено только у 15 (28,8%) больных, причем в одном случае выполнялась электрокоагуляция рецидивной опухоли.

Таким образом, у 71,2% (37) пациентов лечение рецидивной опухоли в онкологических учреждениях по месту жительства проводилось нехирургическими методами. Лучевая терапия по поводу рецидива рака кожи была проведена у 18 (34,6%) пациентов, причем в 9 случаях лучевая терапия была проведена повторно. У 6 больных выполнялась лазерная деструкция рецидивной опухоли, фотодинамическая терапия рецидива рака кожи проведена у 2 больных.

Криодеструкция рецидивной опухоли была выполнена у 11 больных, во всех случаях по месту жительства. Данный лечебный подход, на наш взгляд, явился не обоснованным, что привело к повторному возникновению рецидива заболевания. В представленных выписках из историй болезни отсутствовали данные о том, какой именно криогенный аппарат был использован и описание методик криодеструкции. При этом криодеструкция рецидивов рака кожи выполнялась в различных онкологических диспансерах, нередко не имеющих достаточного опыта криохирургического лечения. В то же время показания к криодеструкции рецидивов рака кожи до настоящего времени не достаточно разработаны и в клинических рекомендациях метод криодеструкции рецидивов рака кожи не рассматривается. В связи с вышеизложенным, по нашему мнению, криодеструкция рецидивов рака кожи может выполняться только в научно-исследовательских центрах, имеющих достаточный опыт криогенного лечения в рамках проводимых клинических исследований.

У 31 (17,5%) больного до поступления в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России лечение по поводу рецидивов рака кожи головы проводилось 3 и более раз, причем в качестве третьего вида лечения также чаще применялись нехирургические методы: лучевая терапия (8), криодеструкция (5), лазерная деструкция опухоли (3), фотодинамическая терапия (2). Хирургическое

удаление опухоли было выполнено у 13 (41,9%), то есть менее, чем у половины пациентов.

Применение консервативных и местно-деструктивных методов лечения у больных с рецидивами рака кожи головы, по-видимому, было обусловлено стремлением сохранить формы и функции органов лица. Также в ряде случаев имел место отказ больных от выполнения операций с резекцией тканей лица. Однако такой клинический подход не явился достаточно обоснованным, опухоль после консервативного лечения вновь рецидивировала, что значительно усложнило последующее лечение.

2.2. Методы лечения пациентов

Тактика лечения больных определялась после завершения обследования и проведения консилиума с участием хирурга, радиолога, терапевта, анестезиолога-реаниматолога и других специалистов в зависимости от характера опухоли и индивидуальных особенностей пациента. При определении характеристик новообразования оценивались клинические симптомы заболевания, в том числе исходная локализация опухоли, её распространенность, форма роста, вид ранее проведенного лечения, морфологическая форма, состояние регионарных лимфатических узлов шеи.

Индивидуальные характеристики больных включали возраст, общесоматическое состояние, наличие патологии со стороны различных органов и систем организма, а также трудовая занятость, в том числе характер выполняемой работы, социальные контакты. В каждом случае проводилась беседа с больным с разъяснением характера планируемого лечения, вида обезболивания, ожидаемых эстетических и функциональных результатов, после чего во всех случаях было получено информированное согласие пациента на проведение того или иного вида лечения.

При лечении больных в клинике опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина использовались следующие методы: хирургический, криохирургический, крио-лучевой. Во всех случаях лечение носило радикальный

характер. С целью достижения оптимальных функциональных, эстетических и отдаленных результатов применялся индивидуальный подход к выбору метода лечения, который проводился в соответствии с показаниями в зависимости от клинических и морфологических характеристик опухоли.

Хирургическое удаление опухоли было выполнено у 107 (60,5%) больных, криодеструкция рецидивов рака кожи – 44 (24,8%) и у 26 (14,7%) пациентов с местно-распространенными формами рецидивов рака кожи головы был использован новый крио-лучевой способ лечения, разработанный в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Хирургическое удаление рецидивов рака кожи головы и шеи выполнялось при различных по форме, локализации и распространенности формах новообразований. В ряде случаев: при распространенных рецидивах рака кожи или остаточной опухоли после лучевой терапии, при поражении опухолью костной ткани, вовлечении в опухолевый процесс тканей глазницы, больших слюнных желез, наличии глубокого опухолевого инфильтрата, хирургический метод радикального удаления опухоли не имел альтернативы. Операции на лимфатических путях шеи выполняли при наличии регионарных метастазов.

Иссечение опухоли производили в едином блоке с окружающими тканями отступив не менее 1–1,5 см от края опухоли в пределах здоровых тканей. Операции по поводу рецидивов рака кожи головы во всех случаях проводили под общим обезболиванием. Замещение дефектов, возникающих после хирургического удаления опухолей кожи головы и шеи, осуществляли одновременно с иссечением опухоли.

Способы реконструкции тканей зависели от характера дефектов, их сложности, локализации и распространенности. При этом старались максимально использовать пластические возможности местных тканей, которые идентичны по цвету, толщине и другим качествам удаленным. Линии швов производили по ходу естественных кожных складок лица, что впоследствии значительно «маскирует» рубцы, делая их малозаметными. Вид пластической операции выбирали индивидуально в зависимости от локализации и распространенности дефекта, при

этом планирование возможных способов замещения дефекта всегда производилось до операции при коллегиальном обсуждении пациента.

Комбинированная кожная пластика, как правило, применялась для замещения дефектов в области волосистой части головы и включала операции сочетанного перемещения лоскутов на питающих сосудах с одномоментным замещением донорской раны свободным расщепленным кожным трансплантатом. В отдельных случаях при обширных дефектах тканей головы и лица, особенно при сочетаниях дефектов мягких тканей с костными дефектами для адекватного восполнения утраченных структур и кожных покровов использовали кожно-мышечные лоскуты на питающих сосудистых ножках, взятых с соседних анатомических областей (с включением трапецивидной, большой грудной, грудино-ключично-сосцевидной мышц). В этих ситуациях реконструктивный этап операции выступал на первый план как дающий возможность широкого, радикального удаления распространенной опухоли для сохранения жизни больного. С целью достижения удовлетворительных эстетических и функциональных результатов впоследствии вторым этапом выполнялись операции коррекции перемещенных тканей.

Пластика дефекта свободным кожным лоскутом использовалась нами как самостоятельно, так и в сочетании с другими видами кожной пластики, особенно при локализации опухоли в области волосистой части головы и виска. При этом следовало обеспечить абсолютный покой для кожного трансплантата после операции, что во многом способствовало его полному приживлению. Методика свободной кожной пластики хорошо разработана и подробно описана в литературе, однако, следует учитывать, что перемещенный на эстетически значимые участки кожи лица свободный кожный лоскут всегда заметен, поскольку отличается от окружающих тканей по цвету и толщине.

Разнообразие форм, размеров и локализаций новообразований кожи головы и шеи диктуют необходимость индивидуального планирования хода операции с возможными вариантами в ходе оперативного вмешательства. При удалении местнораспространенных форм рака кожи головы и лица для достижения

оптимальных результатов в большинстве случаев бывает недостаточно применения какого-либо одного вида пластики и требуется их сочетание. Подробное описание способов замещения дефектов после хирургического удаления рецидивов рака кожи головы и шеи представлено в главе, посвященной анализу результатов хирургического лечения больных.

Криодеструкция рецидивов рака кожи была выполнена у 44 (24,9%) больных с рецидивами рака кожи. Следует отметить, что криогенный метод лечения обладает целым рядом уникальных свойств и преимуществ, обусловленных особой регенерацией тканей после глубокого локального охлаждения, физиологичностью воздействия, отсутствием необходимости в общем обезболивании и рядом других.

Применение метода криодеструкции опухоли позволяет максимально использовать репаративные возможности тканей, избежать необходимости выполнения сложных реконструктивных вмешательств, выполняемых под общим обезболиванием. После криогенного лечения формируются малозаметные мягкие рубцы, сохраняется физиологическая активность тканей, наблюдаются отличные косметические результаты. Проведение криогенного лечения возможно у лиц преклонного возраста, страдающих тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Опыт изучения и клинического применения криогенного метода, накопленный в отделении опухолей головы и шеи Онкологического научного центра, позволил применить данный вид лечения у ряда пациентов с рецидивами рака кожи головы. При выполнении криодеструкции рака кожи использовали разработанные в клинике методики и отечественные криогенные медицинские аппараты. Планируемая зона криогенного некроза включала всю опухоль и окружающие её ткани с учетом возможного «субклинического» распространения новообразования, аналогично подходам, используемым при хирургическом удалении рецидивов рака кожи.

Метод криодеструкции является высокотехнологичным видом лечения, научно-обоснованные методики криогенного лечения подробно описаны. При этом криогенное лечение больных с рецидивами рака кожи метод имеет ряд

особенностей. Рецидивные опухоли, как правило имеют неровные границы и сложную конфигурацию. При проведении криогенного лечения необходимо разрушение больших объемов тканей, так как криодеструкция должна быть выполнена с отступом от края опухоли 1–1,5 см в пределах здоровых тканей. Для этого перед проведением криодеструкции на коже отмечаются границы опухоли и зона предполагаемого некроза. Это позволяет впоследствии, при возникновении отека тканей четко ориентироваться в границах области криогенного воздействия.

Современные криохирургические аппараты позволяют с высокой точностью управлять процессом криогенного воздействия. При выполнении исследования, были использованы криоаппараты КРИО-02, КРИО-05 (рисунок 2.1). Эти устройства являются портативными и многофункциональными. Также использовался стационарный отечественный криоаппарат с электронным управлением «КРИО-01 Еламед». В качестве хладагента используется жидкий азот, который безопасен, удобен в применении, эффективен и надежен при использовании в медицинских учреждениях.



Рисунок 2.1 – Универсальный портативный отечественный криогенный аппарат «КРИО-05» с набором сменных наконечников

В зависимости от локализации, распространенности, клинической формы опухоли использовали контактный способ воздействия и криоорошение, а также их сочетание. В случае если используется контактный способ воздействия, теплоотвод от тканей осуществляется путем непосредственного контакта тканей с криоаппликатором – рабочим наконечником криогенного аппарата. При использовании способа криоорошения управляемая подача хладагента происходит непосредственно на поверхность кожи в течение заданного времени и в пределах необходимых границ. При воздействии хладагента (жидкий азот), на поверхность тканей, происходит их глубокое охлаждение до криогенных температур. В ряде случаев целесообразно сочетание различных способов криогенного воздействия.

После прекращения подачи азота в криогенный аппарат происходит самопроизвольное оттаивание тканей за счет теплопритока от организма и окружающей среды. Следует отметить, что в современных криоаппаратах имеется надежный контроль управления процессом подачи хладагента к рабочему наконечнику инструмента. Необходимость этого условия связана, в частности, с тем, что для криохирургического вмешательства характерен эффект адгезии, то есть «прилипания» криоаппликатора к тканям. Благодаря адгезии осуществляется эффективный теплоотвод. При прекращении подачи хладагента за счет теплопритока адгезивная связь разрывается и наконечник криогенного аппарата может быть свободно удален от тканей.

Для достижения гарантированного разрушения тканей в заданном объеме, согласно разработанным методикам криохирургического лечения, выполняли не менее трех циклов замораживания и естественного оттаивания опухоли. Криогенное лечение не требует общей анестезии и при воздействии на чувствительные зоны может быть выполнено под местной анестезией, в ряде случаев по показаниям больным вводятся седативные препараты.

В клинических ситуациях, когда опухоль имеет большие размеры, неровные очертания и технически невозможно осуществить криогенное воздействие с

помощью аппликатора с одного поля, осуществляется криогенное воздействие из нескольких взаимно перекрывающих друг друга полей по типу «олимпийский колец». Это связано с тем, что рецидивные формы рака кожи, как правило, имеют очертания неправильной формы, при этом необходимо достижение большого объема зоны замораживания для гарантированного криогенного разрушения опухоли.

Формирование криогенного некроза происходит путем охлаждения тканей до температур ниже «пороговой». Для кожных покровов «пороговой» является температура -40°C , достижение которой необходимо для полной девитализации тканей. Во всех случаях осуществляли контроль за процессом охлаждения тканей и границами формирующейся зоны некроза. В процессе лечения контролировали распространение фронта замораживания, который при каждом цикле криовоздействия должен распространяться за границы планируемой зоны некроза.

Показаниями к криодеструкции рецидивов рака кожи служили новообразования с экзофитным и поверхностным типами роста, с четкими границами поражения без глубокой инфильтрации подлежащих тканей, расположенные в эстетически и функционально важных зонах. Местнораспространенные опухоли, как правило, имеют сложную конфигурацию, при этом в процесс вовлечены соседние зоны и анатомические структуры, что обуславливает необходимость криогенного воздействия на большие объемы тканей. В соответствии с этим размер и форма аппликаторов подбирают индивидуально в зависимости от характеристик опухоли, что требует определенного опыта хирурга. В комплекте современных криогенных аппаратов имеются различные по форме и размерам аппликаторы в достаточно широком диапазоне. Возможно также сочетание различных способов криогенного воздействия.

Непосредственно после криогенного воздействия развивается отек – местная реакция ткани, который усиливается спустя 6-10 ч. Особенно выраженный отек наблюдается, как правило, при криохирургическом воздействии

на опухоли носа, щек, век и также лобной и височной областей. При выполнении процедуры вблизи глазной щели отек может быть выражен настолько сильно, что она остается сомкнутой от 2 до 5 дней. При выраженном отеке тканей больным проводилась противовоспалительная и противоотечная терапия. Все это позволяет проводить лечение без осложнений со стороны общего состояния больных.

После криогенного воздействия назначали противоотечную и противовоспалительную терапию, выполняли перевязки с обработкой зоны криогенного воздействия антисептическими препаратами. В случае наличия сопутствующих заболеваний больным проводилась соответствующая терапия. В течение 2-3 дней отек тканей исчезал и формировалась демаркационная линия некроза. После формирования зоны криогенного некроза производили оценку его площади и глубины.

Через 5–7 дней после криохирургического воздействия формируется зона некроза, которую необходимо обрабатывать антисептическими препаратами – 5% раствором перманганата калия, медицинским спиртом и др. В течение этого срока, как правило, прекращается экссудация, формируется сухой некроз. При любых сомнениях в достаточности зоны криогенного некроза по площади или по глубине выполняли повторное криогенное воздействие через некроз в прежних границах, после чего больной выписывался из отделения для дальнейшего наблюдения в амбулаторных условиях.

Впоследствии начинается эпителизация раневой поверхности. Отторжение тканей, подвергшихся криогенному некрозу и эпителизации, в зависимости от объема замороженных тканей, происходят в различные сроки. Так, при лечении ограниченных форм рака кожи этот процесс занимает около 3 недель, при распространенных поражениях – до 5 недель.

Особенностью регенерации тканей после криогенного лечения является образование мягких, малозаметных рубцов и полноценное восстановление формы и свойств тканей. Это качество особенно важно при удалении новообразований на лице, так как лицо является эстетически и функционально значимой областью.

Отмечено, что после криохирургического лечения происходит полноценное восстановление анатомического рельефа с хорошими результатами с эстетической точки зрения. Полноценное восстановление тканей после криохирургического лечения связано, в значительной мере, с частичным сохранением коллагеновых волокон в зоне замораживания, в результате этого регенерация тканей происходит активно, по своего рода «естественному каркасу». Вышеперечисленные особенности обуславливают высокую практическую ценность криогенного метода благодаря возможности его применения при ряде клинических ситуаций.

При лечении 26 больных с местно-распространенными формами рецидивов базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы был применен крио-лучевой способ лечения. Клиническим обоснованием для применения крио-лучевого лечения явились сложные клинические ситуации, когда распространенные формы рецидивов рака кожи поражали органы и структуры лица, имеющие особое функциональное и эстетическое значение.

Криодеструкция рецидивной в данных клинических ситуациях была не показана в связи с распространенностью поражения, инфильтративным характером опухоли с нечеткими границами и инфильтрацией подкожных тканей. Хирургическое удаление опухоли влекло значительные и трудно восстанавливаемые функциональные нарушения или было невозможно в связи с большой распространенностью опухоли, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний у лиц пожилого возраста или отказом больных от калечащих операций с резекцией большого объема тканей в средней зоне лица. Согласно международным клиническим рекомендациям в данных ситуациях больным показано назначение лучевой терапии, которая по результатам стойкого безрецидивного излечения значительно уступает хирургическому методу.

Крио-лучевой способ лечения разработан в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и основан на данных проведенных экспериментальных исследований и клинических наблюдений. Согласно проведенным исследованиям, радиочувствительность клеток опухоли повышается при определенных режимах охлаждения непосредственно перед облучением.

Среди механизмов данного явления отмечается изменение метаболических процессов, нарушение проницаемости клеточных мембран, разрушение белковых молекул и липопротеиновых комплексов, осмотические нарушения, уменьшение выработки антиоксидантов и ряд других эффектов, возникающих после локального охлаждения тканей. В результате происходит изменение метаболизма клеток опухоли и повышение эффективности лучевого воздействия.

Разработанная методика крио-лучевого лечения осуществляется следующим образом. Непосредственно перед каждым сеансом лучевого воздействия производится охлаждение опухоли до достижения температуры замораживания на границе опухоли и здоровой ткани. Температура тканей на клинически определяемой границе опухоли составляет от 0 °С до –5 °С. Показано, что данная температура не является критической для клеток опухоли и не вызывает эффекта криодеструкции. Для оптимальной реализации эффектов крио-лучевого воздействия разработаны локального охлаждения тканей, которые способствуют достижению необходимой по объёму зоны обратимых повреждений при эффективном распространении фронта замораживания в глубину тканей, что особенно важно при лечении больных с рецидивными формами рака кожи.

Криогенное воздействие осуществляли с помощью отечественных криогенных аппаратов «КРИО-02», «КРИО-05», «КРИО-01 «Еламед», в качестве хладагента используется жидкий азот (рисунок 2.2). Конструкция отечественных криогенных аппаратов позволяет регулировать режимы воздействия и выбирать различную температуру воздействия при равномерном потоке хладагента. При проведении крио-лучевого лечения, как правило, использовали способ криоорошения. Наконечник криоинструмента позволяет формировать поток хладагента (жидкий азот) таким образом, чтобы производить локальное охлаждение точно и избирательно, в требуемых границах, практически не затрагивая окружающие опухоль здоровые ткани.

Крио-лучевому лечению подвергались распространенные рецидивные формы новообразований, которые имели размеры более 2 см. В связи с этим охлаждение тканей производилось отдельными взаимно перекрывающимися

полями, перекрывающими друг друга на 0,5-1 см по типу «олимпийских колец». В потоке хладагента (жидкий азот) при используемых режимах преобладал газ, что предохраняло ткани от повреждающего воздействия капель жидкого азота. Общее время криовоздействия, в зависимости от размеров опухоли, составляло в среднем 5 – 10 мин. Интервал времени от локального охлаждения тканей до лучевого воздействия не превышал 15-20 минут

При использовании разработанных режимов охлаждения воздействие низких температур вызывало некроз только поверхностного слоя тканей, непосредственно контактирующих с хладагентом, температура в которых при криовоздействии ниже «пороговой», составляющей -40°C . Глубжележащие ткани, находящиеся вне изотермы «пороговой» температуры, подвергаются сочетанному крио-лучевому воздействию. При данных режимах криогенного воздействия не возникает отека тканей, что обеспечивает повторяемость процедуры охлаждения тканей перед каждым сеансом облучения и контроль регрессии опухоли в процессе лечения.

Низкотемпературное воздействие проходило с минимальными болевыми ощущениями, в связи с чем не требовалось проведения премедикации и обезболивания. Клинически достижение требуемой температуры на границе опухоли проявлялось кристаллизацией воды в тканях, которые становились плотными и приобретали белесоватый цвет. После этого охлаждение прекращали и производили укладку больного на лучевом аппарате для лучевого этапа.

Лучевое лечение проводили в соответствии с ранее проведенной топометрической разметкой по составленной программе. Облучение проводилось с использованием фотонного или электронного излучения, генерируемого линейными ускорителями. Энергия фотонов составляла 6 МэВ, электронов – 8–12 МэВ. Облучение осуществляли ежедневно разовой очаговой дозой 2–2,5 Гр 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы 60–70 Гр. Размеры полей лучевого воздействия зависели от формы, размеров и морфологического строения опухоли в пределах здоровых тканей с учетом возможной области «субклинического» распространения (рисунок 2.3).



Рисунок 2.2 – Стационарный криогенный аппарат «КРИО-01 «Еламед»



Рисунок 2.3 – Линейный ускоритель Clinac. Пациент подготовлен к проведению сеанса лучевой терапии.

При лечении больных с местно-распространенными рецидивами плоскоклеточного рака кожи в поля облучения включали также зоны регионарного метастазирования в зависимости от локализации опухоли.

При проведении крио-лучевого лечения каждому сеансу облучения предшествует прогнозируемое низкотемпературное воздействие на опухоль. Поэтому нежелательным является появление отека тканей, так как клинические границы новообразования должны оставаться под контролем и быть доступными для повторения сеансов крио-лучевого воздействия, а также для контроля за регрессией опухоли. В процессе лечения при дозе облучения 45 – 50 Грей оценивается степень регрессии опухоли. Полная регрессия опухоли служила основанием для продолжения консервативного лечения до радикальной дозы, при наличии остаточной опухоли производили хирургическое вмешательство в плане комбинированного лечения.

В том случае, если в процессе крио-лучевого лечения при дозе облучения 45-50 Грей регистрировалась полная регрессия опухоли, лечение продолжали до радикальной дозы 60-70 Грей. В случае необходимости возможен перерыв на 2–3 недели при дозе облучения 40-45 Грей с оценкой эффекта в последующем периоде. Следует отметить, что отсутствие отека тканей при проведении крио-лучевого лечения исключает необходимость пересчета РИП (расстояние источник-поверхность) и возможно подведение адекватной дозы на заданную глубину.

Таким образом, крио-лучевой метод лечения применялся у сложного контингента больных с местно-распространенными формами рецидивов базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы в соответствии с разработанными показаниями. Данным пациентам ранее, до поступления в отделение опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии, лучевая терапия по поводу рака кожи или возникшего рецидива заболевания не проводилась.

2.3. Наблюдение пациентов и статистическая обработка данных

Все больные оставались под наблюдением в поликлиническом отделении Онкологического научного центра с периодичностью осмотра и обследования один раз в три месяца в течение первого года после лечения. В течение последующих двух лет кратность контрольных осмотров составляла 1 раз в 6 месяцев, затем – один раз в год. При наличии показаний прием больных проводился при наличии направления из онкологического учреждения по месту жительства.

Сроки наблюдения пациентов после лечения составляли от 2 до 11 лет с медианой 7 лет. Длительные сроки наблюдения позволили дать объективный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, оценить качество жизни пациентов. Оценка результатов лечения выполнялась при наблюдении пациентов, на основании данных обследований в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина.

В процессе осмотра пациентов выполнялась объективная оценка результатов лечения на предмет отсутствия рецидива заболевания или возможного появления других очагов рака кожи, в связи с чем, выполнялся осмотр кожных покровов и всех образований кожи. При любом подозрении на наличие опухоли выполняли соскоб с последующим цитологическим исследованием с поверхности подозрительного образования или его пункции с аспирационной биопсией при отсутствии изъязвления. Оценивали эстетические и функциональные результаты. Производилась фотодокументация зоны поражения как до, так и после лечения, а также при последующем наблюдении больных.

Отмечались сведения о состоянии тканей, где ранее располагалась опухоль, оценивались функциональные и эстетические результаты, сохранение индивидуальных форм лица, значимых анатомических областей. Также выясняли характер трудовой деятельности у лиц, которые находились в трудоспособном возрасте, сохранение профессиональной деятельности, социальных контактов, оценивали субъективную оценку и удовлетворенность пациентов результатами лечения. Для оценки отдаленных результатов лечения использовали также

сведения, которые были получены нами по запросам из паспортных столов по месту жительства больных, онкологических диспансеров и запросов в ЗАГС. В случае если прибытие пациента для осмотра было невозможным, выполнялся опрос больных по телефонам, которые были указаны в истории болезни.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов программ Excel (Microsoft) и Statistica (Statsoft), версия 10.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали за 0,05.

Для описания качественных данных использовали частоты и доли (в %), с которыми те или иные признаки встречались в выборке, при этом статистическую значимость различий в группах оценивали с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона.

При анализе количественных показателей тип распределения данных в вариационных рядах обследуемых групп определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка для выборок с числом наблюдений менее 50-ти, или критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Lilliefors для больших выборок. Также проверяли тип распределения данных графическим способом с помощью построения гистограмм распределения и квантильных диаграмм.

В сравниваемых между собой выборках распределение данных в вариационном ряду отличалось от нормального, определялись разные значения дисперсий в группах, в связи с чем, для выявления статистически значимых различий между количественными показателями сравниваемых групп применялись непараметрические методы оценки.

Продолжительность жизни и время до прогрессирования оценивались с помощью метода Каплана-Мейера и сравнивали с помощью F-критерия Кокса. Этот показатель жизни рассчитывали от начала лечения до момента смерти пациента, безрецидивную выживаемость рассчитывали, как долю пациентов, у которых отсутствовали признаки прогрессирования заболевания в течение определенного периода времени.

ГЛАВА 3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ РЕЦИДИВОВ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Хирургическое удаление рецидивов рака кожи после различных видов лечения было выполнено 107 пациентам, в том числе 85 больным с рецидивами базальноклеточного рака и 22 больным с плоскоклеточным раком кожи. Среди пациентов было 54,2% мужчин и 45,8% женщин в возрасте от 33 до 91 года, средний возраст составил 62,9 года. Пол и возраст больных представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Пол и возраст больных с рецидивами рака кожи, которым было выполнено хирургическое удаление опухоли

Пол	Возраст, годы						Всего
	До 40 лет	40-49	50-59	60-69	70-79	80 и более	
Мужчины	2	6	17	22	10	1	58 (54,2%)
Женщины	1	6	10	15	10	7	49 (45,8%)
Итого	5 (4,7%)	12 (11,2%)	27 (25,2%)	37 (34,6%)	20 (18,7%)	8 (7,5%)	107 (100%)

Как видно из данной таблицы 44 (41,1%) больных находились в трудоспособном возрасте до 60 лет. При планировании операции наряду с радикальным удалением опухоли особое значение имело максимальное восстановление форм и функций органов лица для последующей полноценной реабилитации, сохранение трудоспособности пациентов.

Хирургическое удаление рецидивов рака кожи с резекцией эстетически и функционально важных органов и структур лица (нос, губы, ушная раковина) выполнялось, как правило, в качестве единственно возможного метода радикального лечения, когда применение других способов было невозможно.

Рецидивные опухоли во всех случаях располагались на фоне рубцов и характеризовались инфильтративным ростом с нечеткими границами.

Иссечение выполняли в пределах здоровых тканей, отступив 1-1,5 см от клинически определяемой границы новообразования, учитывая зону возможного «субклинического» распространения, что характерно для местно-распространенных рецидивов рака кожи. Удаление опухоли производили в едином блоке с окружающими тканями, при этом в удаляемый препарат также включались рубцы после ранее проведенного лечения.

В ряде случаев вместе с мягкими тканями также резецировали вовлеченные в опухолевый процесс кости черепа. Резекции костей черепа выполнены у 23 больных: в 9 случаях резекция верхней челюсти, резекция височной кости – 5, в том числе в 3 случаях резекция пирамиды височной кости, резекция носовой кости – 4, резекция теменной кости – 2, лобной кости – 2 и в одном случае была выполнена резекция затылочной кости.

После удаления новообразования выполняли одномоментную реконструкцию с восстановлением форм и функций резецированных тканей различными способами в зависимости от распространенности и локализации дефекта. Одномоментное выполнение реконструктивных операций позволяло достигать наилучших функциональных результатов лечения, обеспечить скорейшую реабилитацию пациентов.

После удаления опухоли производилась гистологическая оценка краев резекции. При этом в одном наблюдении, у пациентки 79 лет после удаления рецидива рака кожи носа, возникшего после ранее проведенного лучевого лечения по месту жительства, было обнаружено, что линия резекции прошла в непосредственной близости от края опухоли. Во время операции была выполнена одномоментная реконструкция дефекта носа носогубным лоскутом. Проведение послеоперационной лучевой терапии у данной пациентки было невозможно из-за ранее проведенной в полной дозе лучевой терапии и было рекомендовано наблюдение. При последующих осмотрах в течение двух лет после операции без рецидива опухоли. В остальных случаях послеоперационные гистологические

исследование удаленного препарата не выявило наличия элементов опухоли по краю резекции, то есть рецидивные новообразования были удалены радикально в пределах здоровых тканей.

Морфологическая форма, локализация новообразований представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Морфологическое строение и локализация рецидивов рака кожи, подвергнутых хирургическому удалению

Локализация Опухоли	Базально- клеточный рак кожи	Плоско- клеточный рак кожи	Всего (n=107)
Кожа щеки	9	-	9
Носогубная складка	5	-	5
Околоушно-жевательная область	-	2	2
Скуловая область	-	1	1
Ушная раковина	8	3	11
Теменная область	7	2	9
Кожа носа	21	7	28
Внутренний угол глаза	4	-	4
Кожа век	11	-	11
Височная область	3	6	9
Лобная область	13	-	13
Область шеи	2	-	2
Верхняя губа	1	-	1
Затылочная область	-	1	1
Подбородочная область	1	-	1
Всего	85 (79,4%)	22 (20,6%)	107 (100%)

Наиболее часто рецидивы рака кожи наблюдались в области носа – 28 (26,2%), периорбитальной области – 15 (14%), в лобной области – 13 (12,1%), в области ушной раковины – 11 (10,3%), в височной области – 9 (8,4%). Таким образом, в большинстве случаев опухоли поражали так называемую «Н-зону» лица, что согласуется с данными литературы. Также нередко опухоли

располагались на коже щеки и в теменной области – по 9 (8,4%) наблюдений. Следует отметить, что в связи с большой распространенностью рецидивных новообразований поражение, как правило, не ограничивалось одной анатомической областью и в патологический процесс были вовлечены прилежащие ткани и анатомические структуры.

В таблице 3.3 представлено распределение новообразований в зависимости от характера первоначального лечения.

Таблица 3.3 – Распределение больных с рецидивами рака кожи в зависимости от первоначального вида лечения (n=107)

Метод первоначального лечения	Количество пациентов	
	Абс.	%
Лучевой	43	40,2
Криогенный	16	15,0
Криогенный+ лучевой	3	2,8
Хирургический	29	27,1
Фотодинамический	2	1,9
Лазерная коагуляция	9	8,3
Электрокоагуляция	3	2,8
Наружная медикаментозная терапия	2	1,9

Лучевая терапия по месту жительства проводилась 43 (40,2 %) больным. При поступлении в клинику у этих пациентов наблюдались местно-распространенные рецидивы рака кожи с инфильтрацией подлежащих тканей. Хирургическое удаление опухоли являлось единственно возможным способом радикального лечения данных пациентов.

Криогенное воздействие, после которого у 16 больных в рассматриваемой группе возникли рецидивы рака кожи, выполнялось в различных лечебных учреждениях по месту жительства пациентов. Как показал анализ анамнестических данных и представленной медицинской документации, не во всех случаях были правильно определены показания к проведению криогенного

лечения и соблюдены разработанные методики. Это указывает на актуальность совершенствования системы обучения онкологов в области криогенных технологий. Попытки «лечения» холодом в онкологии без соблюдения необходимых показаний и научно-обоснованных методик нельзя квалифицировать как криогенное лечение и такие «методы» не должны использоваться.

Сроки от лечения первичной опухоли до возникновения рецидива колебались от 7 до 84 месяцев, составив в среднем 33 мес. Следует отметить, что ряд больных обратились в клинику не сразу после возникновения рецидива. Во многом это было связано с нарушением периодичности осмотров больных в лечебных учреждениях по месту жительства после удаления первичной опухоли, несвоевременным взятием материала на цитологическое или гистологическое исследование при подозрении на рецидив заболевания.

В ряде случаев пациенты не являлись на контрольные осмотры. Так, один пациент обратился в нашу клинику только спустя 58 месяцев после возникновения рецидива базальноклеточного рака нижнего века правого глаза после лучевой терапии, проведенной по месту жительства, когда опухоль уже распространилась на костную ткань. Это потребовало выполнения больному обширной комбинированной калечащей операции с экзентерацией глазницы и резекцией верхней челюсти.

Следует отметить, что при возникновении рецидивной опухоли на коже лица больные нередко стараются избежать хирургических операций, поскольку эстетические и функциональные результаты лечения имеют большое значение для реабилитации пациента и определяют качество жизни пациента после лечения.

В ряде случаев больные с рецидивами базальноклеточного рака кожи длительное время не соглашались на операцию по месту жительства, избегая визитов к онкологу и лечась «народными средствами». Впоследствии, осознав неэффективность самолечения и необратимость прогрессирования опухолевого процесса, пациенты обратились за медицинской помощью, имея уже местно-распространенные формы новообразований.

Таким образом, проведение контрольных осмотров после лечения по поводу рака кожи является обязательным с целью своевременного выявления и успешного удаления рецидива заболевания в случае его возникновения. Следует объяснять пациентам важность периодического посещения онкологического диспансера после лечения по поводу рака кожи, проведения необходимого осмотра и профилактического обследования.

До поступления в клинику у 34 больных лечение по месту жительства проводилось дважды: по поводу первичной опухоли и затем по поводу рецидива. В данной группе пациентов по поводу первого рецидива 11 больным ранее проводилась лучевая терапия; 5 больным была выполнена криодеструкция рецидивной опухоли; в 5 случаях проводилась лазерная деструкция новообразования; одной больной выполнена электрокоагуляция опухоли и у 12 пациентов было выполнено хирургическое иссечение опухоли, в том числе в двух случаях в комбинации с лучевой терапией.

Следовательно, только у 12 (35,3%) из 34 больных лечение рецидива рака кожи по месту жительства было проведено хирургическим методом, в 64,7% случаях применялось консервативное или местно-разрушающее воздействие, что оказалось неэффективным. По-видимому применение консервативных видов лечения по поводу рецидивов рака кожи лица в рассматриваемой группе пациентов было обусловлено стремлением избежать операций с возможными негативными эстетическими последствиями. Однако данный подход явился неэффективным и привел к возврату заболевания, в связи с чем пациенты были направлены в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина.

Особую группу составили 22 пациента, которым до поступления в клинику опухолей головы и шеи Онкологического центра лечение по месту жительства по поводу рака кожи и рецидивов заболевания проводилось три и более раз. Следует отметить, что у данных пациентов, как правило, наблюдались изменения психологического характера, которые были связаны с утратой веры в успешность лечения и в возможность сохранения трудоспособности. Данные нарушения

выражались в тревожно-депрессивных состояниях, обострении хронических заболеваний. Это требовало участия психолога и терапевта при подготовке пациентов к хирургическим вмешательствам.

Несмотря на неэффективность ранее проведенного по месту жительства консервативного лечения рецидивов рака кожи, для лечения второго рецидива также использовались консервативные и местно-разрушающие виды лечения: облучение (4), криодеструкция (2), лазерная деструкция опухоли (3), фотодинамическая терапия (2) и электрокоагуляция рецидива (1). Хирургический метод был применен только у 10 (45,5%) больных. Таким образом, при возникновении второго рецидива заболевания в онкологических диспансерах также чаще применяли нехирургические методы, что явилось неэффективным.

Интервалы от момента возникновения первого рецидива рака кожи до развития повторного рецидива заболевания составили от 7 до 49 месяцев, составив в среднем 17,8 мес., что достоверно ниже, чем данный показатель при возникновении первого рецидива (33 мес.). Поскольку в данный период времени больные наблюдались в других лечебных учреждениях, оценка временных интервалов от возникновения первого рецидива до появления второго рецидива была возможна только на основании анамнестических данных и представленных медицинских документов. Определялись сроки от лечения первого рецидива рака кожи до лечения по поводу второго рецидива, однако, фактически рецидивная опухоль могла возникнуть и в более ранний период – до того, как она была диагностирована.

Основное число рецидивов рака кожи, как при лечении первичных опухолей, так и при лечении рецидивов возникло в течение первых трех лет после лечения. Продолжительность ремиссии после лечения первичных форм рака кожи была в два раза выше, чем аналогичный показатель при повторном возникновении рецидива. Также следует отметить значительный диапазон ремиссии – от нескольких месяцев до 7 лет. Полученные данные указывают на необходимость длительного и постоянного наблюдения за больными после лечения как первичных, так и при рецидивных форм рака кожи.

У 12 больных до поступления в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина лечение по поводу рака кожи и его последовавших рецидивов проводилось 4 раза и у 6 больных 5 и более раз. У 2 больных проводились повторные сеансы лучевой терапии, в 2-х случаях фотодинамическая терапия, 3 – криодеструкция, 2 – лазерная коагуляция, у одного больного электрокоагуляция опухоли и только двум больным по месту жительства выполнялось хирургическое удаление рецидивной опухоли.

Консервативные виды лечения, примененные по месту жительства в рассматриваемой группе больных с местно-распространенными рецидивами рака кожи, носили паллиативный характер. На наш взгляд это не оправдано, так как впоследствии в клинике опухолей головы и шеи во всех случаях удалось выполнить радикальное хирургическое удаление.

Анализ клинического материала показал, что при возникновении повторных рецидивов рака кожи нарастает агрессивность клинического течения заболевания. Это проявляется в сокращении интервалов от удаления рецидивной опухоли до возникновения повторного рецидива, в нарастании инфильтративного компонента, когда клинические границы новообразования становятся трудноопределимыми на фоне рубцов после предыдущего лечения. Об агрессивном характере повторных рецидивов рака кожи свидетельствует также высокая частота возникновения регионарных метастазов при рецидивах плоскоклеточного рака кожи и возникновение регионарных и отдаленных метастазов базальноклеточного рака кожи. При этом из 6 больных с регионарными метастазами базальноклеточного рака кожи 4 имели строение метатипического (базальноплоскоклеточного) рака кожи. В качестве примера приводим выписку из истории болезни.

Больной Ц. 57 лет, и/б 2012/17269 поступил в отделение опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 17 сентября 2012 года. Из анамнеза известно, что в декабре 2000 года больному была проведена лазерная деструкция базальноклеточного рака кожи носа. По поводу возникшего рецидива опухоли в

мае 2005 года проведена лучевая терапия СОД 60 Грей в онкологическом диспансере по месту жительства. В сентябре 2005 года по поводу продолженного роста опухоли выполнено хирургическое удаление остаточной опухоли. В 2011 году – вновь рецидив базальноклеточного рака кожи носа, по поводу чего в ОД по месту жительства вновь выполнено хирургическое удаление рецидивной опухоли с пластическим замещением дефекта тканей носа. В 2012 году диагностирован третий рецидив рака кожи носа и больной направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

При поступлении в клинику опухолей головы и шеи отмечена деформация носа, особенно выраженная в области левого крыла носа и верхней губы, выраженные рубцовые изменения после предыдущих операций. Имеется дефект перегородки носа в передних отделах. Рецидивная опухоль распространяется на дно полости носа, твердое небо, вызывая его деструкцию в передних отделах от 5 зуба слева до 6 зуба справа в виде язвы с валикообразными краями и легко кровоточащей поверхностью. Имеется сквозной дефект твердого неба размером 1,5х2 см. В подчелюстной области слева пальпируется увеличенный плотный лимфатический узел размерами до 2 см, ограниченно смещаемый при пальпации. Больному выполнена операция: резекция наружного носа, правой и левой верхней челюстей, фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи слева.

Гистологическое исследование операционного материала (40178/2012): верхняя челюсть, костная ткань на значительном участке разрушена, имеются разрастания без четких границ плотной белесовато-желтой опухолевой ткани. Слизистая оболочка верхне-челюстной пазухи и полости носа. Край резекции твердого неба. Опухоль верхней челюсти имеет строение метатипического (базально-плоскоклеточного) рака. Фрагменты слизистой оболочки полости носа без признаков опухолевого роста. Край резекции – фрагменты слизистой оболочки без признаков наличия опухоли. При исследовании удаленной клетчатки шеи в одном лимфатическом узле из 14 обнаружен метастаз базально-плоскоклеточного рака, частично вытесняющего лимфоидные элементы. Подчелюстная слюнная железа обычного строения.

Послеоперационный период без осложнений. Проведено протезирование дефекта верхней челюсти с помощью съемного протеза. Учитывая агрессивный характер заболевания с повторным рецидивированием и возникновением метастазов в лимфатических узлах шеи больному рекомендовано проведение послеоперационной лучевой терапии на левую половину шеи РОД 2 Гр, СОД 50 Гр. Впоследствии пациент наблюдался без признаков рецидива заболевания.

Варианты замещения дефектов тканей после иссечения рецидивов рака кожи выбирали индивидуально с применением различных пластических приемов, включая перемещение свободных трансплантатов на микрососудистых анастомозах. Во всех случаях производили реконструкцию дефекта тканей одновременно с удалением новообразования. Опыт реконструктивных операций, выполняемых при удалении злокачественных новообразований кожи, накопленный в отделении опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина показал высокую эффективность данного подхода. Результаты клинических исследований показали, что одномоментная реконструкция дефектов тканей в области головы и шеи обеспечивает лучшие ближайшие и отдаленные результаты лечения, адекватную реабилитацию и высокий уровень качества жизни пациентов после лечения.

При выборе способа замещения дефекта наряду с оптимальным восполнением резецированных участков кожного покрова необходимо восстановление форм, толщины, внешнего вида функциональной активности тканей и органов головы. Это особенно актуально в отношении области лица, и непосредственно определяет качество жизни пациентов после операции, их адаптацию, сохранение социальных контактов и трудовую реабилитацию.

В связи со значительным объемом тканей, удаляемых при выполнении хирургических вмешательств по поводу рецидивов рака кожи, сопровождающихся возникновением обширных дефектов различной локализации и распространенности, реконструктивные этапы этих операций, как правило,

являются сложными и практически всегда требуют проведения общего обезболивания.

Большое разнообразие форм, размеров и локализаций дефектов, возникающих при иссечении рецидивов злокачественных новообразований кожи лица, требуют дифференцированного подхода. В большинстве случаев (75,7%) для замещения дефектов использовались местные ткани головы и шеи, которые идентичны по цвету и толщине утраченным структурам. Это позволяло достигать наилучших эстетических и функциональных результатов и выполнялось во всех ситуациях, когда это было возможно. Ушивание тканей после мобилизации краев раны было возможно у 8 больных при локализации дефектов на участках с ровной поверхностью и подвижной кожей – в области щеки, носогубной складки, шеи.

Мобилизация местных тканей путем нанесения дополнительных разрезов с перемещением встречных и ротационных лоскутов была выполнена в 29 случаях. Проведение дополнительных разрезов по ходу естественных складок лица позволяло достигать оптимальных результатов и впоследствии послеоперационные швы становились малозаметны. В таблице 3.4 представлены способы реконструкции дефектов, которые были применены при удалении рецидивов базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи в зависимости от преимущественной локализации опухоли.

Пластика дефекта свободным расщепленным кожным лоскутом была использована у 9 больных при локализации опухоли на коже свода черепа. Перемещение свободных расщепленных кожных трансплантатов было возможно при наличии ровной питающей перемещенный лоскут раневой поверхности, что создает условия для приживления трансплантата. Расщепленный кожный лоскут отличается по толщине и цвету от окружающих тканей. Однако в области волосистой части головы это обстоятельство имеет меньшее значение и свободные кожные трансплантаты позволяют замещать участки кожного покрова большой площади. Замещение сложных дефектов тканей большого объема у 5 больных было выполнено с помощью свободных лоскутов на микрососудистых анастомозах.

Таблица 3.4 – Виды пластического замещения дефектов при хирургическом удалении рецидивов рака кожи головы и шеи

Способ реконструкции	Локализация опухоли						
	Средняя зона лица	Щека и околоушная обл.	Волос. часть головы	Ушная раковина	Лобная область	Кожа шеи	Итого
Ушивание дефекта путём мобилизации краев раны	5	2	-	-	-	1	8
Перемещение встречных лоскутов, мобилизация тканей дополнительными разрезами.	5	5	6	5	7	1	29
Перемещение лоскутов из соседних областей на питающей ножке	31	4	4	2	-	-	41
Пластика свободным расщепленным кожным лоскутом	-	-	5	-	4	-	9
Комбинированная кожная пластика	2	-	1	-	-	-	3
Свободные лоскуты на микрососудистых анастомозах	-	-	3	-	2	-	5
Замещение дефекта экзопротезом.	8	-	-	4	-	-	12
Всего	51	11	19	11	13	2	107

После обширных резекций ушной раковины, при тотальных дефектах носа, после экзентерации глазницы, когда восстановление удаленных органов с помощью собственных тканей было невозможно, производилось замещение дефектов экзопротезами.

Способы реконструкции дефектов имели свои особенности при каждой локализации рака кожи. Следует отметить, что при определении локализации рецидивной опухоли отмечали локализацию первичной опухоли в области ее первоначального возникновения. При этом к моменту поступления больных в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина почти во всех случаях новообразования распространялись на прилежащие анатомические структуры и органы.

При удалении рецидивов рака кожи щеки (9) применялось перемещение полнослойного кожного лоскута с подкожно-жировой клетчаткой с шеи на питающей ножке (2), перемещение местных тканей и скользящих лоскутов щеки путем нанесения дополнительных разрезов (5) и в двух случаях удалось выполнить ушивание раны после мобилизации краев при иссечении ограниченных рецидивов рака кожи.

У 5 больных рецидивная опухоль локализовалась в области носогубной складки. После иссечения рецидива рака кожи носогубной складки во всех случаях дефект тканей удалось восстановить путем мобилизации местных тканей. Расположение послеоперационного рубца по ходу носогубной складки позволяло эффективно восстанавливать формы и функции лица с хорошими эстетическими результатами.

После удаления рецидивов рака кожи околоушно-жевательной области (2) потребовалось перемещение на область дефекта лоскутов на питающей ножке, при этом у одного пациента был использован полнослойный кожный шейный лоскут, в другом случае применили пластику дефекта с помощью кожно-мышечного лоскута на большой грудной мышце. В обоих случаях опухоль имела строение плоскоклеточного рака кожи.

Реконструкция дефекта после иссечения рецидива плоскоклеточного рака кожи скуловой области у одной больной была выполнена путем перемещения местных тканей с помощью нанесения дополнительных разрезов и «скользящих» кожных лоскутов.

Рецидивы рака кожи в области ушной раковины в 3 случаях имели строение плоскоклеточного рака и у 8 больных был базальноклеточный рак кожи, причем в

3 случаях метатипического (базально-плоскоклеточного) строения. Реконструкция ушной раковины после иссечения рецидивов рака кожи данной локализации выполнялась различными способами.

У 5 больных удалось восстановить форму ушной раковины, несколько уменьшив её размеры путем применения «звездчатых» полнослойных разрезов с иссечением подлежащего хряща и последующей реконструкцией элементов ушной раковины, известных при данной локализации опухолей. В 4 случаях большие размеры рецидивной опухоли не позволили выполнить реконструкцию ушной раковины, в связи с чем возникли дефекты различных отделов ушной раковины.

Для реконструкции дефекта внутренней поверхности ушной раковины с переходом на слуховой проход у одного больного был успешно использован ротационный полнослойный лоскут из заушной области на питающей ножке. В одном наблюдении после тотального удаления ушной раковины, прилежащей кожи и резекции пирамиды височной кости по поводу распространенного рецидива базальноклеточного рака кожи с распространением на височную кость для замещения дефекта был использован лоскут из большой грудной мышцы на питающей сосудистой ножке.

В лобной области у всех 13 больных рецидивная опухоль имела строение базальноклеточного рака кожи. Реконструкцию дефектов после удаления рецидивов выполняли следующими способами. У 7 больных дефект был замещен местными тканями путем перемещения «скользящих» встречных лоскутов. При этом дополнительные разрезы кожи проводились горизонтально, по линиям естественных складок, благодаря чему со временем послеоперационные рубцы становились малозаметными.

Свободный расщепленный кожный лоскут был применен в 4-х случаях: у 3 больных в самостоятельном варианте и в одном случае в сочетании с перемещением местных тканей. Применение свободного расщепленного лоскута в лобной области менее желательно, чем применение местных тканей, полностью идентичных утраченным по толщине и цвету, однако, при большой площади

дефекта, который невозможно восполнить местными тканями, показано применение свободного лоскута.

У двух больных с распространенными рецидивами базальноклеточного рака кожи лобной области с поражением лобной кости одномоментно с удалением рецидивной опухоли была выполнена резекция лобной кости, причем в одном случае – сквозная. После выполнения резекции наружной кортикальной пластинки лобной кости обширный дефект тканей лобной области был успешно замещен свободным кожно-мышечным лоскутом из широчайшей мышцы спины на микрососудистых анастомозах.

После сквозной резекции лобной кости у одного больного дефект кости был замещен заранее заготовленной с помощью компьютерного моделирования титановой пластиной, поверх которой был помещен полнослойный «забраловидный» кожный лоскут на питающих ножках. При этом донорская рана в теменной области была укрыта с помощью свободного расщепленного кожного лоскута с бедра. Послеоперационный период протекал без осложнений и впоследствии больной наблюдался более 4 лет без рецидива рака кожи.

Для замещения дефектов кожи теменной области после удаления рецидивов базальноклеточного (7) и плоскоклеточного (2) рака кожи использовались следующие виды пластики. Свободный расщепленный кожный лоскут был использован у 4 больных. Применение данного вида пластики было показано в тех случаях, когда размеры возникшего дефекта не позволяли заместить его с помощью местных тканей и при удалении опухоли была сохранена надкостница теменной кости как питающая основа для приживления пересаженного кожного лоскута.

В трех случаях свободный лоскут был помещен непосредственно на зону удаленной опухоли и, таким образом, выполнено замещение дефекта кожи теменной области. У одной больной сложный обширный дефект мягких тканей теменной области в сочетании со сквозным дефектом теменной кости после удаления распространенного рецидива базальноклеточного рака был укрыт с помощью «забраловидного» лоскута на питающих ножках, перемещенного с

затылочной области, а донорская рана с сохраненной надкостницей была укрыта свободным расщепленным кожным трансплантатом. Все ткани в данном случае прижились без осложнений, и перемещенный свободный кожный лоскут во всех 4 случаях был полностью жизнеспособным.

У троих больных замещение дефекта кожи теменной области было произведено с помощью местных тканей теменной области путем нанесения дополнительных разрезов для их мобилизации и в одном случае оказалось достаточно мобилизации краев раны для наложения герметичного шва без натяжения тканей.

В двух случаях после удаления распространенных рецидивов рака кожи теменной области возникли обширные дефекты мягких тканей в сочетании с дефектами теменной кости. Единственным возможным способом замещения данных дефектов было применение свободных кожно-мышечных реваскуляризированных трансплантатов на микрососудистых анастомозах (рисунки 3.15, 3.16, 3.17). Планирование данного вида пластики было осуществлено до операции, однако, в обоих случаях прогноз оказался неблагоприятным: один больной погиб от внутримозговых осложнений в послеоперационном периоде, у другого пациента возник неоперабельный рецидив заболевания, по поводу чего проводилось паллиативное химиотерапевтическое лечение.

В височной области опухоль локализовалась у 9 больных, в 3 случаях диагностирован базальноклеточный рак кожи и у 6 больных – плоскоклеточный рак кожи, причем в 2 случаях – низкодифференцированный (рисунок 3.13). Для замещения дефектов в данной области применяли следующие виды пластики. Реконструкция дефекта местными тканями с помощью перемещения местных тканей была возможна в 3 случаях. В 3 случаях потребовалось перемещение кожно-жировых лоскутов на питающей ножке из соседних областей. Свободный расщепленный кожный трансплантат использован для замещения дефекта у 2 больных и у одной больной в связи с большой распространенностью рецидива

был использован свободный кожно-мышечный лоскут на микрососудистых анастомозах.

У 32 больных рецидивная опухоль поражала кожу носа, в 25 случаях диагностирован базальноклеточный рак кожи и у 7 больных был плоскоклеточный рак.

У 4 пациентов опухоль локализовалась вблизи внутреннего угла глаза, причем во всех случаях имел место базальноклеточный рак. Данная группа больных была выделена нами в связи локализацией опухоли в непосредственной близости от органа зрения. Рецидивы рака кожи данной локализации распространялись на веки, слёзо-отводящие пути, структуры внутреннего угла глаза.

При удалении рецидивов рака кожи в области внутреннего угла глаза у 3 больных в связи с большой распространенностью опухоли и вовлечением в опухолевый процесс анатомических структур глаза пришлось выполнить экзентерацию глазницы. При этом по возможности старались восполнять образовавшийся дефект путем перемещения местных тканей с целью ускорения реабилитации и последующего улучшения качества жизни пациента. Только в одном наблюдении – у больной 62 лет удалось сохранить орган зрения, выполнив удаление рецидивной опухоли с резекцией верхнего и нижнего век и одномоментное замещение дефекта с помощью полнослойного лобного лоскута на питающей ножке.

В остальных 28 случаях были применены различные методы реконструкции носа, которые зависели от локализации, размеров и сложности возникавших дефектов. У 8 больных было выполнено тотальное удаление наружного носа, причем у одной больной в сочетании с резекцией верхней челюсти. В этих случаях реабилитация больных проводилась путем последующего изготовления съемного экзопротеза, который воссоздавал цвет и формы лица.

Применение протезов позволяло улучшить качество жизни больных после травматичных оперативных вмешательств, в ходе которых осуществлялась резекция большого объема мягких тканей и костей лицевого скелета. Благодаря

этому были созданы возможности для адаптации и социальных контактов пациентов после лечения. В то же время съемные протезы обеспечивали возможность постоянной санации раневой поверхности и онкологического контроля в плане раннего выявления рецидива в случае его возникновения. Следует отметить, что сложные и обширные и дефекты мягких тканей и костей челюстно-лицевой области, требовавшие применения экзопротезов, образовывались только после удаления распространенных рецидивов рака кожи. Эта категория пациентов поступала в клинику после неоднократного лечения, проведенного в других лечебных учреждениях.

Замещение дефектов носа с помощью местных кожных лоскутов на питающей ножке оказалось возможным у 20 больных. В 9 из 20 случаев при дефектах крыльев носа и нижней части передней и боковой поверхности был использован полнослойный кожно-жировой носогубный лоскут на верхней питающей ножке. У 6 больных с обширными дефектами кожи носа при сохранении костной ткани был использован «индийский» способ пластики – перемещение полнослойного лобного лоскута на питающей ножке. Впоследствии, вторым этапом выполнялась коррекция избытка тканей в области питающей ножки лоскута с целью воссоздания формы переносицы.

У 2 больных замещение дефекта было выполнено с помощью «скользящего» лоскута из прилежащих тканей щеки путем нанесения дополнительных разрезов по ходу естественных складок лица. Комбинированная пластика обширных дефектов кожи носа путем одновременного применения двух перемещенных лоскутов было выполнено у троих больных .

В периорбитальной области, исключая новообразования, расположенные в области внутреннего угла глаза, рассмотренные ранее, рецидивные опухоли локализовались у 11 больных. В области века, так же, как и в области внутреннего угла глаза, у всех больных рецидивные опухоли имели строение базальноклеточного рака. В области верхнего века новообразования располагались у 2 больных и у 9 больных опухоль изначально возникла в области

нижнего века. К моменту поступления в нашу клинику рецидивные опухоли распространились на прилежащие анатомические структуры.

При удалении рецидивов рака кожи век экзентерация глазницы была выполнена у 6 из 11 больных, причем в обоих случаях при локализации опухоли в области верхнего века. Эти данные указывают на особое значение адекватного лечения первичных новообразований кожи век во избежание рецидива заболевания.

Замещение дефектов нижнего века у 5 производилось с помощью полнослойных лоскутов на питающей ножке, взятых из прилежащих анатомических областей – лобной или щечной, в зависимости от расположения и размеров рецидивной опухоли.

Редкими локализациями новообразований были область шеи (2), подбородочная область (1), кожа верхней губы (1) и затылочная область (1). Во всех случаях был диагностирован базальноклеточный рак кожи, за исключением рецидивной опухоли затылочной области, имевшей строение низкодифференцированного плоскоклеточного рака.

После иссечения рецидивов рака кожи шеи в обоих случаях восстановление дефектов было выполнено с помощью местных тканей. Для замещения дефекта после удаления рака кожи подбородочной области был применен полнослойный лоскут на питающей ножке из кожи подчелюстной области. Замещение дефекта верхней губы было выполнено по методу Аббе. Реконструкция обширного дефекта в затылочной области после иссечения низкодифференцированного рака кожи осуществлялась с помощью кожно-мышечного лоскута на питающей ножке с включением трапецевидной мышцы.

При последующем наблюдении за пациентами после лечения повторные рецидивы рака кожи возникли у 23 (21,5%) больных. Высокая частота рецидивирования объясняется тем, что хирургическое удаление выполнялось в наиболее сложной группе пациентов с поражением глубоких подлежащих структур, с инфильтративным характером роста новообразований, прогрессированием заболевания после ранее проведенного лечения в полной дозе

облучения. Использование для лечения этих пациентов каких-либо других методов лечения было невозможным или малоэффективным, альтернативы хирургическому вмешательству не было.

По нашим наблюдениям, частота повторного рецидивирования опухоли после удаления рецидивов рака кожи значительно превышает данный показатель при первичных, ранее не леченных формах новообразований. Это согласуется с литературными данными, свидетельствующими о том, что в современных международных клинических рекомендациях все рецидивные формы рака кожи принято относить к новообразованиям с высоким риском повторного рецидива [140, 172].

Метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи возникли у 14 из 107 (13,1%) больных, в том числе у 6 (7,0%) больных базальноклеточным раком кожи и у 8 (36,4%) пациентов с плоскоклеточным раком кожи. Полученные данные указывают на необходимость особого контроля зон регионарного метастазирования при рецидивах рака кожи в связи с высокой частотой метастазирования рецидивов плоскоклеточного рака кожи и возникновением метастазов базальноклеточного рака кожи..

В качестве одного из объяснений относительно высокой частоты метастазирования, возможно, следует рассматривать большую распространенность рецидивных новообразований и длительность существования опухолевого процесса. В нашем исследовании из 6 пациентов с метастазами базальноклеточного рака кожи в 4 случаях был диагностирован метатипический рак, у 4 из 7 больных с метастазами плоскоклеточного рака кожи опухоль имела строение низкодифференцированного плоскоклеточного рака. Возникновение метастазов рака кожи значительно ухудшало прогноз заболевания.

От прогрессирования заболевания умерли 11 (10,3 %) из 107 больных которым выполнялось хирургическое удаление рецидивов рака кожи. Следует отметить, что во всех случаях имели место крайне распространенные поражения и хирургическое удаление опухоли было единственным возможным методом лечения данных пациентов.



Рисунок 3.1 – Больной Д. 43 г. Местно-распространенный рецидив метатипического рака кожи носа.



Рисунок 3.2 – Тот же больной Д. после хирургического удаления опухоли с пластикой дефекта лобным кожно-жировым лоскутом на питающей ножке.



Рисунок 3.3 – Больной Ч. 71 г. Рецидив базальноклеточного рака кожи носа.



Рисунок 3.4 – Тот же больной Ч. После хирургического удаления опухоли с пластикой дефекта носогубным лоскутом.



Рисунок 3.5 – Больной С. 46 лет. Рецидив плоскоклеточного рака кожи правой щеки.



Рисунок 3.6 – Тот же больной С. После хирургического удаления рецидивной опухоли с пластикой дефекта кожно-жировым лоскутом на питающей ножке.



Рисунок 3.7 – Больная К. 73 лет. Распространенный рецидив базальноклеточного рака кожи теменной области с поражением теменной кости.



Рисунок 3.8 – Та же больная К. после хирургического удаления рецидивной опухоли с комбинированной пластикой дефекта.



Рисунок 3.9 – Больной Б. 75 лет. Рецидив базальноклеточного рака кожи левой подглазничной области.



Рисунок 3.10 – Тот же больной Б. после хирургического удаления рецидивной опухоли с пластическим замещением дефекта местными тканями.



Рисунок 3.11 – Больной Ю. 79 лет. Базальноклеточный рак кожи правой височной области с поражением ушной раковины, состояние после комбинированного лечения в 2014 году. Рецидив.



Рисунок 3.12 – Тот же больной Ю. после хирургического удаления опухоли с резекцией ушной раковины, пластика дефекта свободным кожным лоскутом.

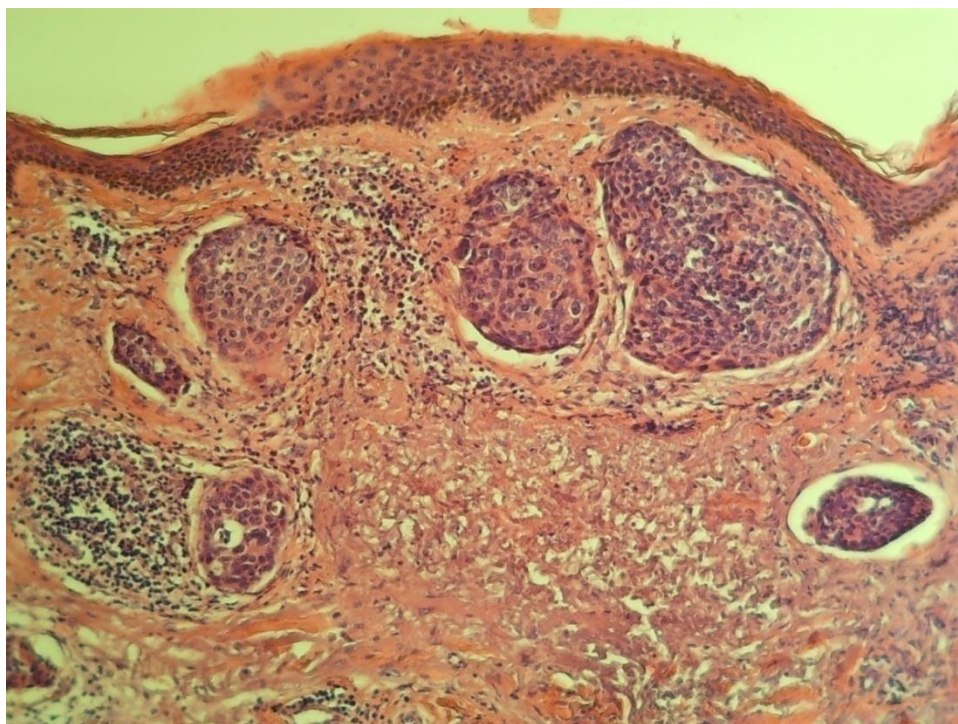


Рисунок 3.13 – Низкодифференцированный плоскоклеточный рак кожи.
Окраска гематоксилином, эозином. Увеличение x 100.

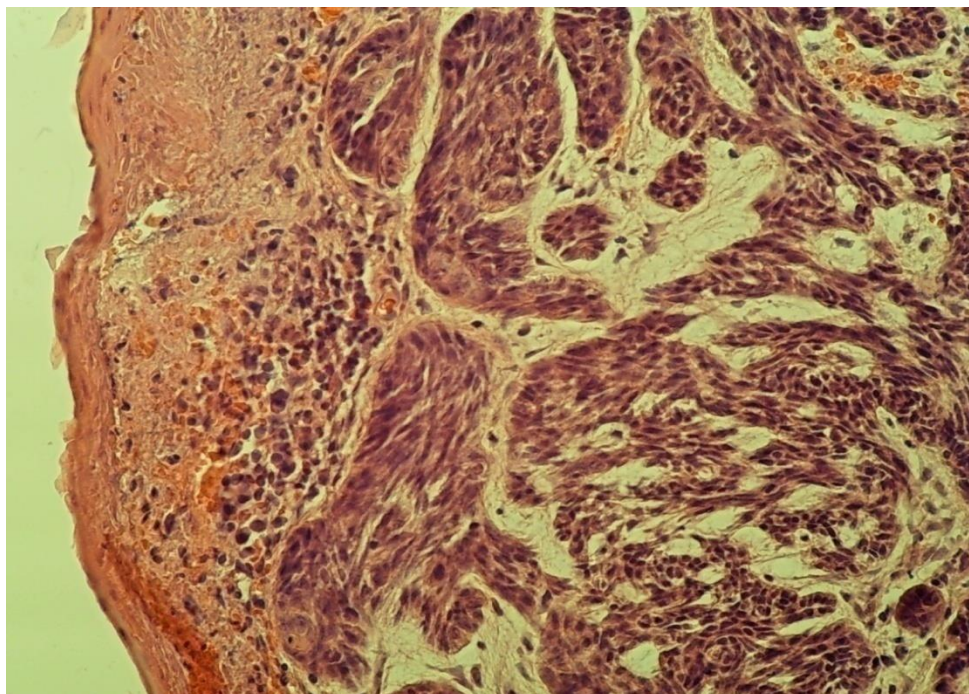


Рисунок 3.14 – Базально-плоскоклеточный (метатипический) тип базальноклеточного рака кожи. Окраска гематоксилином, эозином.
Увеличение x 100.



Рисунок 3.15 – Больной Ш. 59 лет. Распространенный рецидив базально-клеточного рака кожи лобной области с поражением правой глазницы [61]



Рисунок 3.16 – Тот же больной Ш. после иссечения опухоли с замещением дефекта свободным кожно-мышечным лоскутом на микрососудистых анастомозах, взятым из широчайшей мышцы спины [61]



Рисунок 3.17 – Вид донорской раны в области спины справа [61]

ГЛАВА 4. КРИОХИРУРГИЧЕСКИЙ И КРИО-ЛУЧЕВОЙ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ РАКА КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

4.1. Криохирургический метод лечения больных с рецидивами рака кожи.

Возможности использования криогенного метода при лечении больных с рецидивами рака кожи в настоящее время являются предметом изучения. Выводов, основанных на достаточном клиническом материале, по данному вопросу в литературе в настоящее время нет. Ряд авторов описывают успешное излечение больных с рецидивами рака кожи методом криодеструкции, однако, в международных клинических рекомендациях место криогенного метода в лечении данной патологии не определено.

Криодеструкция рецидивов рака кожи головы применялась нами в селективно отобранной группе пациентов при новообразованиях с четкими границами, распространявшимися в пределах кожи. При глубоком инфильтративном росте рецидивной опухоли, поражении мышц, больших слюнных желез, хрящевой или костной ткани метод криодеструкции не применяли.

Рецидивы рака кожи, подвергнутые криохирургическому воздействию, не проникали глубоко за пределы кожи и располагались в областях с возможностью контроля глубокого края опухоли. Этому способствовали такие факторы, как известная толщина мягких тканей в зоне расположения опухоли, естественные границы пораженных анатомических областей, такие, как слизистые оболочки, подлежащие костные структуры, позволявшие четко контролировать глубину распространения зоны замораживания, а также возможность визуального и инструментального контроля границ криогенного воздействия. Всё это позволяло с высокой точностью прогнозировать зону криогенного некроза, которая впоследствии, после её формирования, подвергалась контролю.

Также основаниями в пользу применения криохирургического лечения, наряду с отмеченными выше характеристиками самой опухоли, являлись обстоятельства, препятствовавшие выполнению операции, такие как нарушения

общего состояния больных вследствие сопутствующих заболеваний, отказ пациентов от операции, в особенности при локализации опухоли в средней зоне лица, когда хирургическое удаление рецидивной опухоли было связано с резекцией эстетически и функционально важных органов и анатомических структур лица.

Криохирургический метод был применен нами у 44 больных с рецидивами рака кожи головы. Пол и возраст больных представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Распределение больных с рецидивами рака кожи головы, подвергнутыми криодеструкции, по полу и возрасту

Пол	Возраст, годы						Всего
	До 40 лет	40-49	50-59	60-69	70-79	80 и более	
Мужчины	1	4	5	3	5	3	21 (47,7%)
Женщины	1	1	2	10	7	2	23 (52,3%)
Итого	2 (4,5%)	5 (11,4%)	7 (15,9%)	13 (29,5%)	12 (27,3%)	5 (11,4%)	44 (100%)

Среди пациентов было 23 женщины и 21 мужчина в возрасте от 29 до 89 лет, средний возраст больных составил 64,3 года, при этом большинство (68,2%) больных были в возрасте старше 60 лет. Таким образом, состав пациентов по полу и возрасту в данной группе не имел существенных отличий от больных, которым выполнялось хирургическое удаление опухоли, и в целом соответствовал статистическим сведениям, сообщаемым при базальноклеточном и плоскоклеточном раке кожи.

При поступлении в клинику опухолей головы и шеи у 42 больных имелись рецидивы базальноклеточного рака кожи после различных видов лечения, в том числе после фотодинамической терапии – у 11, после лучевой терапии – у 13,

после хирургического удаления опухоли – 7, лазерной коагуляции – 7, криогенного лечения – 4 пациентов. Локализация и морфологическая форма рецидивных новообразований, подвергнутых криодеструкции, представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Локализация и морфологическая форма рецидивов рака кожи, подвергнутых криодеструкции (n=44)

Локализация опухоли	Базально-клеточный рак	Плоско-клеточный рак	Всего	%
Кожа щеки	8	1	9	20,4
Ушная раковина	5	-	5	11,4
Теменная область	3	-	3	6,8
Кожа носа	13	1	14	31,9
Височная область	6	-	6	13,6
Лобная область	3	-	3	6,8
Затылочная область	1	-	1	2,3
Подбородочная обл.	1	-	1	2,3
Верхняя губа	2	-	2	4,5
Всего	42	2	44	100

У всех больных опухоль локализовалась на коже головы, причем у 34 (77,3%) в области так называемой «Н-зоны» лица, имеющей особое эстетическое и функциональное значение. Локализация рецидивных новообразований была следующей: кожа щеки – 9, кожа носа – 14, ушная раковина – 5, теменная и лобная области – по 3 наблюдения, височная область – 6, затылочная – 1, кожа верхней губы – 2 и у одного больного был рецидив базальноклеточного рака подбородочной области (таблица 4.2).

Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологическим исследованием опухоли и в абсолютном большинстве случаев (95,4%) имел место

базальноклеточный рак кожи. Плоскоклеточный рак кожи диагностирован у двух пациентов, в одном случае опухоль локализовалась в области щеки, у другого пациента был рецидив рака кожи носа.

При рецидиве плоскоклеточного рака кожи щеки криодеструкция опухоли была выполнена пациенту 53 лет. В данном случае рецидив плоскоклеточного рака кожи возник после лучевой терапии, которая была проведена по месту жительства. Новообразование характеризовалась поверхностным типом роста, с клинически четкими границами. Для того чтобы, по возможности, избежать выполнения калечащей операции в средней зоне лица было принято решение выполнить криодеструкцию опухоли. Следует также отметить, что при решении вопроса о выполнении криодеструкции была учтена настоятельная просьба пациента молодого трудоспособного возраста по возможности избежать выполнения ему хирургического вмешательства с резекцией тканей лица.

При последующем наблюдении через 9 месяцев после криодеструкции у больного возник повторный рецидив заболевания, в связи с чем было выполнено удаление рецидивной опухоли с пластикой дефекта кожно-жировым лоскутом на питающей ножке, взятым вдоль правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы. На 2-м этапе через 5 месяцев была выполнена коррекция формы ножки лоскута, хотя различие перемещенных тканей и тканей лица, а также послеоперационные рубцы оставались весьма заметными. После хирургического лечения пациент наблюдается более 5 лет без признаков рецидива заболевания.

В другом наблюдении после криодеструкции ограниченного рецидива плоскоклеточного рака кожи носа у больного также возник рецидив опухоли, что потребовало выполнения операции. Таким образом, опыт лечения больных с рецидивами рака кожи свидетельствует о том, что при рецидивах плоскоклеточного рака кожи в связи с характерным для данных новообразований агрессивным типом роста и высоким риском развития повторных рецидивов заболевания адекватным видом лечения является хирургическое удаление опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта. Метод криодеструкции в данных ситуациях мы в настоящее время не применяем.

Криохирургические вмешательства осуществлялись по методикам, разработанным в клинике опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н.Блохина с использованием отечественной криогенной медицинской техники. Криохирургическое лечение считалось показанным при новообразованиях, границы которых были четко определены и доступны для низкотемпературного контролируемого воздействия, при ограниченных формах рецидивов базальноклеточного рака кожи.

После криодеструкции рецидивов рака кожи повторные рецидивы заболевания при последующем наблюдении возникли у 16 (36,4%) из 44 больных: у обоих пациентов с ПРК (100%) и в 14 из 42 (33,3 %) случаях при БРК. По поводу повторно возникших рецидивов рака кожи 11 больным были выполнены хирургические вмешательства в объёме радикального удаления опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта.

Криодеструкция повторно возникших рецидивов базальноклеточного рака кожи была выполнена 4 больным. В двух случаях: при лечении рецидивов базальноклеточного рака кожи носа и ушной раковины у больных возникли повторные рецидивы, что потребовало полного хирургического удаления органов – наружного носа и ушной раковины. Одна больная, проживающая в ближнем зарубежье, выбыла из-под наблюдения через 4 года после криогенного лечения, одна пациентка после криогенного лечения рецидива рака кожи щеки наблюдается без признаков заболевания.

Таким образом, по нашим данным, выполнение повторной криодеструкции рецидивов рака кожи, как правило, нецелесообразно в связи с высокой частотой возврата заболевания. Применение криогенного метода в данном случае может рассматриваться только в особых, редких клинических ситуациях, когда форма и расположение опухоли позволяют четко оценить границы поражения и выполнить достаточно широкое, радикальное воздействие. Условия, необходимые для подобного лечения, имеются только в специализированных клиниках, располагающих достаточным опытом криогенного лечения.

Лучевая терапия повторного рецидива базальноклеточного рака кожи носа после криодеструкции была проведена одному больному 73 лет и привела к полной регрессии рецидивного новообразования. В данном случае при первом поступлении пациента в клинику имелся ограниченный рецидив рака на фоне рубца после хирургического лечения, проведенного по месту жительства.

В клинике опухолей головы и шеи данному пациенту была выполнена криодеструкция рецидивной опухоли, однако, через 11 мес. диагностирован рецидив. В связи с нечеткостью клинических границ опухоли, несмотря на относительно небольшие ее размеры (около 1 см), больному была назначена лучевая терапия. После лучевого лечения наступила полная регрессия опухоли, данный больной наблюдался в течение 4 лет без признаков рецидива, впоследствии умер от сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

При анализе результатов криогенного метода лечения больных с рецидивами рака кожи головы учитывались локализация, морфологическое строение, размеры опухоли, эстетические, функциональные и отдаленные результаты.

Следует отметить, что поскольку после криодеструкции рецидивов плоскоклеточного рака кожи головы в обоих случаях возникли повторные рецидивы заболевания, то, считая не показанным выполнение криодеструкции рецидивов плоскоклеточного рака кожи, при анализе результатов лечения в зависимости от размеров рецидивной опухоли в исследование были включены только рецидивы базальноклеточного рака.

При оценке результатов криодеструкции рецидивов рака кожи головы в зависимости от размеров рецидивной опухоли получены следующие данные. При поступлении в клинику у 35 (79,5%) больных максимальный размер рецидивной опухоли был менее 3 см, а у 3 больных – менее одного сантиметра. Результаты криодеструкции рецидивов базальноклеточного рака кожи в зависимости от размеров опухоли представлены в таблице 4.3.

Как видно из данной таблица, результаты криодеструкции рецидивов базальноклеточного рака кожи головы зависели от размеров рецидивной опухоли.

При размере опухоли более 3 см, что наблюдалось у 7 пациентов, частота возникновения повторных рецидивов заболевания составила 85,7%. Подобная частота повторного рецидивирования рака кожи является высокой, в связи с чем мы считаем не показанным выполнение криодеструкции рецидивов рака кожи головы при размерах новообразования более 3 см.

Вместе с тем, при размерах рецидивной опухоли менее 1 см ни в одном из наблюдений не возникло повторных рецидивов заболевания, что говорит о криохирургическом методе, как о методе выбора в данной группе пациентов.

Таблица 4.3 – Результаты криодеструкции рецидивов базальноклеточного рака кожи головы в зависимости от размеров опухоли

Результаты лечения	Размеры рецидивной опухоли			
	до 1 см	1-3 см	Более 3 см	Итого
Всего больных	3	32	7	42
Возник рецидив	0	8 (25%)	6 (85,7%)	14 (33,3%)

При размерах рецидивной опухоли от 1 до 3 см общая частота возникновения повторных рецидивов составила 25%. Анализируя данный показатель, следует отметить следующее. Применение криогенного метода лечения в данной группе больных позволило достичь стойкого излечения с хорошими и отличными эстетическими и функциональными результатами у 75% больных, избавив пациентов от сложных травматичных операций под наркозом. В то же время, 25% больных, у которых возникли рецидивы опухолей, были впоследствии излечены хирургическим методом, летальности от рака кожи не было.

Таким образом, все пациенты с рецидивами рака кожи в группе криогенного лечения были излечены от опухоли, причем в большинстве наблюдений только криогенным методом, без хирургических вмешательств. Полноценная регенерация тканей после криогенного воздействия позволила обеспечить хорошие эстетические и функциональные результаты. Лечение без осложнений

переносилось пациентами пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями и не требовало проведения общей анестезии.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что метод криодеструкции рецидивов базальноклеточного рака кожи может быть применен при поверхностном росте опухоли в пределах кожи, новообразованиях с четкими границами при размерах опухоли менее 3 см. Применение данного вида лечения требует наличия адекватной криогенной медицинской техники, позволяющей воспроизводить необходимые характеристики криогенного воздействия и прогнозировать зону криогенного некроза. Также необходима соответствующая подготовка и определенный опыт хирурга в области криогенных медицинских технологий, правильное определение показаний к применению криогенного метода лечения.

Результаты криодеструкции рецидивов базальноклеточного рака кожи в зависимости от локализации опухоли представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Результаты криодеструкции рецидивов базальноклеточного рака кожи в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	Число больных	Возник рецидив
Кожа щеки	8	2
Ушная раковина	5	1
Теменная область	3	2
Кожа носа	13	6
Височная область	6	2
Лобная область	3	-
Затылочная область	1	-
Подбородочная обл.	1	1
Верхняя губа	2	-
Всего	42 (100%)	14 (33,3%)

Из 13 больных с рецидивами базальноклеточного рака кожи носа повторно рецидив возник у 6 (46,1%). Следует отметить, что применение криогенного

метода лечения было обусловлено стремлением избежать калечащих операций. У 8 больных в данной группе метод криодеструкции позволил достичь стойкого излечения с максимальным сохранением форм и функций тканей носа благодаря особой регенерации тканей после криогенного воздействия. При возникновении рецидивов больным были выполнены операции в объеме резекции пораженных отделов наружного носа с одномоментной реконструкцией дефекта.

Таким образом, из 42 пациентов с рецидивами базальноклеточного рака кожи носа у 28 (66,7%) удалось достичь полного и стойкого излечения путем криодеструкции опухоли с хорошими эстетическими и функциональными результатами. При возникновении рецидивов опухоли у 14 (33,3%) больных новообразования были удалены путем хирургического удаления опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта. Летальности от рака кожи в данной группе больных не было.

Применение криогенного метода лечения по показаниям и с соблюдением разработанных необходимых требований позволило достичь стойкого излечения без хирургических вмешательств у большинства пациентов с рецидивами базальноклеточного рака кожи головы. Следует отметить, что новообразования во всех случаях опухоли поражали эстетически и функционально важные зоны. После криогенного лечения при наступлении стойкой регрессии опухоли во всех случаях удалось сохранить индивидуальный анатомический рельеф лица с образованием эстетически приемлемых, малозаметных рубцов. Лечение было проведено без использования общей анестезии, ни в одном случае не было отмечено осложнений со стороны общего состояния даже у пожилых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Клинический пример.

Больная Ц. 76 лет обратилась в отделение опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу рецидива базальноклеточного рака кожи носа справа (рисунок 4.1) .



Рисунок 4.1 – Больная Ц. 76 лет. Рецидив базальноклеточного рака кожи носа справа.



Рисунок 4.2 – Больная Ц. Через 6 месяцев после криодеструкции. Полная регрессия рецидивной опухоли.

При осмотре: опухоль имеет четкие границы, расположена вблизи внутреннего угла глаза справа. Рост опухоли в пределах кожных покровов без глубокой инфильтрации подлежащих тканей. При морфологическом исследовании – базальноклеточный рак кожи. Выполнена криодеструкция опухоли под местной анестезией 1% раствором лидокаина 3,0 мл. После лечения отмечена полная регрессия опухоли с образованием малозаметного рубца, сохранением форм тканей лица. Пациентка наблюдается более 3-х лет без рецидива заболевания (рисунок 4.2).

Клинический пример.

Больная А. обратилась в отделение опухолей головы и шеи в связи с рецидивом базальноклеточного рака кожи щеки справа. При осмотре: опухоль имеет четкие границы, расположена в пределах кожных покровов. При морфологическом исследовании обнаружен базальноклеточный рак кожи (рисунок 4.3). Больной выполнена криодеструкция рецидивной опухоли (рисунки 4.4; 4,5), отмечена полная регрессия новообразования. Пациентка наблюдается более 15 лет без рецидива заболевания (рисунок 4.6).



Рисунок 4.3 – Больная А. Рецидив базальноклеточного рака кожи правой щеки.



Рисунок 4.4 – Та же больная А. Выполняется криодеструкция рецидива рака кожи способом криоаппликации с одного поля криогенного воздействия с помощью криогенного аппарата КРИО-05.



Рисунок 4.5 – Та же больная А. Четко видны границы зоны замораживания после глубокого локального охлаждения рецидива рака кожи. Зона замораживания распространяется за пределы новообразования, захватывая окружающие здоровые ткани.

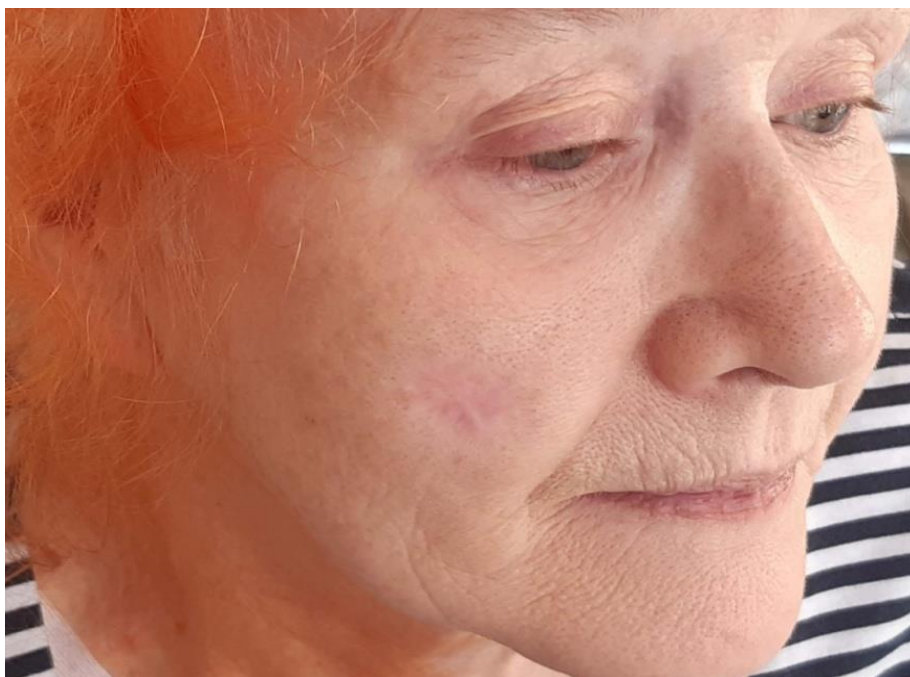


Рисунок 4.6 – Та же больная А. через 15 лет после криодеструкции рецидива рака кожи правой щеки без признаков рецидива заболевания. Отмечены хорошие эстетический и функциональный результаты.

Таким образом, криодеструкция опухоли явилась эффективным методом лечения больных с рецидивами базальноклеточного рака кожи головы и шеи при условии применения метода по показаниям. При инфильтративном характере роста опухоли, нечетких границах, повторных рецидивах после криодеструкции, а также при размерах рецидивной опухоли более 3 см метод криодеструкции не показан и адекватным видом лечения является хирургическое удаление рецидивной опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта.

4.2. Результаты крио-лучевого метода лечения больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы.

Крио-лучевое лечение было проведено 26 больным с местно-распространенными формами рецидивов БКР (22 случая) и ПКР (4 случая). Во всех наблюдениях новообразования поражали функционально и эстетически важные органы лица и головы, подлежащие структуры: нос, периорбитальную область, ушную раковину, губы и имели инфильтративный характер роста.

Выполнение оперативных вмешательств в данных клинических случаях потребовало бы полного удаления или резекции жизненно важных органов, было связано с высоким риском рецидива заболевания.

Лучевая терапия в анамнезе, явилась противопоказанием к проведению крио-лучевого лечения рецидивов рака кожи. Как показывают наши наблюдения, у пациентов, которым ранее проводилось повторное облучение рецидивов рака кожи по месту жительства, проведенное лечение не приводило к стойкому излечению, напротив, усиливалась агрессивность новообразования, в связи с этим мы считаем противопоказанным повторное облучение при рецидивах рака кожи. Также при деструкции опухолью костной ткани, при инфильтрации тканей глазницы радикальное крио-лучевое лечение не применяли. Это обусловлено сложностью воспроизведения необходимых параметров крио-лучевого воздействия в данных клинических ситуациях.

Распределение пациентов по локализации опухоли представлено в таблице 4.3. В 94% случаев опухоль поражала «Н-зону» лица, которая является наиболее важной в эстетическом и функциональном отношении. Для адекватной реабилитации пациентов и сохранения качества жизни после лечения, важно максимально возможное сохранение тканей при удалении новообразований в данной области. Следует отметить, что именно данная анатомическая область характеризуется наиболее высоким риском развития рецидива.

Таблица 4.3 – Локализация рецидивов рака кожи головы в группе крио-лучевого лечения

Локализация опухоли	Количество пациентов	
	Абс.	%
Кожа носа	15	57,7
Височная область	2	7,7
Кожа лобной области	3	11,5
Щека	3	11,5

Продолжение таблицы 4.3.

Ушная раковина	2	7,7
Теменная область	1	3,9
Итого	26	100

Лечение больных с местно-распространенными рецидивами рака кожи рекомендуется проводить хирургическим методом. Хирургическое удаление рецидивных форм рака кожи включает широкое иссечение опухоли в едином блоке с рубцами после предыдущего лечения в пределах здоровой ткани. После иссечения местно-распространенных рецидивов рака кожи головы образуются обширные дефекты тканей, включая эстетически и функционально важные образования, нарушается индивидуальный рельеф и функции органов лица. Частота возникновения повторных рецидивов и прогноз заболевания после хирургического лечения выше, чем при лечении первичных форм рака кожи.

Пациенты, которые уже ранее подвергались тяжелым и травмирующим вмешательствам на лице и вынужденные повторно обращаться за медицинской помощью, нередко утрачивают веру в успешность лечения и опасаются возникновения еще более выраженных дефектов лица, которые могут способствовать нарушениям их социальных и профессиональных контактов, создать проблемы в личной жизни. В то же время функциональные, эстетические и отдаленные результаты хирургического лечения больных с местно-распространенными рецидивами рака кожи головы не всегда удовлетворительны.

С целью улучшения результатов лечения больных с местно-распространенными рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи по показаниям нами был применен крио-лучевой способ лечения. Данный метод применен у 26 пациентов с распространенными рецидивами базальноклеточного (22) и плоскоклеточного (4) рака кожи головы и лица. Пол и возраст больных представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Пол и возраст больных, которым проводилось крио-лучевое лечение по поводу рецидивов рака кожи головы.

Пол	Возраст			Всего
	до 60 лет	60-80 лет	более 80	
Мужчины	5	6	1	12
Женщины	5	5	4	14
Итого	10 (38,5%)	11 (42,3%)	5 (19,2%)	26 (100%)

При поступлении на лечение в нашу клинику многие пациенты находились в трудоспособном возрасте до 60 лет. Эстетические и функциональные результаты лечения имели для них особое значение в плане сохранения трудоспособности и качества жизни. 12 (46,1%) больных были в возрасте старше 70 лет, а 5 (19,2%) – старше 80 лет и имели серьезные сопутствующие заболевания, когда риск выполнения операций под общим обезболиванием был высоким.

В качестве первого вида лечения, после которого возник рецидив опухоли, у 7 больных было использовано хирургическое удаление, у 12 больных криодеструкция, также у 5 больных применялась фотодинамическая терапия и в 2 случаях – электрокоагуляция опухоли.

Проведенные ранее курсы лучевого лечения явились противопоказанием к проведению крио-лучевого метода. При лечении рецидивов рака кожи, которые возникают после лучевой терапии, адекватным видом лечения мы считаем хирургическое удаление опухоли.

Таблица 4.5 – Размеры рецидивов рака кожи головы, подвергнутых крио-лучевому лечению.

Максимальные размеры рецидивной опухоли (мм)	Число больных
20 – 30 мм	6 (23%)
30 – 40 мм	14 (53,8%)
40 – 50 мм	4 (15,4%)
Более 50 мм	2 (7,7%)
Всего	26 (100%)

В таблице 4.5 представлены размеры рецидивных форм рака кожи головы в группе больных, которым проводилось крио-лучевое лечение. У 20 (76,9%) пациентов из 26 размеры рецидивной опухоли превышали 3 см. При этом у 20 пациентов новообразование поражало среднюю, так называемую «Н-зону» лица. Кроме того, следовало учитывать и то обстоятельство, что кроме рецидивной опухоли у этих больных имелись потенциально опасные в плане развития рецидива рака кожи рубцы после ранее проведенного лечения. Все это свидетельствует о высокой сложности выбора вида лечения в данной группе больных.

В области кожи щеки опухоль локализовалась у 3 больных. По гистологическому строению во всех случаях опухоль была представлена плоскоклеточным раком кожи с ороговением. У всех пациентов местно-распространенные рецидивы плоскоклеточного рака кожи щеки имели глубокий инфильтративный рост, нечеткие границы, тесно прилежали или вовлекали в опухолевый процесс такие структуры, как губы, угол рта, ткани носа, что потребовало бы резекции данных органов в случае операции. Двое больных категорически отказались от операции и у одной пациентки, страдавшей тяжелыми сопутствующими заболеваниями, был отмечен высокий риск проведения операции под наркозом. В связи с большой распространенностью рецидивной опухоли метод криодеструкции был не показан.

Клинический пример.

Больной М. 29 лет [59]. Обратился в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина по поводу местно-распространенного рецидива плоскоклеточного рака кожи левой щеки после хирургического лечения по месту жительства. Опухоль имеет инфильтративную форму роста, распространяется до слизистой оболочки щеки, поражает носогубную складку, кожу верхней губы, опухолевая инфильтрация достигает угла рта. Лимфатические узлы шеи не поражены (рисунок 4.7).

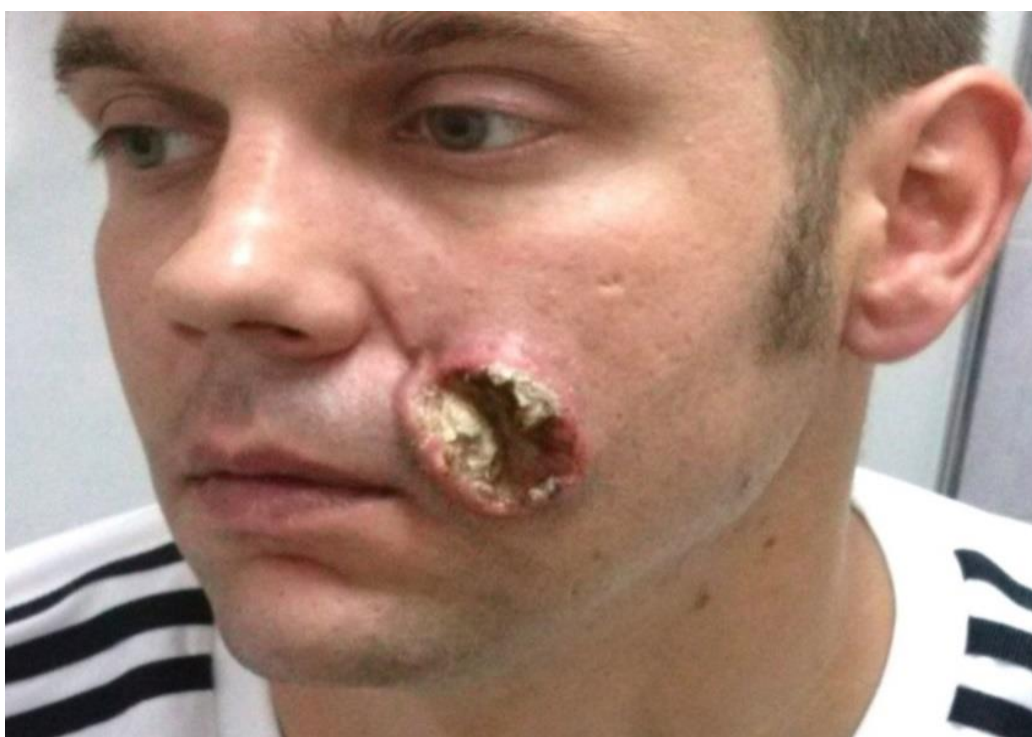


Рисунок 4.7 – Больной М. 29 лет. Местно-распространенный рецидив плоскоклеточного рака кожи левой щеки [59].

Пациенту было проведено крио-лучевое лечение с РОД 2 Гр до СОД 66 Гр. После окончания лечения отмечена полная регрессия рецидива рака кожи левой щеки с образованием мягкого, эстетически приемлемого рубца с сохранением индивидуального рельефа лица, форм и функции губ и угла рта (рисунок 4.8).



Рисунок 4.8 – Тот же больной М. после крио-лучевого лечения. Полная регрессия опухоли [59].

В результате применения крио-лучевого метода у всех больных была достигнута полная регрессия рецидивной опухоли.

Крио-лучевое лечение при местно-распространенных рецидивах рака кожи височной области было проведено 2 пациентам. В обоих случаях рецидивы возникли после хирургического лечения, проведенного по месту жительства. По морфологической структуре у обоих больных новообразования имели строение базальноклеточного рака. Применение крио-лучевого лечения было обусловлено стремлением сохранить анатомический рельеф лица и функции органа зрения так как в обоих случаях опухоли имели размеры более 4 см и тесно прилежали к периорбитальной области.

После крио-лучевого лечения больных с распространенными рецидивами базальноклеточного рака кожи височной области в обоих случаях была отмечена полная регрессия опухоли с хорошими эстетическими, функциональными и отдаленными результатами. В одном наблюдении у пациента в возрасте 54 лет после крио-лучевого лечения на месте рецидивной опухоли оставалось

изъязвление, подозрительное на наличие остаточной опухоли. Данное изъязвление было хирургически удалено. При гистологическом исследовании данных за опухоль не получено, отмечена полная регрессия новообразования. В дальнейшем данный пациент наблюдался более 5 лет без признаков рецидива рака кожи височной области.

Крио-лучевой метод был применен при лечении рецидивов рака кожи ушной раковины у двух пациентов. В обоих случаях это были мужчины в возрасте более 70 лет. В одном случае рецидив базальноклеточного рака кожи ушной раковины возник после ранее проведенной фотодинамической терапии, у другого больного – после хирургического лечения, проведенного по месту жительства. Следует отметить, что у одного из пациентов в возрасте 77 лет имелась хроническая почечная недостаточность, нефросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, в связи с чем риск хирургического лечения был крайне высок.

После крио-лучевого лечения у обоих больных была отмечена полная регрессия рецидивной опухоли с сохранением целостности ушной раковины и функций органа слуха. При этом лечение пациенты перенесли удовлетворительно, без каких-либо осложнений со стороны общего состояния. При последующем наблюдении у одного больного возник ограниченный рецидив, который был излечен методом криодеструкции.

Рецидивы рака кожи носа наблюдались у 15 пациентов в группе крио-лучевого лечения. Как известно, область наружного носа имеет особое эстетическое и функциональное значение. Сохранение сложного и индивидуального рельефа наружного носа является одной из основных задач при лечении пациентов со злокачественными опухолями кожи данной локализации, важность оптимального решения которой в плане последующего качества жизни трудно переоценить. При лечении пациентов с рецидивами рака кожи носа данная задача еще более усложняется инфильтративным характером, распространенностью новообразований и нечеткостью границ после ранее проведенного лечения.

Точное восстановление индивидуальной формы наружного носа после обширных резекций требует особого мастерства пластического хирурга и во многих случаях бывает невозможно даже при выполнении сложных пластических реконструктивных операций. Также следует учитывать, что отдаленные результаты хирургического удаления рецидивов рака кожи средней зоны лица и прогноз заболевания не всегда удовлетворительны в связи с высокой частотой возникновения повторных рецидивов.

Одним из способов сохранения форм и функций наружного носа является применение органосберегающих нехирургических методов лечения. Однако при лечении больных с рецидивами рака кожи все известные методы лечения уступают хирургическому в плане достижения стойкого излечения. С целью улучшения эстетических и функциональных результатов с учетом полученных клинических данных по эффективности крио-лучевого метода лечения мы применили данный вид лечения у 15 пациентов с рецидивами рака кожи носа с учетом индивидуальных особенностей и согласия больных на проведение данной вида лечения.

Крио-лучевое лечение было проведено у 15 больных с местно-распространенными рецидивами рака кожи носа. Среди больных было 10 женщин и 5 мужчин в возрасте от 41 до 84 лет. В одном случае при гистологическом исследовании опухоли был выявлен плоскоклеточный рак с ороговением, у остальных больных были рецидивы базальноклеточного рака кожи носа. При оценке отдаленных результатов лечения больных получены следующие данные.

При последующем наблюдении у 14 (93,3%) была отмечена полная регрессия рецидивной опухоли при эффективном сохранении формы и функций тканей носа. Частичная регрессия опухоли была в одном наблюдении при базально-плоскоклеточном строении рецидивной опухоли. Остаточная опухоль была успешно удалена хирургическим методом в плане комбинированно лечения и впоследствии пациента наблюдалась без признаков рецидива заболевания. Приводим данную историю болезни.

Клинический пример.

Больная Т. 50 лет поступила в отделение опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина 24.01.2002 г. В течение 10 лет отмечает наличие и постепенный рост опухоли на коже носа. Длительное время не обращалась за медицинской помощью. В мае 2000 года в хирургическом отделении по месту жительства было выполнено удаление опухоли кожи носа с пластикой дефекта местными тканями, гистологические препараты не представлены. Через год вновь отметила появление опухоли на прежнем месте и обратилась в Российский онкологический научный центр. При обследовании установлен и диагноз рецидива рака кожи носа и больная госпитализирована для лечения.

При поступлении в клинику на коже носа справа на фоне рубца после хирургического вмешательства имеется опухоль размером до 2,5 см, в центре которой имеется язва до 1 см в диаметре (рисунок 4.9). Отмечается глубокая инфильтрация опухолью тканей носа и мягких тканей прилежащих отделов правой щеки. Лимфатические узлы шеи не увеличены. При цитологическом исследовании опухоли 02/01328 обнаружены клетки базальноклеточного рака кожи. Больной на первом этапе проведено крио-лучевое лечение РОД 2,5 Гр, СОД 45 Гр. с предварительным локальным охлаждением опухоли перед каждым сеансом облучения по разработанной методике. Отмечена выраженная регрессия опухоли в процессе лечения. Первый этап лечения закончен 04.03.2002 г.

Повторно больная поступила в отделение 27.03.2002 г. в плановом порядке для продолжения лечения. При осмотре обнаружена выраженная регрессия имевшегося опухолевого инфильтрата кожи носа, однако сохраняется остаточная опухоль с изъязвлением размерами до 1 см (рисунок 4.10). 11.04.2002 в плане комбинированного лечения больной была выполнена операция: иссечение остаточной опухоли кожи носа в пределах здоровых тканей, пластическая реконструкция дефекта носогубным кожно-жировым лоскутом на питающей ножке. Гистологическое заключение 02/6440: опухоль имеет строение метатипического (базальноплоскоклеточного) типа базальноклеточного рака кожи. Послеоперационное течение гладкое, отмечено полное приживление перемещенного лоскута, заживление раны первичным натяжением.

Функциональный и эстетический результаты лечения удовлетворительны. Впоследствии больная наблюдалась более 10 лет без рецидива заболевания.



Рисунок 4.9 – Больная Т. 50 лет, местно-распространенный рецидив базально-плоскоклеточного рака кожи носа после хирургического удаления опухоли по месту жительства.



Рисунок 4.10 – Та же больная Т. после крио-лучевого лечения в дозе 45 Гр. Отмечается частичная регрессия рецидивной опухоли. Выполнено хирургическое удаление остаточной опухоли.

Рецидив рака кожи носа после крио-лучевого лечения при последующем длительном наблюдении был выявлен у одного пациента. Рецидив заболевания в данном наблюдении имел ограниченный характер и распространялся в пределах кожи. Была выполнена криодеструкция рецидивной опухоли и впоследствии пациент наблюдался 5 лет без возникновения повторных рецидивов опухоли.

Таким образом, применение крио-лучевого метода лечения пациентов с рецидивами рака кожи носа позволило достичь стойкого излечения у всех 15 пациентов с оптимальным сохранением тканей носа. При частичной регрессии новообразования у одной больной с рецидивом метатипической формы базальноклеточного рака было выполнено хирургическое удаление остаточной опухоли в плане комбинированного лечения с последующим наблюдением без

повторных рецидивов заболевания. Рецидив рака кожи возник у одного (6,7%) пациента и был излечен криогенным методом.

Следует отметить, что после лечения все пациенты трудоспособного возраста сохранили хорошее качество последующей жизни благодаря достижению оптимальных эстетических и функциональных результатов. У 14 (93,3%) больных удалось достичь стойкого излечения без применения хирургического метода лечения.

Клинический пример.

Больной М. 46 лет. Обратился в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации в апреле 2002 г. по поводу местно-распространенного рецидива базальноклеточного рака кожи носа слева. В 1994 году больному в онкологическом учреждении по месту жительства проводилось лазерная деструкция рака кожи крыла носа слева. В 1995 году по поводу рецидива опухоли была проведена фотодинамическая терапия. В связи с вновь возникшим рецидивом рака кожи носа больной обратился в Российский онкологический научный центр.

При поступлении рецидивная опухоль с изъязвлением разрушает хрящи носа слева, поражает ткани верхней губы, щеки, распространяется на слизистую оболочку полости носа. Имеется дефект тканей носа слева вследствие разрушения опухолью (рисунок 4.11). Рецидивная опухоль имеет морфологическое строение базальноклеточного рака кожи.

Больному проведено крио-лучевое лечение СОД 70 Гр. Отмечена полная регрессия рецидивной опухоли с максимальным сохранением тканей носа, сохранением форм и функций тканей лица функции верхней губы (рисунок 4.12) .



Рисунок 4.11 – Больной Р. 56 лет. Местно-распространенный рецидив базальноклеточного рака кожи носа слева с разрушением хрящей носа, поражением кожи верхней губы.



Рисунок 4.12 – Тот же больной Р. после крио-лучевого лечения. Отмечена полная регрессия рецидивной опухоли с сохранением тканей и функции верхней губы и максимальным сохранением тканей носа.

Клинический пример.

Больная Б. 41 г. поступила в отделение опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина 08.04.2002 г. по поводу местно-распространенного рецидива рака кожи носа (рисунок 4.13). Больна около 2-х лет, когда впервые заметила появление опухоли на коже носа справа. По месту жительства установлен диагноз базальноклеточного рака кожи и выполнено криогенное воздействие. По поводу возникшего рецидива рака кожи носа в онкологическом диспансере по месту жительства (Казахстан) больной была выполнена криодеструкция рецидивной опухоли. В связи с вновь возникшим рецидивом заболевания обратилась в Российский онкологический научный центр и госпитализирована для лечения.

При поступлении на коже носа справа имеется местно-распространенный рецидив рака кожи в виде «кратерообразной» формы опухоли с уплотненными валикообразными приподнятыми краями и изъязвлением в центре неправильной формы размерами до 4-3 см. Опухоль занимает весь скат носа справа, распространяется к углу глаза, спинку носа, переходит на противоположную сторону. При гистологическом исследовании опухоли – базальноклеточный рак кожи.

Больной проведено крио-лучевое лечение по разработанной методике электронным пучком СОД 60 Гр. При оценке эффекта облучения на дозе 45 Гр была отмечена клинически полная регрессия новообразования. Лечение перенесла без осложнений. Сформировался мягкий функциональный малозаметный рубец (рисунок 4.14). Впоследствии больная наблюдалась 5 лет без признаков рецидива заболевания, достигнуты отличные эстетические и функциональные результаты.



Рисунок 4.13 – Больная Б. 41 г. Местно-распространенный рецидив базальноклеточного рака кожи носа справа с поражением тканей щеки, области внутреннего угла глаза.



Рисунок 4.14 – Та же больная Б. после крио-лучевого лечения. Отмечена полная регрессия опухоли с образованием малозаметного рубца, сохранением тканей лица и функций век правого глаза.

Следует отметить, что все пациенты, в том числе лица преклонного возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями хорошо переносили лечение, без ухудшения со стороны общего состояния. Местных осложнений в процессе крио-лучевого лечения и после его окончания не возникало. Во всех случаях на месте опухоли сформировались мягкие, эластичные и малозаметные рубцы. Это позволило в полной мере сохранить формы и функции местных тканей, что имеет особое значение при лечении злокачественных новообразований в области лица. Возникший в одном случае повторный рецидив опухоли был своевременно выявлен и удален с последующим стойким излечением.

Таким образом, несмотря на наличие распространенных рецидивов рака кожи, располагавшихся в наиболее сложной «Н-зоне» лица у всех 26 больных удалось достичь излечения от злокачественного новообразования, летальности от рака кожи не было. Результаты лечения в зависимости от локализации опухолевого процесса представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Возникновение повторных рецидивов рака кожи после крио-лучевого лечения в зависимости от локализации опухоли

Локализация рецидивов рака кожи	Общее число больных	Возник повторный рецидив
Теменная область	1	-
Височная область	2	-
Кожа носа	15	1
Лобная область	3	-
Кожа щеки	3	-
Ушная раковина	2	1
Всего	26 (100%)	2 (7,7%)

Отдаленные результаты лечения пациентов представлены в таблице 4.7. Длительные сроки последующего наблюдения более 3-х лет после лечения были у большинства (76,9%) больных. За время наблюдения 8 (30,8%) больных, находившихся в пожилом и преклонном возрасте, умерли от сопутствующих заболеваний, не связанных с опухолью кожи и одна пациента выбыла из-под наблюдения через 4 года после лечения.

Следует отметить, что крио-лучевой метод лечения был применен в сложной группе больных, имевших распространенные рецидивы базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы. Во всех случаях в опухолевый процесс была вовлечена средняя, так называемая «Н-зона» лица, которая характеризуется как область с наиболее высоким риском возникновения рецидивов рака кожи.

Таблица 4.7 – Отдаленные результаты крио-лучевого метода лечения больных с рецидивами рака кожи головы (n=26)

Сведения о больных	Время наблюдения			Всего
	до 3-х лет	3-5 лет	более 5 лет	
Под наблюдением без рецидива	4	8	3	15
Возник повторный рецидив	2	-	-	2
Выбыли из-под наблюдения	-	1	-	1
Умерли от сопутств. заболеваний	1	5	3	8
Итого	7	14	6	26

Из 26 больных с рецидивами рака кожи лица, подвергнутых крио-лучевому лечению, в 22 случаях новообразование имело строение базальноклеточного рака кожи, в том числе у одной больной был базальноплоскоклеточный тип опухоли, и у 4 больных были рецидивы плоскоклеточного рака кожи.

Применение крио-лучевого метода лечения позволило у 23 (88,5%) больных достичь полного и стойкого излечения с отличными эстетическими и функциональными результатами, которые полностью устраивали пациентов, обеспечив сохранение хорошего качества жизни после лечения. В случае частичной регрессии опухоли у одной больной было выполнено хирургическое удаление новообразования в плане комбинированного лечения и в дальнейшем пациентка наблюдалась без признаков рецидива заболевания.

Регулярное наблюдение пациентов в течение длительного времени после окончания лечения позволило своевременно выявить и провести эффективное лечение при возникновении рецидивов рака кожи у 2 больных. В обоих случаях было достигнуто излечение от рака кожи.

Таким образом, клиническое использование крио-лучевого метода лечения пациентов с местно-распространенными рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи позволило достичь полной регрессии новообразований с сохранением тканей лица, хорошими функциональными, эстетическими и отдаленными результатами, оптимальной реабилитацией пациентов после проведенного лечения. Полученные данные показывают, что применение крио-лучевого метода в соответствии с разработанными показаниями позволило создать новые возможности и улучшить результаты лечения больных с местно-распространенными формами рецидивов рака кожи головы.

ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ РАКА КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

5.1. Возникновение повторных рецидивов базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи

Результаты лечения больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи были изучены в зависимости от морфологического строения опухоли, локализации, вида ранее проведенного лечения и распространенности рецидивной опухоли. С целью определения факторов прогноза заболевания полученные результаты были подвергнуты статистической обработке.

Сроки возникновения повторных рецидивов рака кожи колебались от 6 до 34 месяцев, составив в среднем 14,5 месяцев. В таблице 5.1. представлено число повторных рецидивов рака кожи в зависимости от морфологического строения опухоли. Не отмечено достоверных различий частоты повторно возникавших рецидивов рака кожи головы и шеи после удаления рецидивов базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, которая составила 22,8% и 25% соответственно. При этом выявлены прогностически неблагоприятные типы базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, которыми явились метатипический рак кожи и низкодифференцированный плоскоклеточный рак.

При метатипическом раке кожи рецидивы возникли у 7 из 11 больных (63,6%), в то время как при всех других типах данный показатель составил 19,6% ($p=0,05$). Также высокая частота рецидивов наблюдалась после удаления низкодифференцированного плоскоклеточного рака кожи – у 3 из 5 больных (60%), тогда как после удаления других форм плоскоклеточного рака кожи данный показатель составил 17,4% ($p>0,05$).

Таким образом, при общей равной частоте повторных рецидивов заболевания после удаления рецидивов базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи выделены особые, более агрессивные морфологические типы опухолей, при которых повторные рецидивы возникли более чем у половины пациентов:

метатипический тип базальноклеточного рака и низкодифференцированный плоскоклеточный рак кожи.

Таблица 5.1 – Частота повторных рецидивов рака кожи в зависимости от морфологического строения опухоли

Число повторных рецидивов	Базальноклеточный рак (n=149)		Плоскоклеточный рак (n=28)		Итого
	Метатипический	Другие формы	Низкодифференцированный	Высокодифференцированный	
Всего больных	11	138	5	23	177
Возник рецидив	7 (63,6%)	27 (19,6%)	3 (60%)	4 (17,4%)	41
Общее число рецидивов	34 (22,8%)		7 (25%)		23,2%

Результаты лечения зависели от распространенности рецидивной опухоли. Так, после хирургического удаления рецидивов рака кожи, распространявшихся в пределах кожных покровов, повторные рецидивы опухоли возникли у 1 из 32 больных, что составило 3,1%. При распространении опухоли на глубжележащие ткани – мышцы, хрящи, кости черепа, число рецидивов составило 29,3% (22 из 75), различие статистически достоверно ($p=0,05$). При этом наибольшее число повторных рецидивов (43,5%) отмечено при поражении опухолью костей черепа.

На частоту повторно возникавших рецидивов рака кожи также влияла кратность проведенного лечения. Так, из 125 пациентов, которым до поступления в клинику был проведен один вид лечения, после чего возник рецидив опухоли, повторные рецидивы наблюдались у 24 (19,2%). В то же время в группе больных, которым до поступления в Онкологический научный центр лечение проводилось 2 и более раз повторные рецидивы возникли у 17 (32,7%) из 52 больных, различие статистически достоверно ($p=0,05$). Полученные данные показывают, что

неадекватное лечение больных с рецидивами рака кожи, приводящее к повторным рецидивам заболевания, ухудшает прогноз.

При анализе частоты возникновения повторных рецидивов рака кожи учитывалась также локализация опухоли. Число повторных рецидивов в зависимости от локализации опухолевого процесса представлен в таблице 5.1. Не было отмечено возникновения рецидивов заболевания ни у одного из двух больных после иссечения рецидивов базальноклеточного рака кожи шеи. При локализации опухоли в средней зоне лица рецидивы возникли у 18,5% больных.

Таблица 5.2 – Число повторно возникших рецидивов рака кожи головы и шеи в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	Всего больных	Возник рецидив	%
Кожа свода черепа	51	18	35,3
Средняя зона лица	124	23	18,5
Кожа шеи	2	нет	0
Всего больных	177	41	23,2

После удаления рецидивов рака кожи свода черепа частота возникновения повторных рецидивов опухоли составила 35,3%. Несмотря на то, что область свода черепа имеет относительно ровную поверхность и имеет меньшее эстетическое значение в сравнение с областью лица, число рецидивов заболевания при данной локализации рака кожи не только не было ниже, но, напротив, в нашем материале превышало данный показатель по сравнению с рецидивами рака кожи лица.

Для определения возможных причин обнаруженных различий, мы провели сравнение групп больных по другим критериям, в частности, по распространенности и по морфологическому строению опухолей.

При сравнении морфологического строения новообразований обнаружено, что при локализации опухоли в области свода черепа морфологически неблагоприятные формы заболевания – метатипический рак кожи и низкодифференцированный рак кожи, наблюдались у 10 из 51 больного (19,6%), тогда как в средней зоне лица – в 7 из 124 наблюдений, что составило 5,6%.

Распространенные рецидивы рака кожи, при удалении которых потребовалось применение свободных лоскутов на микрососудистых анастомозах, у всех 4 больных локализовались в области свода черепа, при дальнейшем наблюдении во всех 4 случаях возникли рецидивы заболевания. Таким образом, большая частота возникновения рецидивов рака кожи в области свода черепа в большей степени была обусловлена такими факторами, как распространенность рецидивной опухоли при близости расположения органов зрения и слуха, а также связана с морфологическими характеристиками новообразований.

С целью сравнения эффективности различных видов лечения больных с рецидивами рака кожи нами были выделены сравнимые группы из числа больных, получавших каждый из видов лечения.

Проведено сравнение результатов криохирургического и хирургического методов удаления рецидивов рака кожи. При формировании группы сравнения криохирургического метода из 44 больных, которым выполнялась криодеструкция рецидивов рака, были исключены двое больных с плоскоклеточным раком, больная с метатипическим раком. Также были исключены пациенты, у которых размеры опухоли превышали 3 см. У всех этих больных возникли повторные рецидивы заболевания (см. главу 4), в связи с чем, мы считаем, что в данных клинических ситуациях криодеструкция опухоли не показана. Таким образом, группу сравнения криохирургического метода составили 36 пациентов.

Аналогичная группа была сформирована из 42 пациентов, которым выполнялось хирургическое удаление опухоли при расположении новообразования только в пределах кожи. Из группы сравнения хирургического

метода лечения также были исключены больные с низкодифференцированным плоскоклеточным раком. При анализе результатов лечения получены следующие данные.

После криодеструкции рецидивов рака кожи в группе сравнения повторные рецидивы заболевания возникли у 10 из 36 пациентов (27,8%). Рецидивная опухоль во всех случаях была удалена хирургическим методом и не явилась причиной смерти больных. После хирургического удаления опухоли повторный рецидив возник только у одного пациента из 42, что составило 2,4%, который также был успешно удален хирургическим методом. Метастаз в регионарных лимфатических узлах шеи возник у одного больного и был удален путем выполнения фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи.

Несмотря большую, по сравнению с хирургическим методом, частоту рецидивов рака кожи после криодеструкции (27,8% против 2,4%) необходимо отметить, что в группе криохирургического лечения в итоге от рака кожи были излечены все больные путем выполнения хирургического удаления рецидивов в случае их возникновения. При этом у 26 из 36 пациентов удалось избежать выполнения операций и достичь излечения с отличными эстетическими и функциональными результатами. Также необходимо отметить, что при размерах рецидивной опухоли менее 1 см. при дальнейшем наблюдении, повторных рецидивов заболевания после криодеструкции не возникало, поэтому, если в группу сравнения были бы включены только больные с ограниченными рецидивами рака кожи размером менее 1 см, то частота возникновения повторных рецидивов опухоли была бы сопоставимой с хирургическим методом.

Во всех случаях при криохирургическом лечении отсутствовала необходимость в проведении общего обезболивания. Криогенный метод хорошо переносился пациентами, в том числе лицами преклонного возраста с наличием выраженных сопутствующих заболеваний. После криогенного лечения полностью восстанавливалась форма и функции местных тканей, что имеет особое значение при локализации опухоли в области лица.

Также нами было проведено сравнение отдаленных результатов хирургического и крио-лучевого методов лечения. Необходимо отметить, что речь идет о селективно отобранной группе пациентов, которым ранее не проводилось лучевое лечение и у которых отсутствовало поражение костной ткани, больших слюнных желез, тканей глазницы и структур основания черепа. Во всех перечисленных ситуациях у хирургического метода удаления опухоли не было альтернативы.

Для формирования группы сравнения из числа больных, получавших крио-лучевое лечение, были исключены 7 пациентов, у которых рецидивная опухоль поражала хрящи носа или ушной раковины, а также больная с метатипическим типом базальноклеточного рака. Таким образом, группу сравнения составили 18 пациентов с местно-распространенными рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, у которых опухоль имела инфильтративный рост и распространялась за пределы кожи, но не поражала хрящевую или костную ткани.

Аналогичная группа, которую составили 10 пациентов, была выделена из числа больных, которым выполнялось хирургическое удаление опухоли. При этом в данную группу не включались больные, которым ранее проводилась лучевая терапия, а также пациенты с метатипическим типом базальноклеточного рака и низкодифференцированным плоскоклеточным раком. Данных форм опухолей также не было в группе больных, получавших крио-лучевое лечение.

При сравнении результатов лечения в двух группах пациентов получены следующие результаты. После хирургического удаления рецидивов рака кожи повторные рецидивы возникли у 3 (30%) из 10 больных. При крио-лучевом лечении рецидивы возникли у 2 (11,1%) из 18 больных, различие статистически достоверно ($p=0,05$).

Летальных исходов вследствие прогрессирования опухоли не наблюдалось ни после хирургического удаления опухоли, но после крио-лучевого лечения, однако, у одной больной после хирургического лечения при возникновении повторного рецидива потребовалось выполнение калечащей операции – экзентерации орбиты.

Таким образом, клиническое применение крио-лучевого способа лечения позволило уменьшить число повторных рецидивов рака кожи головы в группе пациентов, ранее не получавших лучевое лечение. При этом отмечено достижение отличных эстетически и функциональных результатов.

5.2. Регионарные метастазы рецидивов рака кожи головы

Из 177 больных с рецидивами рака кожи головы и шеи метастазы в регионарных лимфатических узлах возникли в 15 (8,5%) случаях, в том числе у 7 (4,7%) из 149 больных с рецидивами базальноклеточного рака и у 8 из 28 (28,6%) пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака.

Рецидивы базальноклеточного рака кожи во всех случаях имели местно-распространенный характер, разрушали подлежащие фасции и мышцы, при этом у 4 больных были разрушены хрящи – в двух случаях ушной раковины и в двух случаях – носа, у одного больного наблюдалось разрушение костей носа и верхней челюсти.

При гистологическом исследовании рецидивной опухоли и регионарных метастазов у 4 из 7 больных с метастазами базальноклеточного рака опухоль соответствовала метатипическому (базальноплоскоклеточному) типу опухоли. В 6 из 7 случаев рецидивная опухоль располагалась в области лица и ушной раковины, только в одном случае отмечалось поражение кожи теменной области.

По поводу рецидива рака кожи 6 больным были выполнены хирургические вмешательства, одна пациентка проходила крио-лучевое лечение. В связи с тем, что у всех больных опухоли имели местно-распространенный характер, поражая смежные области лица, хирургические вмешательства во всех случаях были сопряжены с резекцией обширных участков тканей лица.

По поводу возникших регионарных метастазов базальноклеточного рака кожи в 5 случаях было выполнено иссечение клетчатки с лимфатическими узлами шеи на стороне поражения и у 2 больных в силу распространенности опухолевого процесса было возможно только проведение паллиативной химиотерапии.

При последующем наблюдении 4 больных умерли от прогрессирования опухоли. Одна пациентка, которой во время лечения было 84 года, умерла от

сопутствующих заболеваний, один пациент жив и один выбыл из-под наблюдения. Во время прохождения лечения в 2003 году данный больной был в возрасте 68 лет, наблюдался в течение 3-х лет без рецидива заболевания и впоследствии на осмотры не являлся, возможно, в связи с сопутствующими заболеваниями.

Регионарные метастазы плоскоклеточного рака кожи наблюдались у 8 больных, что составило 28,6% от всех больных с рецидивами плоскоклеточного рака. Однако частота возникновения регионарных метастазов также зависела от морфологического строения опухоли. У 5 из 8 пациентов метастазы, так же, как и первичная опухоль, имели строение низкодифференцированного плоскоклеточного рака (табл. 5.3).

Таблица 5.3 – Число возникших метастазов рецидивов рака кожи головы в зависимости от гистологического строения опухоли

Гистологи- ческое строение рецидивов рака кожи	Базальноклеточный рак (n=149)		Плоскоклеточный рак (n=28)		Итого
	Метатипи- ческий	Другие формы	Низкодиф- ференци- рованный	Дифферен- цирован- ный	
Всего больных	11	138	5	23	177
Регионар- ные метастазы	4 (36,4%)	3 (2,2%)	5 (100%)	3 (13%)	15 (8,5%)
Всего	7 (4,7%)		8 (28,6%)		

Всего из 177 исследованных больных с рецидивами рака кожи головы и шеи низкодифференцированный плоскоклеточный рак был у 5 (2,8%) больных и во всех случаях у пациентов возникли регионарные метастазы, а у одной больной также отдаленные метастазы в позвоночнике. Таким образом, низкодифференцированный плоскоклеточный рак является прогностически неблагоприятной формой рака кожи, что требует особых подходов к лечению и

выполнения превентивных операций на регионарных лимфатических коллекторах.

В то же время, в группе из 23 больных с высокодифференцированным плоскоклеточным раком кожи головы регионарные метастазы возникли в 3 (13%) случаях. Таким образом, при рецидивах высокодифференцированного плоскоклеточного рака кожи не получено достаточных оснований для выполнения превентивных операций на шее, однако, необходим особый и регулярный контроль зон регионарного метастазирования. При любом подозрении на наличие метастазов в лимфатических узлах шеи показано выполнение фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи.

По поводу метастазов рецидивов плоскоклеточного рака кожи головы у 7 больных были выполнены хирургические вмешательства в объёме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи, при этом двум больным в плане комбинированного лечения проводилась послеоперационная лучевая терапия. У одной больной при возникновении метастазов в силу распространенности опухолевого процесса было возможно только паллиативное химиотерапевтическое лечение.

При последующем наблюдении у 4 из 8 больных отмечалось прогрессирование опухоли, что стало причиной летальных исходов. Двое больных умерли от сопутствующих заболеваний в различные сроки после лечения, один больной выбыл из-под наблюдения, и один пациент жив без признаков рецидива прогрессирования опухоли в течение года после удаления метастазов на шее.

При последующем наблюдении в сроки от 2 до 15 лет после окончания лечения 177 пациентов с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи повторные рецидивы возникли у 41 (23,2%) больных. После лечения по поводу рецидивов базальноклеточного рака кожи повторные рецидивы опухоли возникли у 34 (22,8%) пациентов, регионарные метастазы – 7 (4,7%). При лечении пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака кожи данные показатели составили 25% (7) и 28,6% (8) соответственно.

От сопутствующих заболеваний, не связанных с опухолью, умерли 38 (21,5%) больных. Это были в основном лица пожилого и преклонного возраста. Следует отметить, что при поступлении на лечение 58 (32,8%) из 177 пациентов были в возрасте старше 70 лет. Продолжительность жизни в данной группе больных при последующем длительном наблюдении определялась их общим состоянием и наличием сопутствующих заболеваний.

От прогрессирования рака кожи умерли 11 (6,2%) пациентов. Во всех случаях имели место распространенные рецидивы рака кожи, которые были подвергнуты хирургическому удалению. В связи с большой распространенностью опухолевого процесса в данной группе больных хирургическое удаление опухоли было единственно возможным методом лечения. Среди пациентов, получавших криогенное и крио-лучевое лечение, летальности от прогрессирования опухоли не наблюдалось. Следует отметить, что данные виды больных с рецидивами рака кожи применялись строго по показаниям и, следовательно, речь идет о селективно отобранных группах пациентов.

Выбыли из под наблюдения в различные сроки 24 пациента, проживающие в отдаленных регионах и за рубежом, однако, все они наблюдались более двух лет без признаков рецидива рака кожи. Показатели общей трех и пятилетней выживаемости составили соответственно 91,5% и 82,1%, показатели 3 и 5-летней безрецидивной выживаемости (Kaplan Meier) составили 75,3% и 71,7%. Разработанные тактические подходы к лечению больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи позволили достичь хороших отдаленных результатов лечения и оптимальной реабилитации пациентов.

Выявлены факторы высокого риска возникновения повторных рецидивов и метастазов базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы, к которым относятся распространение опухоли за пределы кожи на глубжележащие ткани: мышцы, хрящи, кости, метатипический тип базальноклеточного рака кожи, низкодифференцированный плоскоклеточный рак кожи. Для лечения данных пациентов рекомендован хирургический метод удаления опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта. При лечении больных с

низкодифференцированными формами плоскоклеточного рака кожи показано выполнение превентивного фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи на стороне поражения в связи с высокой частотой возникновения регионарных метастазов.

Криохирургический метод лечения, примененный по показаниям и использованием научно-обоснованных методик явился высокоэффективным и адекватным методом лечения больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи. При возникновении рецидивов заболевания в данной группе пациентов во всех случаях было своевременно выполнено хирургическое удаление опухоли, летальных исходов от прогрессирования рака кожи не было.

Крио-лучевой метод лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи, примененный по показаниям в соответствии с разработанной методикой позволил достичь отличных эстетических, функциональных и отдаленных результатов, создать новые возможности в лечении данной группы больных. После криогенного и крио-лучевого лечения отмечено полноценное сохранение функций органов лица, индивидуальных форм, достигнуты отличные эстетические и отдаленные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак кожи является самой частой онкологической патологией как в нашей стране, так и во многих других странах мира со светлокотким населением. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости. Результаты лечения больных раком кожи зависят от раннего выявления первичной опухоли. В то же время, как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях было показано, что даже при I стадии заболевания в 1-2% случаев возникают рецидивы рака кожи. При местно-распространенных поражениях этот показатель возрастает до 5-6% и более.

Учитывая большую заболеваемость раком кожи, фактически приведенные проценты рецидивов составляют большое общее число больных с рецидивными формами заболевания, причем более, чем в 80% случаев опухоли поражают кожу лица. При лечении данного контингента больных, наряду с радикальным удалением опухоли требуется максимальное сохранение и восстановление форм и функций органов лица для полноценной трудовой и социальной реабилитации больных, что не всегда возможно при хирургическом удалении новообразований.

Лечение больных с рецидивами рака кожи головы имеет более плохой прогноз по сравнению с первичными новообразованиями, что отражено в современных международных клинических рекомендациях, где рецидивные формы рака кожи отнесены в группу высокого рецидива заболевания. Таким образом, разработка оптимальной тактики лечения больных с рецидивами рака кожи головы и шеи имеет большое народнохозяйственное значение.

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи путем оптимизации тактических подходов к лечению данного контингента больных.

В исследование были включены 177 больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи после различных видов лечения, которые проходили лечение в отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в период 2001-2017 гг. Комплексному анализу подвергнуты непосредственные и

отдаленные результаты лечения пациентов в зависимости от клинической и морфологической формы опухоли, ее распространенности и локализации. При этом проведен анализ лечения больных в клинике опухолей головы и шеи, а также, опираясь на представленные выписки из историй болезни и анамнестические данные представлен анализ предшествовавшего лечения пациентов.

При анализе лечения больных до поступления их в клинику опухолей головы и шеи Онкологического научного центра установлено, что как при лечении первичной опухоли, так и при лечении возникших рецидивов в онкологических учреждениях по месту жительства применялись нехирургические методы, в том числе лучевая терапия, лазерное лечение, фотодинамическая терапия, а также криогенное воздействие и электрокоагуляция опухоли, что не согласуется с международными клиническими рекомендациями по лечению рецидивов рака кожи.

Применение нехирургических методов лечения больных с рецидивами рака кожи, очевидно, обусловлено стремлением избежать выполнения калечащих оперативных вмешательств с резекцией большого объема тканей головы в эстетически и функционально важных зонах. В то же время, как показали клинические наблюдения, данный подход привел к выполнению нерадикальных вмешательств, дальнейшему прогрессированию опухоли и ещё большему усложнению ситуации.

При обращении больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи в клинику опухолей головы и шеи четкие границы опухоли наблюдались у 49 (27,7%) больных, в остальных случаях наблюдался инфильтративный рост опухоли с нечеткими границами. В пределах кожи и подкожно-жировой клетчатки опухоль располагалась у 88 (49,7%) больного, у 89 (50,3%) пациентов опухоль распространялась на различные глубжележащие ткани. Таким образом, рецидивы рака кожи в большинстве (72,3%) случаев имеют нечеткие границы, характеризуются инфильтративным типом роста. При этом

более чем у половины пациентов новообразование распространяется за пределы кожи на глубжележащие ткани и анатомические структуры.

В отделении опухолей головы и шеи Онкологического научного центра больным проводилось хирургическое, криогенное, и крио-лучевое лечение в соответствии с разработанными показаниями. Хирургическое удаление опухоли выполнено у 107 больных, криодеструкция – у 44 пациентов и 26 больным проводилось крио-лучевое лечение.

Хирургическое удаление опухоли выполнялось по принятым онкологическим принципам иссечения в едином блоке с отступом в пределах здоровых тканей. Во всех случаях выполнялась одномоментная реконструкция дефектов, за исключением случаев, когда резекция большого объема тканей лица сочеталась с резекцией верхней челюсти, костей наружного носа, экзентерацией глазницы. В этих случаях замещение дефектов производилось с помощью съемных экзопротезов, имитирующих утраченные формы и цвет лица, в связи с чем удавалось достичь удовлетворительной реабилитации. При послеоперационном исследовании препарата определялась «чистота» краев резекции.

Криодеструкция рецидивов рака кожи головы была выполнена у 44 больных по разработанным в клинике научно-обоснованным методикам радикального криогенного воздействия. Выполнение криодеструкции рецидивов рака кожи было возможно благодаря накопленному в клинике опыту криогенного лечения различных форм рака кожи.

Крио-лучевой метод также был разработан в Онкологическом научном центре и основан на данных экспериментальных исследований. Метод включает проведение радикального лучевого лечения на фоне сенсibilизации клеток опухоли к воздействию ионизирующей радиации путем локального охлаждения тканей непосредственно перед облучением.

При последующем наблюдении пациентов повторные рецидивы рака кожи возникли у 41 (23,2%) больных, регионарные метастазы – 15 (8,5%). Результаты лечения зависели от распространенности рецидивной опухоли. Так, при удалении

ограниченных рецидивов в пределах кожи не выявлено повторных рецидивов заболевания при размерах рецидивной опухоли менее 1 см. Эти данные показывают большое значение своевременной диагностики рецидивов рака кожи, что может быть достигнуто при последующем регулярном и внимательном обследовании пациентов после проведенного лечения, своевременном взятии материала для цитологического исследования.

После хирургического удаления рецидивов рака кожи различных размеров, расположенных в пределах кожи повторные рецидивы заболевания возникли у 3,1% больных. При распространении опухоли на глубжележащие ткани – мышцы, хрящи, кости черепа, число рецидивов составило 29,3%, различие статистически достоверно ($p=0,05$).

Также результаты лечения больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи зависели от кратности проведенного лечения. Повторные рецидивы заболевания возникли у 19,2% пациентов, которым до поступления в клинику опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина был проведен один вид лечения, тогда как в группе пациентов, которым лечение ранее проводилось 2 и более раз данный показатель составил 32,7%, различие статистически достоверно ($p=0,05$). Таким образом, проведение неадекватного лечения больных с рецидивами рака кожи, приводящее к возникновению повторных рецидивов заболевания, ухудшает прогноз.

Результаты лечения больных с рецидивами рака кожи при распространении опухоли на глубжележащие экстрадермальные структуры нельзя считать удовлетворительными, в связи с чем необходим поиск эффективных способов лечения данного контингента больных. В настоящее время при поражении опухолью хрящевой и костной тканей не существует альтернативы широкому иссечению опухоли с послеоперационным гистологическим исследованием препарата, в том числе на предмет «чистоты» краев резекции.

При инфильтративных формах новообразований, не поражающих костную ткань, ткань слюнных желез и структуры основания черепа нами с успехом был применен новый крио-лучевой способ лечения. Проведение данного вида лечения

возможно в том случае, если ранее больным не проводилось по поводу данной опухоли лучевое лечение. Полученные результаты показывают перспективность дальнейшего изучения и применения сочетанного крио-лучевого воздействия при лечении определенного контингента больных с местно-распространенными рецидивами рака кожи головы.

В иных ситуациях, после ранее проведенной лучевой нагрузке на ткани нет альтернативы хирургическому иссечению рецидивной опухоли. В этом плане представляют интерес методики интраоперационного изучения краев резекции, в частности оригинальная методика микрографической хирургии по Mohs и модификации данного метода, внедрение которых в хирургическую практику дает надежды на улучшение результатов лечения данной тяжелой группы больных.

Полученные данные показывают важность правильного определения тактики лечения больных с рецидивами рака кожи. При неадекватном лечении, необоснованном применении нехирургических видов лечения увеличивается вероятность повторного рецидивирования заболевания и ухудшается его прогноз. Следовательно, в учреждениях практического здравоохранения при рецидивах рака кожи головы и шеи следует выполнять хирургическое удаление опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта.

Метод криодеструкции может быть рекомендован для удаления ограниченных рецидивов рака кожи при наличии необходимого технического обеспечения и определенного опыта проведения криогенного лечения. При этом, использования метода при лечении рецидивов рака кожи размером более 3 см. нецелесообразно в связи с высокой частотой возникновения повторных рецидивов заболевания. В иных случаях применение нехирургических видов лечения у данного контингента больных возможно только в условиях онкологических научно-исследовательских центров по отработанным показаниям к каждому методу лечения.

Результаты проведенного исследования показали, что при ряде морфологических типов опухоли значительно ухудшается прогноз заболевания. Регионарные метастазы возникли у всех 5 больных с низкодифференцированным

типом плоскоклеточного рака кожи, также в данной группе чаще возникали локальные рецидивы опухоли. При базальноклеточном раке кожи наибольшая частота возникновения рецидивов и регионарных метастазов отмечена при метатипическом (базальноплоскоклеточном) типе опухоли. Из 7 больных с регионарными метастазами базальноклеточного рака кожи в 4 случаях опухоль имела строение метатипического рака.

Таким образом, клиническое применение разработанных тактических подходов к лечению больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи с применением хирургического, криогенного и крио-лучевого методов позволило достичь оптимальных непосредственных, отдаленных, эстетических и функциональных результатов, что обеспечивало полноценную реабилитацию пациентов после лечения. Анализ клинического материала позволил выделить факторы прогноза и формы новообразований, которые требуют особых подходов к лечению.

ВЫВОДЫ

1. Рецидивы рака кожи головы в 72,3% случаев имели нечеткие границы и характеризовались инфильтративным типом роста. Рецидивы базальноклеточного рака кожи диагностированы у 84,2% больных, плоскоклеточного рака – 15,8%. Распространение рецидивных опухолей за пределы кожи наблюдалось у 50,3% больных, поражение костей черепа – 13%.

2. После удаления рецидивов базальноклеточного рака кожи частота повторных рецидивов составила заболевания 22,8%, регионарных метастазов – 4,7%. После удаления рецидивов плоскоклеточного рака кожи данные показатели составили 25% и 28,6% соответственно.

3. Частота возникновения повторных рецидивов рака кожи зависит от распространения опухоли за пределы кожи, морфологического строения, от кратности рецидива. При расположении рецидивной опухоли в пределах кожи частота возникновения повторных рецидивов после хирургического удаления составила 3,1%, при поражении мышечной и костной ткани – 23,1% и 43,5% соответственно. При лечении первого рецидива рака кожи повторно рецидивы возникли у 19,2% больных, после удаления повторных рецидивов – 32,7%.

4. Рецидивы базально-плоскоклеточного типа базальноклеточного рака и низкодифференцированного плоскоклеточного рака кожи явились прогностически неблагоприятными формами заболевания. Повторное рецидивирование при базально-плоскоклеточном типе опухоли наблюдалось у 60% больных против 14,3% при других типах. Из 7 наблюдений регионарных метастазов базальноклеточного рака в 4 опухоль имела строение базально-плоскоклеточного рака. При низкодифференцированном плоскоклеточном раке кожи повторное рецидивирование наблюдалось у 60%, возникновение регионарных метастазов – у всех больных.

5. Криодеструкция опухоли является эффективным методом лечения при рецидивах базальноклеточного рака кожи с четкими границами, не распространяющихся за пределы кожи. Результаты криогенного лечения зависят

от размеров рецидивной опухоли, при новообразованиях размерами более 3 см, а также при рецидивах плоскоклеточного рака кожи криодеструкция не показана.

6. Применение по показаниям крио-лучевого метода позволило повысить эффективность лечения больных с местно-распространенными рецидивами рака кожи головы, достичь полной и стойкой регрессии опухоли у 88,5% больных с хорошими эстетическими и функциональными результатами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Криодеструкция рецидивов базальноклеточного рака кожи показана при новообразованиях с четкими границами, распространяющихся в пределах кожи и наиболее эффективна при рецидивных опухолях размером менее 1 см. При возникновении повторного рецидива опухоли после криодеструкции показано хирургическое или крио-лучевое лечение.

Крио-лучевой метод показан при рецидивах базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, при отсутствии поражения костной ткани и в том случае, если ранее больному не проводилось лучевое лечение по поводу данной опухоли.

Для улучшения результатов лечения больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и шеи необходимо соблюдение периодичности контрольных обследований пациентов после лечения по поводу рака кожи с целью своевременного выявления рецидива заболевания и проведение адекватного лечения в зависимости от клинических и морфологических характеристик опухоли.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БКК – базальноклеточная карцинома

БКТ – базальноклеточный рак кожи

ВПЧ – вирусом папилломы человека

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МХМ – микрографическая хирургия Мооса

НМЗК – немеланомные злокачественные новообразования кожи

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПКК – плоскоклеточная карцинома

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СОД – суммарная очаговая доза

УФ – ультрафиолетовое (излучение)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, М.Ю. Перспективы криотехнологий в амбулаторной хирургической практике / М.Ю. Аверьянов, В.В. Слонимский // Вятский медицинский вестник. – 2012. – № 3. – С. 25-28.
2. Агеева, Н.А. Критерии эффективности режимов фракционирования близкофокусной рентгенотерапии базальноклеточного рака кожи лица / Н.А. Агеева, Ф.Р. Джабаров, В.Г. Толмачев // В сборнике «Наука сегодня: глобальные вызовы и механизмы развития». Мат. международной научно-практической конференции: в 2 частях. Научный центр «Диспут». – М., 2017. – С. 82-86.
3. Альбанова, В.И. Плоскоклеточный рак кожи при пигментной ксеродерме / В.И. Альбанова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 8-12.
4. Безуглый, А.П. Ультразвуковое диагностическое сканирование кожи в дерматологии и косметологии / А.П. Безуглый, Е.А. Шугинина, Л.Е. Ахмедова, А.М. Эйри // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2006. – № 2. – С.12-17.
5. Белова, И.А. Методы микроскопически контролируемой хирургии (обзор литературы) / И.А. Белова // Голова и шея. Российское издание. Журнал общероссийской общественной организации "Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи" – 2013. – № 3. – С. 22-34.
6. Беляев, А.М. Криогенные технологии в онкологии / А.М. Беляев, Г.Г. Прохоров // Вопросы онкологии. – 2015. – Т.61, № 3. – С.317–322.
7. Беляев, А.М. Обзор современных методов лечения плоскоклеточного рака кожи / А.М. Беляев, Г.Г. Прохоров, З.А. Раджабова, О.И. Байкалова // Вопросы онкологии. - 2019. - Т. 65, № 1. - С.7-15.
8. Бржезовский, В.Ж. Хирургическое лечение распространенного рака кожи лобной области (2 клинических наблюдения) / В.Ж. Бржезовский, Т.А. Акетова, В.А. Соболевский и др.// Опухоли головы и шеи. – 2012. – № 1. – С. 60-65.

9. Винокурова, А.С. Аппликационная брахитерапия в лечении местнораспространенного базальноклеточного рака кожи / А.С. Винокурова, Е.В. Фёдорова, А.В. Логвиненко, С.А. Кудрявцев // Академический журнал Западной Сибири. – 2017. – Т. 13, № 3 (70). – С. 31-32.
10. Волгин, В.Н. Базально-клеточный рак кожи: Эпидемиология, этиология, патогенез, клиническая картина (часть 1) / В.Н. Волгин, Т.В. Соколова, М.С. Колбина, А.А. Соколовская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 2. – С. 6-14.
11. Волгин, В.Н. Базально-клеточный рак кожи: диагностика, лечение (часть 2) / В.Н. Волгин, Т.В. Соколова, М.С. Колбина, А.А. Соколовская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 2. – С. 16-23.
12. Волгин, В.Н. Использование фотодинамической терапии при лечении базально-клеточного рака кожи ушной раковины / В.Н. Волгин, Е.Ф. Странацко, Т.В. Соколова и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 3. – С. 15-21.
13. Ганцев, Н.Х. Плоскоклеточный рак кожи / Н.Х. Ганцев, А.С. Юсупов // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 80-91.
14. Ганцев, Ш.Х. Плоскоклеточный рак кожи: возможности хирургического лечения / Ш.Х. Ганцев, О.Н. Липатов, К.Ш. Ганцев и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 36. – С. 50-53.
15. Гаранина, О.Е. Дерматоскопические предикторы степени риска рецидивирования базально-клеточного рака кожи / О.Е. Гаранина, И.Л. Шливно, И.А. Клеменова и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 79-91.
16. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в 2014 г. Данные по России / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 824-861.
17. Дворников, А.С. Ранняя диагностика злокачественных заболеваний в практике дерматовенеролога / А.С. Дворников // Труд и социальные отношения. – 2011. – № 4. – С. 102-111.

18. Дворников, А.С. Кожные проявления при онкопатологии внутренних органов / А.С. Дворников // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 3. – С. 20.
19. Дзыбова, Э.М. Плоскоклеточный рак кожи: Клиника, диагностика, методы лечения и профилактики / Э.М. Дзыбова, К.Л. Варданян, Е.А. Василевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 4-14.
20. Довбешко, Д.Г. Применение жидкого азота в практике дерматокосметолога / Д.Г. Довбешко // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология – 2008. – № 3. – С. 44-46.
21. Зейналова, С.М. Лечение местнораспространенного первичного и рецидивного плоскоклеточного рака кожи головы и шеи / С.М. Зейналова, Н.М. Амиралиев // Медицинские новости. – 2016. – № 5. – С. 62-64.
22. Зикиряходжаев, А.Д. Клинико-морфологические особенности и лечение рака кожи, развившегося из рубцов / А.Д. Зикиряходжаев, Б.М. Орифов, Д.З. Зикиряходжаев и др. // Вестник Авиценны. – 2014. – № 1. – С. 38-42.
23. Зикиряходжаев, А.Д. Интраоперационная фотодинамическая терапия базальноклеточной карциномы кожи с применением фотосенсибилизатора фотолон / А.Д. Зикиряходжаев, Э.К. Сарибекян, Е.В. Филоненко, А.Ю. Тукмаков // Дерматология в России. – 2017. – № 1. – С. 111.
24. Зикиряходжаев, Д.З. Диагностика и лечение рака кожи, развившегося из рубцов от сандалового ожога / Д.З. Зикиряходжаев, Б.М. Орифов, Р.З. Юлдошев, З.З. Баротов // Доклады академии наук Республики Таджикистан – 2013. – Т. 56, № 10. – С. 838-842.
25. Зуенкова, Ю.А. Экономическое обоснование лечения немеланомного рака кожи с помощью близкофокусной рентгенотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях / Ю.А. Зуенкова, Д.И. Кича // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 136.
26. Ионкин, Д.А. Этапы развития криохирургии / Д.А. Ионкин, С.В. Кунгурцев, А.В. Чжао // Высокотехнологическая медицина. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 4-15

27. Итпаева-Людчик, С.Л. Анализ злокачественных новообразований кожи в профессиональных группах, занятых в условиях солнечного ультрафиолетового облучения / С.Л. Итпаева-Людчик // Здоровье и окружающая среда. – 2011. – № 18. – С. 23-27.

28. Кабанова, М.А. Клинические проявления базальноклеточного рака кожи и результативность лечения пациентов /М.А. Кабанова, В.Н. Волгин, Н.М. Попова и др. // Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики». – 2018. – № 2 . – С.28-36.

29. Казьмин, А.И. Опыт лечения базальноклеточного рака кожи методом фотодинамической терапии / А.И. Казьмин, А.В. Казакова, Т.Р. Джураев // «Столетняя школа кадров, научного поиска, методической помощи практическому здравоохранению»: Сб. науч. ст. /Под ред. А.Д. Каприна. – Воронеж, 2018. – С. 272-274.

30. Капинус, В.Н. Факторы риска развития рецидивов базально-клеточного рака кожи после проведения фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Фотолон» / В.Н. Капинус, М.А. Каплан, Е.В. Ярославцева-Исаева и др // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т.17. – С.33.

31. Карпенко, А.В. Опыт лечения местнораспространенного базально-клеточного рака кожи в области головы и шеи / А.В. Карпенко, Л.Д. Роман, Р.Р. Сибгатуллин // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 77-78.

32. Киприянова, Н.С. Результаты применения криогенного метода в лечении различных предопухолевых и злокачественных новообразований кожи и слизистой оболочки / Н.С. Киприянова, К.С. Лоскутова // Якутский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 38-41.

33. Коваль, М.В. Выбор метода лечения при базальноклеточном раке кожи носа T1N0M0 / М.В. Коваль, А.И. Абламейко, Е.С. Гутяр // «Проблемы и перспективы развития современной медицины»: Сб. науч. ст. X Республиканской

научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых. – М., 2018. – С. 550-552.

34. Козлов, С.В. Оптимизация медицинской помощи больным с базальноклеточным раком кожи в условиях специализированного консультативно-диагностического отделения / С.В. Козлов, А.А. Морятов, Д.А. Кассиров, О.И. Каганов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 219.

35. Королев, Ю.В. Подход к лечению радиорезистентных рецидивных форм базальноклеточного рака кожи / Ю.В. Королев // Медицинский альманах. – 2010. – № 2. – С. 294-296.

36. Кропотов, М.А. Рак кожи носа. возможности пластического замещения дефектов при хирургическом лечении / М.А. Кропотов, Л.П. Яковлева, Д.К. Стельмах, И.Н. Пустынский И.Н. // Опухоли головы и шеи. - 2014. - № 1. - С. 4-10.

37. Кубанов, А.А. Алгоритм обследования пациентов с новообразованиями кожи / А.А. Кубанов, Т.А. Сысоева, Ю.А. Галлямова и др.// Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 83.

38. Курдина, М.И. Ультразвуковая диагностика новообразований кожи / М.И. Курдина, Л.А. Макаренко, Н.Ю. Маркина, В.Е. Каллистов // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2009. – № 3. – С.52-55.

39. Левончук, Е.А. Ультрафиолетовое облучение и актинический кератоз / Е.А. Левончук // Дерматовенерология. Косметология. – 2015. – № 1. – С. 105-108.

40. Любаев, В.Л. Способ лечения злокачественных опухолей наружных локализаций /В.Л. Любаев, И.Н. Пустынский, А.И. Пачес : Патент на изобретение РФ № 2257873, 2004.

41. Масляков, В.В. Изменения клеточного звена иммунитета и реологических свойств крови при базально-клеточном раке кожи в процессе оперативного лечения / В.В. Масляков, О.И. Дралина, Ю.Б. Власенко, Л.М. Ким //

Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 62-74.

42. Мирманова, Г.Ж. Возможности ультразвуковой доплерографии в хирургическом лечении рака кожи / Г.Ж. Мирманова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета – 2013. – Т. 13, № 11. – С. 106-108.

43. Молочков, В.А. Новые подходы к лечению немеланотического рака кожи / В.А. Молочков, Ш. Марди // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 15. – С. 235-238.

44. Молочков, В.А. К лечению рецидивного базально-клеточного рака кожи / В.А. Молочков, А.Н. Хлебникова, П.М. Алиева и др.// Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 6-9.

45. Никитин, А.А. Лечение первичных и рецидивирующих базалиом мягких и костных тканей головы и шеи / А.А. Никитин, В.В. Ачдрюхина, Н.Э. Спиридонова и др. // Военно-медицинский журнал. – 2007. – № 5. – С. 36-41.

46. Новиков, А.Г. Клинико-морфологическая характеристика, диагностика и лечение базально-клеточного рака кожи / А.Г. Новиков // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 3. – С.106-108.

47. Панова, А.Ю. Комбинированное лечение первично-множественного рака кожи / А.Ю. Панова // Практическая медицина. – 2006. – № 3. – С. 15-16.

48. Панова, А.Ю. Современные подходы к лечению первично-множественного рака кожи / А.Ю. Панова, Н.А. Огнерубов // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 17-21.

49. Панышин, Г.А. Лучевая терапия базальноклеточного рака кожи с использованием близкофокусной рентгенотерапии и электронного излучения с энергией 6-12 МэВ / Г.А. Панышин, Ю.Н. Рыбаков, И.В. Новикова и др. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2015. – № 15 (2): 2.

50. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – М.: Практическая медицина, 2013. – 478 с.

51. Пачес, А.И. Современные возможности криогенного метода в онкологии / А.И. Пачес, В.В. Брюзгин, Ю.И. Патютко и др. // Вестник Московского онкологического сообщества. – 2008. – № 3. – С. 3-5.

52. Петенко, Н.Н. Лечение базальноклеточного рака. Опыт применения висмодегеба / Н.Н. Петенко, Л.В. Демидов // Медицинский совет. – 2018. – № 10. – С. 42-48.

53. Петровский, В.Ю. Фотодинамическая терапия в лечении первичного и рецидивного рака кожи / В.Ю. Петровский, В.А. Титова // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 11-13.

54. Пискалова, Т.П. Базально-клеточный рак кожи: Новые возможности патогенетической терапии / Т.П. Пискалова // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – Т. 12, № 6. – С. 4-8.

55. Пискалова, Т.П. Сравнительная характеристика некоторых методов лечения базально-клеточного рака кожи / Т.П. Пискалова // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 9. – С. 105-109.

56. Поляков, А.П. Современная стратегия лечения начальных и местнораспространенных форм базальноклеточных карцином кожи головы и шеи / А.П. Поляков, М.В. Ратушный, О.В. Маторин и др. // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3-1. – С. 91-92.

57. Прохоров, Г.Г. Микрофлора инфильтративно-язвенной формы базальноклеточного рака кожи на фоне криогенного лечения / Г.Г. Прохоров, Т.Ю. Галунова, З.А. Раджабова и др. // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 486-489.

58. Пустынский, И.Н. Хирургический метод в лечении больных базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи головы и шеи / И.Н. Пустынский, М.А. Кропотов, А.И. Пачес // Сибирский онкологический журнал – 2012. – № 5. – С. 44-47.

59. Пустынский, И.Н. Лечение больных с местнораспространенными рецидивами рака кожи лица крио-лучевым методом. / Пустынский И.Н.,

Таболиновская Т.Д., Кива Е.В., и др., // Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 67–72.

60. Пустынский, И.Н. Криолучевое лечение больных местнораспространенным раком кожи щеки / И.Н. Пустынский, А.И. Пачес, С.И. Ткачев и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 5-8.

61. Пустынский, И.Н. Современная стратегия лечения больных базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи головы и шеи: дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.12 / И.Н. Пустынский. – М., 2014. – 284 с.

62. Пустынский, И.Н. Криохирургическое и криолучевое лечение больных раком кожи свода черепа / И.Н. Пустынский, С.И. Ткачёв, Т.Д. Таболиновская, С.Б. Алиева // Опухоли головы и шеи. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 24-30.

63. Рындин, В.Д. Длительное рецидивирующее течение базалиомы с метастазом в легкое / В.Д. Рындин, Н.Н. Петровичев, Ю.Н. Красницкий, И.С. Стилиди // Клиническая медицина. – 1988. – № 2. – С.101–103.

64. Самуленко, А. Современная стратегия лечения базальноклеточного рака кожи головы и шеи / А. Самуленко, А. Мордовский, А. Поляков // Врач. – 2017. – № 12. – С. 5-8.

65. Самуленко, А.Н. Стратегия лечения местно-распространенного и рецидивного базальноклеточного рака кожи головы и шеи / А.Н. Самуленко, А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова и др. // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018» Тезисы. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». – СПб., 2018. – С. 46.

66. Светицкий, П.В. Криогенное лечение рака кожи в амбулаторных условиях / П.В. Светицкий, А.П. Светицкий, Н.П. Зеленков // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 6. – С. 90-92.

67. Сергеев, Ю.Ю. Возможности ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи / Ю.Ю. Сергеев, О.Ю. Олисова, В.Ю. Сергеев // Фарматека. – 2016. – № 52. – С. 17-21.

68. Снарская, Е.С. Лечение базально-клеточного и метатипического рака кожи внутритканевым введением препаратов интерферона / Е.С. Снарская // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 1. – С. 8-16.
69. Снарская, Е.С. Крихирургия: теоретические и экспериментальные аспекты / Е.С. Снарская // Технологии живых систем. – 2006. – Т. 3, № 1. – С. 3-18.
70. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. /Под. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.
71. Сухова, Т.Е. Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе / Т.Е. Сухова, В.А. Молочков, Ю.С. Романко и др. // Альманах клинической медицины. – 2008. – № 18. – С. 14-21.
72. Сухова, Т.Е. Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с местным введением радахлорина / Т.Е. Сухова // Biomedical photonics. – 2015. – № 3. – С.24-28.
73. Теплинская, Т.В. Лечение рецидивов рака кожи и слизистых оболочек методом крихирургии в поликлинических условиях / Т.В. Теплинская // Медицина транспорта Украины. – 2005. – Т. 12, № 2. – С. 83-85.
74. Франциянц, Е.М. Лечение больных местно-распространенным и рецидивным плоскоклеточным раком кожи / Е.М. Франциянц, В.В. Позднякова, А.Н. Ирхина // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 3. – С. 88-91.
75. Хлебникова, А.Н. Новые подходы к лечению базальноклеточного рака кожи на основе интерферонотерапии и криодеструкции / А.Н. Хлебникова // Клиническая дерматология и венерология. – 2007. – № 5. – С. 49-54.
76. Церковский, Д.А. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотолон / Д.А. Церковский, А.Н. Мазуренко, Н.А. Петровская, Т.П. Артемьева // Biomedical Photonics. – 2017. – № 1. – С. 12-19.

77. Шафранов, В.В. Механизм разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, М.А. Костылев и др. // Вестник РАЕН. – 2012. – № 1. – С. 68-77.

78. Шенталь, В.В. Метастазы базальноклеточного рака кожи области головы и шеи / В.В. Шенталь, И.Н. Пустынский, М.С. Кирюшкина // Опухоли головы и шеи: Сб. науч. трудов. – М., 1993. – С.76-80.

79. Шенталь, В.В. Первый опыт использования гипотермии при лучевом лечении больных местнораспространенным раком кожи лица / В.В. Шенталь, Г.В. Голдобенко, И.Н. Пустынский, С.И. Ткачев // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С.209–211.

80. Шенталь, В.В. Способ лечения распространенного рака гортани / В.В.. Шенталь, Н.И. Топорова, И.Н. Пустынский: Патент на изобретение. RUS 2211669 26.09.2001.

81. Шенталь, В.В. Способ лечения злокачественных опухолей / В.В.Шенталь, И.Н. Пустынский: Патент РФ № 2056876, 1990.

82. Шерстобитова, К.Ю. Сравнительная характеристика неинвазивных методов лечения базально-клеточного рака кожи / К.Ю. Шерстобитова // Бюллетень медицинский Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 807.

83. Юрченко, А.И. Этиология и эпидемиология базально-клеточного рака кожи / А.И. Юрченко, Н.И. Индилова // Дерматология. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2009. – № 1. – С. 19-24.

84. Ярославцева-Исаева, Е.В. Фотодинамическая терапия в лечении местнораспространенного базально-клеточного рака кожи / Е.В. Ярославцева-Исаева, М.А. Каплан, В.Н. Капинус и др. // Саркомы костей, мягкий тканей и опухоли кожи. – 2011. – № 4. – С. 56-61.

85. Ahadiat, O. SLNB in cutaneous SCC: A review of the current state of literature and the direction for the future / O. Ahadiat, S. Higgins, A. Sutton et al. // J Surg Oncol. – 2017. – Vol. 116, № 3. – P. 344-350.

86. Almquist, L.M. The role of TP53 and MDM2 polymorphisms in TP53 mutagenesis and risk of non-melanoma skin cancer / L.M. Almquist, M.R. Karagas, B.C. Christensen et al. // *Carcinogenesis*. – 2011. – Vol. 32, № 3. – P. 327-330.
87. Apalla, Z. Epidemiological trends in skin cancer / Z. Apalla, A. Lallas, E.Sotiriou et al.// *Dermatol. Pract. Concept*. – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 1-6.
88. Asgari, M.M. Association of Multiple Primary Skin Cancers With Human Immunodeficiency Virus Infection, CD4 Count, and Viral Load / M.M. Asgari, G.T. Ray, C.P. Quesenberry et al. // *JAMA Dermatol*. – 2017. – Vol. 153, № 9. – P. 892-896.
89. Athar, M. Sonic hedgehog signaling in Basal cell nevus syndrome / M. Athar, C. Li, A.L. Kim et al.// *Cancer Res*. – 2014. – Vol. 74, № 18. – P. 4967-4975.
90. August, P.J. Cryotherapy of nonmelanoma skin cancer / P.J. August // *Clin. Dermatol*. – 1995. – Vol. 13, № 6. – P. 589-592.
91. Avril, M.F. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study / M.F. Avril, A. Auperin, A. Margulis et al. // *Br J Cancer*. – 1997. – Vol.76(1). – P.100-106.
92. Bahner, J.D. Non-melanoma skin cancers: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies / J.D. Bahner, J.S. Bordeaux // *Clin. Dermatol*. – 2013. – Vol. 31, № 6. – P. 792-798.
93. Barlow, J.O. Treatment of basal cell carcinoma with curettage alone / J.O. Barlow, M.J. Zalla, A. Kyle A. et al. // *J. Am. Acad. Dermatol*. – 2006. – Vol. 54, № 6. – P. 1039-1045.
94. Barton, V. Nonmelanoma skin cancer and risk of all-cause and cancer-related mortality: a systematic review / V. Barton, K. Armeson, S. Hampras et al. // *Arch. Dermatol. Res*. – 2017. – Vol. 309, № 4. – P. 243-251.
95. Bartos, V. Basal Cell Carcinoma Multiplicity – a Retrospective Analysis of 899 Biopsy-proven Patients from a Single Institute / V. Bartos, M. Kullova // *Klin. Onkol*. – 2017. – Vol. 30, № 3. – P. 197-201.

96. Basset-Seguin, N. Patched/Sonic Hedgehog pathway and basal cell carcinoma / N. Basset-Seguin, N. Soufir // *Med. Sci. (Paris)*. – 2004. – Vol. 20, № 10. – P. 899-903.
97. Bath-Hextall, F.J. Interventions for basal cell carcinoma of the skin / F.J. Bath-Hextall, W. Perkins, J. Bong, H.C. Williams // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – № 1. – P. CD003412.
98. Batra, R.S. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery / R.S. Batra, L.C. Kelley // *Arch Dermatol.* – 2002. – Vol. 138, № 8. – P. 1043-1051.
99. Beer, K. Recurrent basal cell carcinoma discovered using positron emission tomography (PET) scanning / K. Beer, J. Waibel // *J. Drugs Dermatol.* – 2008. – Vol. 7, № 9. – P. 879-881.
100. Berlin, J. The significance of tumor persistence after incomplete excision of basal cell carcinoma / J. Berlin, K.H. Katz, K.F. Helm, M.E. Maloney // *J Am Acad Dermatol.* – 2002. – Vol. 46. – P. 549-553.
101. Biray Avci, C. The role of EGFR overexpression on the recurrence of basal cell carcinomas with positive surgical margins / C. Biray Avci, I. Kaya, A. Ozturk et al. // *Gene*. – 2019. – Vol. 687. – P. 35-38.
102. Bogdanov-Berezovsky, A. Risk factors for incomplete excision of squamous cell carcinomas / A. Bogdanov-Berezovsky, A.D. Cohen, R. Glesinger et al. // *J. Dermatolog. Treat.* – 2005. – Vol. 16, № 5-6. – P. 341-344.
103. Bosic, M.M. Expression of p300 and p300/CBP associated factor (PCAF) in actinic keratosis and squamous cell carcinoma of the skin / M.M. Bosic, D.C. Brasanac, J.M. Stojkovic-Filipovic et al. // *Exp. Mol. Pathol.* – 2016. – Vol. 100, № 3. – P. 378-385.
104. Breuninger, H. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer / H. Breuninger, G. Schaumburg-Lever, J. Holzschuh, H.P. Horny // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79, № 5. – P. 915-919.

105. Brodland, D.G. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma / D.G. Brodland, J.A. Zitelli // J. Am. Acad. Dermatol. – 1992. – Vol. 27, № 2 Pt 1. – P. 241-248.

106. Buell, J.F. Immunosuppression and Merkel cell cancer / J.F. Buell, J. Trofe, M.J. Hanaway et al. // Transplant. Proc. – 2002. – Vol. 34, № 5. – P. 1780-1781.

107. Burton, K.A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease / K.A. Burton, K.A. Ashack, A. Khachemoune // Am. J. Clin. Dermatol. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 491-508.

108. Casas, B.S. Downregulation of the Sonic Hedgehog/Gli pathway transcriptional target Neogenin-1 is associated with basal cell carcinoma aggressiveness / B.S.Casas, C. Adolphe, P. Lois et al. // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 48. – P. 84006-84018.

109. Ceilley, R.I. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma / R.L. Ceilley, K. Del Rosso, Q. James // Int J Dermatol. – 2006. – Vol. 45. – P.489-498.

110. Cerdan Santacruz, C. Squamous Cell Carcinoma of the Peristomal Skin of a Gastrostomy: Case Study / C. Cerdan Santacruz, C. Diaz Del Arco, M.A. Rubio Herrera et al. // J. Wound Ostomy Continence Nurs. – 2017. – Vol. 44, № 4. – P. 384-386.

111. Chen, F. Secondary basal cell carcinoma of scalp after radiotherapy: A case report / F. Chen, S.F. Yang, C.H. Chen et al. // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97 (36). – e12170.

112. Chen, M.K. Overexpression of p300 correlates with poor prognosis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma / M.K. Chen, M.Y. Cai, R.Z. Luo et al. // Br. J. Dermatol. – 2015. – Vol. 172, № 1. – P. 111-119.

113. Cheng, K.A. Heterogeneity of TERT promoter mutations status in squamous cell carcinomas of different anatomical sites / K.A. Cheng, B. Kurtis, S. Babayeva et al. // Ann. Diagn. Pathol. – 2015. – Vol. 19, № 3. – P. 146-148.

114. Chin, S.S. Aberrant epidermal differentiation and disrupted DeltaNp63/Notch regulatory axis in Ets1 transgenic mice / S.S. Chin, R.A. Romano, P. Nagarajan et al. // *Biol. Open.* – 2013. – Vol. 2, № 12. – P. 1336-1345.

115. Chiriac, A. Basal cell carcinomas in elderly patients treated by cryotherapy / A. Chiriac, D. Mihaila, L. Foia, C. Solovan // *Clin. Interv. Aging.* – 2013. – Vol.8. – P.341-344.

116. Chow, H.Y. p21-Activated kinase 1 is required for efficient tumor formation and progression in a Ras-mediated skin cancer model / H.Y. Chow, A.M. Jubb, J. Koch et al. // *Cancer Res.* – 2012. – Vol. 72, № 22. – P. 5966-5975.

117. Ciazynska, M. Proteins involved in cutaneous basal cell carcinoma development / M. Ciazynska, I.A. Bednarski, K. Wodz et al. // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 16 (3). – P. 4064-4072.

118. Cigna, E. Basal cell carcinoma: 10 years of experience / E. Cigna, M. Tarallo, M. Maruccia et al. // *J. Skin Cancer.* – 2011; 2011. – A.476362

119. Cobourne, M.T. Sonic hedgehog signalling inhibits palatogenesis and arrests tooth development in a mouse model of the nevoid basal cell carcinoma syndrome / M.T. Cobourne, G.M. Xavier, M. Depew et al. // *Dev. Biol.* – 2009. – Vol. 331, № 1. – P. 38-49.

120. Cognetta, A.B. Superficial X-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients / A.B. Cognetta, B.M. Howard, H.P. Heaton et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. – Vol. 67. – P.1235-12341.

121. Connolly, S.M. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery / S.M. Connolly, D.R. Baker, B.M. Coldiron et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 531-550.

122. Cook, J. Mohs surgery: an informed view / J. Cook, S. Salasche // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 945-946.

123. Cook, J. Mohs micrographic surgery: a cost analysis / J. Cook, J.A. Zitelli // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1998. – Vol. 39, № 5 Pt 1. – P. 698-703.

124. Couve-Privat, S. Functional analysis of novel sonic hedgehog gene mutations identified in basal cell carcinomas from xeroderma pigmentosum patients / S. Couve-Privat, M. Le Bret, E. Traiffort et al. // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64, № 10. – P. 3559-3565.

125. Daya-Grosjean, L. Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas / L. Daya-Grosjean, S. Couve-Privat // *Cancer Lett.* – 2005. – Vol. 225, № 2. – P. 181-192.

126. Divine, J. A comprehensive guide to the surgical management of nonmelanoma skin cancer / J. Divine, L. Stefaniwksy, R. Reddy et al. // *Curr. Probl. Cancer.* – 2015. – Vol. 39, № 4. – P. 216-225.

127. Dourmishev, L.A. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma / L.A. Dourmishev, D. Rusinova, I. Botev // *Indian Dermatol. Online J.* – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 12-17.

128. Drucker, A. Treatments for Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma of the Skin / A. Drucker, G.P. Adam, V. Langberg et al. // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality. – US. 2017. – 284 p.

129. Drucker, A.M. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis / A.M. Drucker, G.P. Adam, V. Rofeberg et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2018. – Vol. 169 (7). – P. 456-466.

130. Durinck, S. Temporal dissection of tumorigenesis in primary cancers / S. Durinck, C. Ho, N. Wang et al. // *Cancer Discov.* – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 137-143.

131. Durmus Ucar, A.N. Margin-Controlled, Staged Surgical Excision in the Treatment of High-Risk Basal Cell Carcinomas of the Head and Neck Region / A.N. Durmus Ucar, F.N. Durmus Kocaaslan, A. Salman et al. // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2018. – Vol. 17. – e1203475418820868.

132. Edge, S.B. AJCC Cancer Staging Handbook, 7th ed. / S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton et al. – New York, NY, USA: Springer, 2010. – 626 p.

133. Fahradyan, A. Updates on the Management of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) / A. Fahradyan, A.C. Howell, E.M. Wolfswinkel et al. // *Healthcare (Basel).* – 2017. – Vol. 5, № 4. – Epub 2017 Nov 1.

134. Fan, H. Induction of basal cell carcinoma features in transgenic human skin expressing Sonic Hedgehog / H. Fan, A.E. Oro, M.P. Scott, P.A. Khavari // *Nat. Med.* – 1997. – Vol. 3, № 7. – P. 788-792.

135. Fantini, B.C. Appropriate use criteria for basal cell carcinoma Mohs surgery at a single center in the face of high-burden skin cancer: a retrospective cohort study / B.C. Fantini, R. Bueno Filho, F. Chahud, C.D. Souza // *J. Dermatolog. Treat.* – 2018. – P. 1-7.

136. Fears, T.R. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States / T.R. Fears, J. Scotto, M.A. Schneiderman // *Am. J. Epidemiol.* – 1977. – Vol. 105, № 5. – P. 420-427.

137. Firnhaber, J.M. Diagnosis and treatment of Basal cell and squamous cell carcinoma / J.M. Firnhaber // *Am. Fam. Physician.* – 2012. – Vol. 86, № 2. – P. 161-168.

138. Florescu, D.E. The involvement of EGFR, HER2 and HER3 in the basal cell carcinomas aggressiveness / D.E. Florescu, A.E. Stepan, C. Margaritescu et al. // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2018. – Vol. 59 (2). – P. 479-484.

139. Fosko, S.W. Positron emission tomography for basal cell carcinoma of the head and neck / S.W. Fosko, W. Hu, T.F. Cook, V.J. Lowe // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol. 139, № 9. – P. 1141-1146.

140. Frerich, B. Basal cell carcinoma of the face and scalp: An update on treatment options / B. Frerich, F. Prall // *Pathologe.* – 2018. – Vol. 39 (5). – P. 457-472.

141. Fukuoka, K. Clinical interpretation of residual uptake in ¹¹C-methionine positron emission tomography after treatment of basal ganglia germ cell tumors: report of 3 cases / K. Fukuoka, T. Yanagisawa, Y. Watanabe et al. // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 367-371.

142. Giglia-Mari, G. TP53 mutations in human skin cancers / G. Giglia-Mari, A. Sarasin // *Hum. Mutat.* – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 217-28.

143. Gomez-Ospina, N. Translocation affecting sonic hedgehog genes in basal-cell carcinoma / N.Gomez-Ospina, A.L. Chang, K. Qu, A.E. Oro // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 23. – P. 2233-2234.

144. Gore, S.M. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck / S.M. Gore, D. Shaw, R.C. Martin et al. // *Head Neck*. – 2016. – Vol. 38 Suppl 1. – P. 884-889.
145. Graham, G.F. Statistical analysis in cryosurgery of skin cancer / G.F. Graham, L.C. Clark // *Clin. Dermatol.* – 1990. – Vol. 8, № 1. – P. 101-107.
146. Gualdi, G. Matter of margins / G. Gualdi, P. Monari, S. Crotti et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 255-261.
147. Gulleth, Y. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature / Y. Gulleth, N. Goldberg, R.P. Silverman, B.R. Gastman // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2010. – Vol. 126, № 4. – P. 1222-1231.
148. Gunaratne, D.A. Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer: Results of a systematic review / D.A. Gunaratne, M.J. Veness // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* – 2018. – Vol. 62 (3). – P. 401-411.
149. Guy, G.P. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011 / G.P. Guy, S.R. Machlin, D.U. Ekwueme, K.R. Yabroff // *Am. J. Prev. Med.* – 2015. – Vol. 48, № 2. – P. 183-187.
150. Hahn, H. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome / H. Hahn, C. Wicking, P.G. Zaphiropoulous et al. // *Cell*. – 1996. – Vol. 85, № 6. – P. 841-851.
151. Hallaji, Z. Comparison of risk factors of single Basal cell carcinoma with multiple Basal cell carcinomas / Z. Hallaji, H. Rahimi, M. Mirshams-Shahshahani // *Indian J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 56, № 4. – P. 398-402.
152. Hallock, G.G. A prospective study of the accuracy of the surgeon's diagnosis and significance of positive margins in nonmelanoma skin cancers / G.G. Hallock, D.A. Lutz // *Plast. Reconstr Surg.* – 2001. – Vol. 107. – P. 942-947.
153. Honeycutt, W.M. Treatment of squamous cell carcinoma of the skin / W.M. Honeycutt, G.T. Jansen // *Arch. Dermatol.* – 1973. – Vol. 108, № 5. – P. 670-672.
154. Husain, Z. Mohs micrographic surgery for digital melanoma and nonmelanoma skin cancers / Z. Husain, R.M. Allawh, A. Hendi // *Cutis*. – 2018. – Vol. 101 (5). – P. 346-352.

155. Ishioka, P. Evaluation of the therapeutic results of actinic keratosis treated with topical 5% fluorouracil by reflectance confocal laser microscopy: preliminary study / P. Ishioka, M. Maia, S. Rodrigues et al. // *An. Bras. Dermatol.* – 2015. – Vol. 90, № 3. – P. 426-429.

156. Jaju, P.D. Mutations in the Kinetochore Gene KNSTRN in Basal Cell Carcinoma / P.D. Jaju, C.B. Nguyen, A.M.Mah et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2015. – Vol. 135, № 12. – P. 3197-3200.

157. Jennings, L. Management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma / L. Jennings, C.D. Schmults // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 39-48.

158. Johnson, T.M. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa) / T.M. Johnson, D.E. Rowe, B.R. Nelson, N.A. Swanson // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1992. – Vol. 26, № 3, Pt 2. – P. 467-484.

159. Junqueira, A.L. Squamous neoplasms arising within tattoos: clinical presentation, histopathology and management / A.L. Junqueira, K.A. Wanat, R.S. Farah // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2017. – Vol. 42, № 6. – P. 601-606.

160. Kalaghchi, B. High-dose-rate brachytherapy in treatment of non-melanoma skin cancer of head and neck region: preliminary results of a prospective single institution study / B. Kalaghchi, E. Esmati, R. Ghalehtaki et al. // *J. Contemp. Brachytherapy.* – 2018. – Vol. 10 (2). – P. 115-122.

161. Karia, P.S. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma / P.S. Karia, A. Jambusaria-Pahlajani, D.P.Harrington et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 4. – P. 327-334.

162. Katalinic, A. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer) / A. Katalinic, U. Kunze, T. Schafer // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 149, № 6. – P. 1200-1206.

163. Katz, B.J. Dermoscopy and its impact on skin cancer diagnostics / B.J. Katz, M. Oliviero, H. Rabinovitz // *J. Drugs Dermatol.* – 2010. – Vol. 9, № 2. – P. 129-130.
164. Kaur, S. Basal cell carcinoma-treatment with cryosurgery / S. Kaur, G.P. Thami, A.J. Kanwar // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2003. – Vol. 69, № 2. – P. 188-190.
165. Kauvar, A.N. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods / A.N. Kauvar, C.J. Arpey, G. Hruza et al. // *Dermatol. Surg.* – 2015. – Vol. 41, № 11. – P. 1214-1240.
166. Khalesi, M. A meta-analysis of pigmentary characteristics, sun sensitivity, freckling and melanocytic nevi and risk of basal cell carcinoma of the skin / M. Khalesi, D.C. Whiteman, B. Tran et al. // *Cancer Epidemiol.* – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 534-543.
167. Kim, D.P. Basal Cell Carcinoma Review / D.P. Kim, K.J. Kus, E. Ruiz // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2019. – Vol. 33 (1). – P. 13-24.
168. Kim, G.W. A clinical review of reconstructive techniques for patients with multiple skin cancers on the face / G.W. Kim, Y.C. Bae, S.H. Bae et al. // *Arch. Craniofac. Surg.* – 2018. – Vol. 19 (3). – P. 194-199.
169. Kimyai-Asadi, A. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas / A. Kimyai-Asadi, M. Alam, L.H. Goldberg et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 53, № 3. – P. 464-468.
170. Kokoszka, A. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma / A. Kokoszka, N. Scheinfeld // *Dermatol. Surg.* – 2003. – Vol. 29, № 6. – P. 566-571.
171. Kopf, A.W. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas / A.W. Kopf, R.S. Bart, D. Schrager et al. // *Arch. Dermatol.* – 1977. – Vol. 113, № 4. – P. 439-443.
172. Kuflik, E.G. Cryosurgery updated / E.G. Kuflik // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1994. – Vol. 31, № 6. – P. 925-944.

173. Kwon, S. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature / S. Kwon, Z.M. Dong, P.C. Wu // *World J Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 80.

174. Lang, P.G. Histologic evolution of recurrent basal cell carcinoma and treatment implications / P.G. Lang, J.C. Maize // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1986. – Vol. 14, № 2 Pt 1. – P. 186-196.

175. Lansbury, L. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies / L. Lansbury, F. Bath-Hextall, W. Perkins et al. // *BMJ.* – 2013. – Vol. 347. – P. 6153.

176. Lara, F. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors / F. Lara, J.R.Santamaría, L.E. Garbers // *An. Bras. Dermatol.* – 2017. – Vol. 92(1). – P.58-62.

177. Lee, C.S. Recurrent point mutations in the kinetochore gene KNSTRN in cutaneous squamous cell carcinoma / C.S. Lee, A. Bhaduri, A. Mah et al. // *Nat. Genet.* – 2014. – Vol. 46, № 10. – P. 1060-1062.

178. Leibovitch, I. Basosquamous carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery / I. Leibovitch, S.C.Huilgol, D. Selva et al. // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104, № 1. – P. 170-175.

179. Leiter, U. Epidemiology of skin cancer / U. Leiter, T. Eigentler, C. Garbe // *Adv Exp Med Biol.* – 2014. – Vol. 810. – P. 120-140.

180. Lesiak, A. Sonic hedgehog pathway dysregulation in skin basal-cell carcinoma of a Polish population / A. Lesiak, D. Sobolewska-Sztychny, M. Danilewicz et al. // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2013. – Vol. 51, № 3. – P. 219-224.

181. Lesiak, A. Relation between sonic hedgehog pathway gene polymorphisms and basal cell carcinoma development in the Polish population / A. Lesiak, D. Sobolewska-Sztychny, P. Majak et al. // *Arch. Dermatol. Res.* – 2016. – Vol. 308, № 1. – P. 39-47.

182. Lewis, K.G. Nonmelanoma skin cancer mortality (1988-2000): the Rhode Island follow-back study / K.G. Lewis, M.A. Weinstock // *Arch. Dermatol.* – 2004. – Vol. 140, № 7. – P. 837-842.

183. Lomas, A. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer / A.Lomas, J. Leonardi-Bee, F. Bath-Hextall // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 166, № 5. – P. 1069-1080.

184. Losquadro, W.D. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer / W.D. Losquadro // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 25, № 3. – P. 283-289.

185. Lucero, O.M. A case illustrating successful eradication of recurrent, aggressive basal cell carcinoma located in a scar with vismodegib / P.M. Lucero, S. Fitzmaurice, C. Thompson et al. // *Dermatol. Online J.* – 2018. – Vol. 24 (2).

186. Luongo, C. The sonic hedgehog-induced type 3 deiodinase facilitates tumorigenesis of basal cell carcinoma by reducing Gli2 inactivation / C.Luongo, R. Ambrosio, S. Salzano et al. // *Endocrinology.* – 2014. – Vol. 155, № 6. – P. 2077-2088.

187. Lv, R. A Network Meta-Analysis of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) Treatments: Efficacy and Safety Assessment / R. Lv, Q. Sun // *J. Cell. Biochem.* – 2017. – Vol. 118, № 11. – P. 3686-3695.

188. Ma, W.Y. Application of Mohs microsurgery in nasal basal cell carcinoma / W.Y. Ma, W. Liu, X.Z. Li et al. // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2018. – Vol. 53 (6). – P. 440-443.

189. Madan, V. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma / V. Madan, P. Hoban, R.C. Strange et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 154 Suppl 1. – P. 5-7.

190. Madras J., Lapointe H. Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour / J. Madras, H. Lapointe // *Tex. Dent J.* – 2008. – Vol. 125, № 5. – P. 446-54.

191. Makinodan, E. Protein kinase A activation inhibits oncogenic Sonic hedgehog signalling and suppresses basal cell carcinoma of the skin / E.Makinodan, A.G. Marneros // *Exp. Dermatol.* – 2012. – Vol. 21, № 11. – P. 847-852.

192. Malvehy, J. Dermoscopy, Confocal Microscopy and other Non-invasive Tools for the Diagnosis of Non-Melanoma Skin Cancers and Other Skin Conditions / J. Malvehy, G. Pellacani // *Acta Derm. Venereol.* – Epub 2017 Jul 5.

193. Martinez, J.C. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection? / J.C. Martinez, J.L. Cook // *Dermatol. Surg.* – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 410-420.

194. Maruyama, H. Availability of sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma / H. Maruyama, R. Tanaka, Y. Fujisawa et al. // *J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 44, № 4. – P. 431-437.

195. Mehrany, K. High recurrence rates of Basal cell carcinoma after mohs surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia / K. Mehrany, R.H. Weenig, M.R. Pittelkow et al.// *Arch. Dermatol.* – 2004. – Vol. 140, № 8. – P. 985-988.

196. Mendenhall, W.M. *Carcinoma of the Skin* /W.M. Mendenhall, R.R. Million, Mancuso A.A. Philadelphia: Lippincott Co, 1994. – 691 p.

197. Mendez, B.M. Current Basal and Squamous Cell Skin Cancer Management / B.M. Mendez, J.F. Thornton // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2018. – Vol. 142 (3). – P. 373-387.

198. Metwally, I.H. Epidemiology and predictors of recurrence of Marjolin's ulcer: experience from Mansoura University / I.H. Metwally, A. Roshdy, S.S. Saleh, M. Ezzat // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2017. – Vol. 99, № 3. – P. 245-249.

199. Miura, H. A strong nerve dependence of sonic hedgehog expression in basal cells in mouse taste bud and an autonomous transcriptional control of genes in differentiated taste cells / H.Miura, H. Kato, Y. Kusakabe et al.// *Chem. Senses.* – 2004. – Vol. 29, № 9. – P. 823-831.

200. Miura, H. Sonic hedgehog-expressing basal cells are general post-mitotic precursors of functional taste receptor cells / H. Miura, J.K. Scott, S. Harada, L.A. Barlow // *Dev. Dyn.* – 2014. – Vol. 243, № 10. – P. 1286-1297.

201. Moloney, F.J. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients / F.J. Moloney, H. Comber, P. O'Lorcain et al.// *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 154, № 3. – P. 498-504.

202. Moncrieff, M.D. False-negative rate of intraoperative frozen section margin analysis for complex head and neck nonmelanoma skin cancer excisions / M.D.

Moncrieff, A.K. Shah, L. Igali, J.J. Garioch // Clin. Exp. Dermatol. – 2015. – Vol. 40, № 8. – P. 834-838.

203. Mosterd, K. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up / K. Mosterd, G.A. Krekels, F.H. Nieman et al. // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9, № 12. – P. 1149-1156.

204. Motaparthy, K. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants / K. Motaparthy, J.P. Kapil, E.F. Velazquez // Adv. Anat. Pathol. – 2017. – Vol. 24, № 4. – P. 171-194.

205. Motley, R. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma / R. Motley, P. Kersey, C. Lawrence et al. // Br. J. Plast. Surg. – 2003. – Vol. 56, № 2. – P. 85-91.

206. Mu, E.W. Use of Digitally Stained Multimodal Confocal Mosaic Images to Screen for Nonmelanoma Skin Cancer / E.W. Mu, J.M. Lewin, M.L. Stevenson et al. // JAMA Dermatol. – 2016. – Vol. 152, № 12. – P. 1335-1341.

207. Mukhammadiyeva, G.F. TP53 Gene Polymorphisms and Occupational Skin Cancer Risks for Workers of Glass Fiber Manufacture / G.F. Mukhammadiyeva, D.O. Karimov, A.B. Bakirov, L.K. Karimova // Iran J. Public Health. – 2017. – Vol. 46, № 11. – P. 1495-1501.

208. Murzaku, E.C. Methods and rates of dermoscopy usage: a cross-sectional survey of US dermatologists stratified by years in practice / E.C. Murzaku, S. Hayan, B.K. Rao // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – Vol. 71, № 2. – P. 393-395.

209. Nagore, E. Positive margins in basal cells carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk: A retrospective study of 248 patients / E. Nagore, C. Grau, J. Molinero, J.M. Fortea // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2003. – Vol.17. – P.167-170.

210. Narayanan, K. Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periocular basal cell carcinoma / K. Narayanan, O. Hadid, F.A. Barnes // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. № 12. – P. CD007041.

211. National Comprehensive Cancer Network. Squamous Cell Skin Cancer. 2017. Accessed November 6, 2017.

212. National Comprehensive Cancer Network. Basal Cell Skin Cancer. 2017. Accessed November 6, 2017.

213. Navarrete-Dechent, C. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: A literature review / C. Navarrete-Dechent, M.J. Veness, N. Droppelmann, P. Uribe // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2015. – Vol. 73, № 1. – P. 127-137.

214. Neal, D.E. Patient Preferences for the Treatment of Basal Cell Carcinoma: A Mapping Review of Discrete Choice Experiments / D.E. Neal, E.M. Feit, J.R. Etzkorn // *Dermatol. Surg.* – 2018 Aug. – Vol. 44 (8). – P. 1041-1049.

215. Nikolaou, V. Hereditary nonmelanoma skin cancer / V. Nikolaou, A.J. Stratigos, H. Tsao // *Semin Cutan Med Surg.* – 2012. – Vol. 31, № 4. – P. 204-210.

216. Okuyama, R. Notch signaling: its role in epidermal homeostasis and in the pathogenesis of skin diseases / R. Okuyama, H. Tagami, S. Aiba // *J Dermatol Sci.* – 2008. – Vol. 49, № 3. – P. 187-194.

217. Olasz, A. Curettage and multiple needle puncture-assisted methylaminolaevulinate photodynamic therapy of basal cell carcinoma / A. Olasz, E. Christensen, R. Braun et al. // *Eur. J. Dermatol.* – 2018. – Dec 10. – doi: 10.1684/ejd.2018.3445. [Epub ahead of print].

218. Oro, A.E. Basal cell carcinomas in mice overexpressing sonic hedgehog / A.E. Oro, K.M. Higgins, Z. Hu et al. // *Science.* – 1997. – Vol. 276, № 5313. – P. 817-821.

219. Ota, T. Notch signaling may be involved in the abnormal differentiation of epidermal keratinocytes in psoriasis / T. Ota, S. Takekoshi, T. Takagi et al. // *Acta Histochem Cytochem.* – 2014. – Vol. 47, № 4. – P. 175-183.

220. Ozcan, U. Complex Scalp and Calvarium Defects After Giant Basal Cell Carcinoma Excision: Management, Challenges, Outcomes / U. Ozcan, M. Akyurek, E. Arslan // *J. Craniofac. Surg.* – 2018. – Vol. 29 (5). – P. 1273-1275.

221. Panelos, J. Emerging role of Notch signaling in epidermal differentiation and skin cancer / J. Panelos, D. Massi // *Cancer Biol Ther.* – 2009. – Vol. 8, № 21. – P. 1986-1993.

222. Panizza, B. Histopathological features of clinical perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck and the potential implications for treatment / B. Panizza, T.A. Warren, C.A. Solares et al. // *Head Neck.* – 2014. – Vol. 36, № 11. – P. 1611-1618.

223. Puig-Butille, J.A. Capturing the biological impact of CDKN2A and MC1R genes as an early predisposing event in melanoma and non melanoma skin cancer / J.A. Puig-Butille, M.J. Escamez, F. Garcia-Garcia et al. // *Oncotarget.* – 2014. – Vol. 5, № 6. – P. 1439-1451.

224. Que, S.K. Basics of Confocal Microscopy and the Complexity of Diagnosing Skin Tumors: New Imaging Tools in Clinical Practice, Diagnostic Workflows, Cost-Estimate, and New Trends / S.K. Que, J.M. Grant-Kels, C. Longo, G. Pellacani // *Dermatol. Clin.* – 2016. – Vol. 34, № 4. – P. 367-375.

225. Reichrath, J. Notch-signaling and nonmelanoma skin cancer: an ancient friend, revisited / J. Reichrath, S. Reichrath // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 727. – P. 265-271.

226. Reilly, J.O. Cooperative effects of Sonic Hedgehog and NGF on basal forebrain cholinergic neurons / J.O. Reilly, I.D. Karavanova, K.P. Williams et al. // *Mol Cell Neurosci.* – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 88-96.

227. Reule, R.B. Treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion using Mohs micrographic surgery: report of two cases and review of the literature / R.B. Reule, N.J. Golda, R.G. Wheeland // *Dermatol. Surg.* – 2009. – Vol. 35, № 10. – P. 1559-1566.

228. Rieger, K.E. Recurrence rates associated with incompletely excised low-risk nonmelanoma skin cancer / K.E. Rieger, E. Linos, B.M. Egbert, S.M. Swetter // *J Cutan Pathol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 59-67.

229. Rigel, D.S. Cancer of the skin / D.S. Rigel, R. Friedman, L. Dzubow. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. – 260 p.

230. Rios-Buceta, L. Management of Basal cell carcinomas with positive margins / L. Rios-Buceta // *Actas Dermosifiliogr.* – 2007. – Vol.98. – P.679-687.

231. Rodriguez-Vigil, T. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation / T. Rodriguez-Vigil, F. Vazquez-Lopez, N. Perez-Oliva // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 56, № 1. – P. 91-95.

232. Roenigk, R.K. Current surgical management of skin cancer in dermatology / R.K. Roenigk, H.H. Roenigk // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* – 1990. – Vol. 16, № 2. – P. 136-151.

233. Rogalski, C. Meta-analysis of published data on incompletely excised basal cell carcinomas of the ear and nose with introduction of an innovative treatment strategy / C. Rogalski, F. Kauer, J.C. Simon, U. Paasch // *J. Dtsch Dermatol Ges.* – 2007. – Vol.5. – P.118-126.

234. Rogers, H.W. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006 / H.W. Rogers, M.A. Weinstock, A.R. Harris et al. // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol. 146, № 3. – P. 283-287.

235. Rowe, D.E. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up / D.E. Rowe, R.J. Carroll, C.L. Day // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* – 1989. – Vol. 15, № 3. – P. 315-328.

236. Rowe, D.E. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection / D.E. Rowe, R.J. Carroll, C.L. Day // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1992. – Vol. 26, № 6. – P. 976-990.

237. Rushworth, L.K. Dual-specificity phosphatase 5 regulates nuclear ERK activity and suppresses skin cancer by inhibiting mutant Harvey-Ras (HRasQ61L)-driven SerpinB2 expression / L.K. Rushworth, A.M.Kidger, L. Delavaine et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111, № 51. – P. 18267-18272.

238. Samsanavicius, D. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: Analysis of recurrence-free survival / D.Samsanavicius, V.

Kaikaris, S. Norvydas et al. // *Medicina (Kaunas)*. – 2016. – Vol. 52, № 5. – P. 276-282.

239. Schell, A.E. Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery / A.E. Schell, M.A. Russell, S.S.Park // *JAMA Facial Plast. Surg.* – 2013. – Vol. 15, № 5. – P. 337-343.

240. Sheridan, A.T. Curettage, electrosurgery and skin cancer / A.T. Sheridan, R.P. Dawber // *Australas. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 41, № 1. – P. 19-30.

241. Shumrick, K.A. Genetic syndromes associated with skin cancer / K.A. Shumrick, B. Coldiron // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 1993. – Vol. 26, № 1. – P. 117-137.

242. Silberstein, E. Lymph Node Metastasis in Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / E. Silberstein, E. Sofrin, A. Bogdanov-Berezovsky et al. // *Dermatol. Surg.* – 2015. – Vol. 41, № 10. – P. 1126-1129.

243. Silverberg, M.J. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer / M.J. Silverberg, W. Leyden, E.M. Warton et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2013. – Vol. 105, № 5. – P. 350-360.

244. Silverman, M.K. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation / M.K. Silverman, A.W. Kopf, C.M. Grin et al. // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* – 1991. – Vol. 17, № 9. – P. 720-726.

245. Smeets, N.W. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face-results of a retrospective study and review of the literature / N.W. Smeets, D.I. Kuijpers, P. Nelemans et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 151, № 1. – P. 141-147.

246. Soong, L.C. Cryosurgery + 5% 5-Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma and Bowen's Disease / L.C. Soong, C.P. Keeling // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2018. – Vol. 22 (4). – P. 400-404.

247. South, A.P. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis / A.P. South, K.J. Purdie, S.A.Watt et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2014. – Vol. 134, № 10. – P. 2630-2638.

248. Stacey, S.N. New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma / S.N. Stacey, P. Sulem, G. Masson et al. // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, № 8. – P. 909-914.

249. Sunjaya, A.P. The Use of BEREPA Immunohistochemistry Staining for Detection of Basal Cell Carcinoma / A.P. Sunjaya, A.F. Sunjaya, S.T. Tan et al. // J. Skin. Cancer. – 2017. – Vol. 2017. – 2692604.

250. Telfer, N.R. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Association of Dermatologists / N.R. Telfer, G.B. Colver, P.W. Bowers // Br. J. Dermatol. – 1999. – Vol. 141, № 3. – P. 415-423.

251. Telfer, N.R. British Association of D. Guidelines for the management of basal cell carcinoma / N.R. Telfer, G.B. Colver, C.A. Morton // Br. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 159, № 1. – P. 35-48.

252. Thissen, M.R. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas / M.R. Thissen, M.H. Neumann, L.J. Schouten // Arch. Dermatol. – 1999. – Vol. 135, № 10. – P. 1177-1183.

253. Thissen, M.R. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck / M.R. Thissen, F.H. Nieman, A.H. Ideler et al. // Dermatol. Surg. – 2000. – Vol. 26, № 8. – P. 759-764.

254. Thomas, C.J. Mohs micrographic surgery in the treatment of rare aggressive cutaneous tumors: the Geisinger experience / C.J. Thomas, G.C. Wood, V.J. Marks // Dermatol. Surg. – 2007. – Vol. 33, № 3. – P. 333-339.

255. Ting, P.T. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review / P.T. Ting, R. Kasper, J.P. Arlette // J. Cutan. Med. Surg. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 10-15.

256. Tojo, M. Expression of a sonic hedgehog signal transducer, hedgehog-interacting protein, by human basal cell carcinoma / M. Tojo, H. Kiyosawa, K. Iwatsuki, F. Kaneko // Br. J. Dermatol. – 2002. – Vol. 146, № 1. – P. 69-73.

257. Tojo, M. Expression of sonic hedgehog signal transducers, patched and smoothened, in human basal cell carcinoma / M. Tojo, T. Mori, H. Kiyosawa et al. // Pathol. Int. – 1999. – Vol. 49, № 8. – P. 687-694.

258. Torre, D. Cryosurgery of basal cell carcinoma / D. Torre // J. Am. Acad. Dermatol. – 1986. – Vol. 15, № 5 Pt 1. – P. 917-929.

259. Trumpp, A. c-Myc and activated Ras during skin tumorigenesis: cooperation at the cancer stem cell level? / A. Trumpp // Ernst. Schering Found. Symp. Proc. – 2006. № 5. – P. 13-26.

260. Tuppurainen, K. Cryotherapy for eyelid and periocular basal cell carcinomas: outcome in 166 cases over an 8-year period / K. Tuppurainen // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 233, № 4. – P. 205-208.

261. Urbach, F. Cutaneous photobiology: past, present and future / F. Urbach, P.D. Forbes, R.E. Davies, D. Berger // J. Invest. Dermatol. – 1976. – Vol. 67, № 1. – P. 209-224.

262. Vakharia, P.P. Chronic exposure to tetracyclines and subsequent diagnosis for non-melanoma skin cancer in a large Midwestern U.S. patient population / P.P. Vakharia, B. Nardone, B.J. Schlosser et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – Epub 2017 Jun 13.

263. von Domarus, H. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature / H. von Domarus, P.M. Stevens // J. Am. Acad. Dermatol. – 1984. – Vol. 10, № 6. – P. 1043-1060.

264. Watt, S.A. Novel CARD11 Mutations in Human Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Lead to Aberrant NF-kappaB / S.A. Regulation Watt, K.L. Purdie, N.Y. den Breems et al. // Am. J. Pathol. – 2015. – Vol. 185, № 9. – P. 2354-2363.

265. Wei, M.Z. The clinical features and surgical treatment of facial basal cell carcinoma / M.Z. Wei, Q.N. Luo, J.Y. Huang et al. // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2018. – Vol. 32 (4). – P. 279-281.

266. Williams, L.S. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis / L.S. Williams, A.A. Mancuso, W.M. Mendenhall // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol. 49, № 4. – P. 1061-1069.

267. Wilson, A.W. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck / A.W. Wilson, G. Howsam, V. Santhanam et al. // Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2004. – Vol.42. – P.311-314.

268. Wolf, D.J. Surgical margins for basal cell carcinoma / D.J. Wolf, J.A. Zitelli // Arch Dermatol. – 1987. – Vol. 123, № 3. – P. 340-344.

269. Wollina, U. Carcinosarcoma of Skin (Sarcomatoid Carcinoma) – a Rare Non-Melanoma Skin Cancer (Case Review) / U. Wollina, A. Koch, J. Schonlebe, G. Tchernev // Georgian Med. News. – 2017. – № 263. – P. 7-10.

270. Yang, X. The association between TP53 Arg72pro polymorphism and non-melanoma skin cancer risk: a meta-analysis including 7,107 subjects / X. Yang, B. Yang, Y. Liu et al. // Indian J. Dermatol. – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 175-180.

271. Ye, J. Arg72Pro polymorphism of TP53 gene and the risk of skin cancer: a meta-analysis / J. Ye, X. Li, Y. Wang, Y. Yuan // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e79983.

272. Zedan, W. Expression of the Sonic Hedgehog receptor "PATCHED" in basal cell carcinomas and odontogenic keratocysts / W. Zedan, P.A. Robinson, A.F. Markham, A.S. High // J. Pathol. – 2001. – Vol. 194, № 4. – P. 473-477.

273. Zilinska, Z. Occurrence of malignancies after kidney transplantation in adults: Slovak multicenter experience / Z. Zilinska, M. Sersenova, M. Chrastina et al. // Neoplasma. – 2017. – Vol. 64, № 2. – P. 311-317.

274. Zou, Y.F. TP53 Arg72Pro polymorphism may have little involvement in the pathogenesis of skin cancer in Caucasians / Y.F. Zou, F. Wang, X.L. Feng // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol. 131, № 3. – P. 781-782.