

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор биологических наук, академик РАН Лукьянов Сергей Анатольевич)

Научные руководители:

доктор медицинских наук
доктор медицинских наук

Пустынский Илья Николаевич
Дворников Антон Сергеевич

Официальные оппоненты:

Подвязников Сергей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Хлебникова Альбина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «16» апреля 2020 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

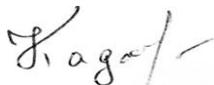
С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Эпителиальные опухоли кожи являются одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований (Durmus Ucar A.N. et al., 2018; Frerich B., Prall F., 2018; Kim D.P. et al., 2019). В Российской Федерации рак 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 (Каприн А.Д. и др. 2018).

В последние годы отмечается устойчивая динамика роста заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, что связано с повышенной инсоляцией, неблагоприятной экологической обстановкой в городах, увеличением частоты развития эндокринных, иммунных нарушений и другими факторами (Кубанов А.А. и др., 2018; Масляков В.В. и др., 2017; Burton K.A. et al., 2016).

Среди всех морфологических форм злокачественных эпителиальных опухолей кожи наиболее распространенными являются базальноклеточный рак (БКР) и плоскоклеточный рак кожи (ПКР), 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 (Поляков А.П. и др., 2017; Drucker A. et al., 2017; Neal D.E. et al., 2018).

Злокачественные эпителиальные опухоли кожи головы имеют особое клиническое значение и требуют дифференцированного подхода к выбору метода лечения, при этом особых клинических подходов требуют рецидивы рака кожи (Зуенкова Ю.А., Кича Д.И., 2017; Viray Avci S. et al., 2019). Наиболее высокий риск возникновения рецидивов рака кожи после различных видов лечения наблюдается при локализации новообразований в «Н-зоне» лица, которая включает кожу носа и носогубных складок, веки, брови, внутренний и наружный углы глаза, кожу губ и ушной раковины, височную и подбородочную области (Коваль М.В. и др., 2018; Smeets N.W. et al., 2004). Данная анатомическая область имеет особое функциональное и эстетическое значение, что требует максимального сохранения индивидуальных форм лица и функций жизненно важных органов при выполнении оперативных вмешательств (Ozcan U. et al., 2018; Kim G.W. et al., 2018).

Ведущим методом лечения больных с рецидивами рака кожи является хирургическое удаление опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта. Однако такой подход при локализации рецидивной опухоли на лице не всегда является оптимальным и приводит к удовлетворительным результатам, в связи с чем, в последние года изучаются возможности других, органосохраняющих видов лечения (Винокурова А.С. и др., 2017; Fantini B.C. et al., 2018).

При лечении больных с базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи в настоящее время активно используется криохирургический метод (Светицкий П.В и др., 2018; Снарская Е.С., 2006; Gunaratne D.A., Veness M.J., 2018). Для лечения больных с местно-распространенными формами рака кожи головы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России разработан крио-лучевой метод (Пустынский И.Н., 2014). Применение современных криогенных лечебных технологий характеризуется хорошими функциональными и эстетическими результатами, не нарушает естественной формы органов и тканей. Однако возможности криогенного метода лечения больных с рецидивами рака кожи недостаточно изучены, не разработаны показания к применению криогенного метода лечения в зависимости от клинико-морфологических характеристик рецидивной опухоли и вида предыдущего лечения (Kim D.P. et al., 2019; Soong L.C., Keeling C.P., 2018).

Актуальной задачей является анализ непосредственных и отдаленных результатов применения различных подходов к лечению рецидивов рака кожи в зависимости от клинических и морфологических характеристик новообразования. В отечественной литературе описано метастазирование рецидивов базальноклеточного рака кожи (Рындин В.Д., Петровичев Н.Н., Красницкий Ю.Н., Стилиди И.С., 1988). Исследование частоты возникновения повторных рецидивов и регионарных метастазов при рецидивирующих формах базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи в зависимости от распространенности и морфологически характеристик опухоли является актуальной задачей клинической онкологии. (Гаранина О.Е. и др., 2018; Wei M.Z. et al., 2018; Navarrete-Dechent C. et al., 2015).

Цель исследования

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 и криогенными 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.

Методы и методология исследования

В исследование включены данные 177 больных (90 мужчин и 87 женщин), которые проходили обследование и 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.

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 криолучевого 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 криолучевому лечению базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы и лица.

Личный вклад

Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании и лечении пациентов с рецидивами рака кожи, а также в изучении историй болезни и результатов лечения 177 больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, включенных в исследование. Автор освоил методы, использованные в работе, провел статистическую обработку и анализ полученных данных. Диссертантом лично были сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки»), п.4. «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» и п. 5. «Совершенствование методов лучевой терапии и радиохимиотерапии» и паспорту специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни («медицинские науки»), п.4 «Совершенствование лечения кожных и венерических заболеваний на основе последних исследований по их этиологии и патогенезу. Новые методы и схемы лечения дерматозов современными медикаментозными средствами, физиотерапевтическими процедурами, диетой, психотерапевтическими воздействиями. Санаторно-курортное лечение. Реабилитационные мероприятия. Разработка новых критериев излеченности».

Положения, выносимые на защиту

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

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

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.

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

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в работу онкологического отделения хирургических методов лечения №10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, а также используются в учебном процессе на кафедре онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России при чтении лекций и проведении семинарских занятий.

Апробация

Диссертация обсуждена на научно-практической конференции с участием кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, кафедры дерматовенерологии лечебного факультета, кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделения опухолей головы и шеи, отделения общей онкологии и отделения биотерапии опухолей НИИ КО им. Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 7 июня 2019 года. 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.

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в 5 научных работах, из них 4 статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 34 рисунками. Указатель

использованной литературы содержит 274 библиографических источников, в том числе 84 отечественных и 190 иностранных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы

В онкологическом отделении хирургических методов лечения №10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в 2001-2017 гг. проходили обследование и лечение 177 больных с рецидивами базальноклеточного рака кожи (БРК) и плоскоклеточного рака кожи (ПРК), в том числе 90 мужчин (50,1 %) и 87 женщин (49,9 %), средний возраст – 65,5 лет (от 28 до 91 г.). Во всех случаях диагноз был подтвержден морфологическим исследованием опухоли, БРК диагностирован у 149 (84,2%) больных, 28 (15,8%) пациентов поступили в клинику с рецидивами ПРК.

Всем пациентам на амбулаторном этапе проводили сбор анамнеза болезни, клиническое обследование, оценку распространенности опухоли по данным осмотра и инструментального обследования с определением степени вовлеченности в опухолевый процесс прилежащих органов, анатомических структур головы. При необходимости проводили консультации профильных специалистов. Четкие границы опухоли наблюдались у 49 (27,7%) больных, в остальных случаях наблюдался 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. В большинстве наблюдений опухоль распространялась на соседние анатомические структуры, занимая значительные по площади участки кожного покрова.

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. Криодеструкция опухоли была выполнена у 36 (20,3%), фотодинамическая терапия – 15 (8,5%), у 8 (8,5%) больных выполнялась лазерная деструкция первичной опухоли. Комбинированное лечение по поводу первичной опухоли было проведено у 2 (1,1%) больных, 1 пациентке – проводилось лечение топическими средствами.

В качестве второго метода лечения по поводу возникшего рецидива рака кожи хирургическое удаление опухоли было выполнено у 15 (28,8%) больных. Таким образом, у 71,2% (37) пациентов лечение рецидивной опухоли в онкологических учреждениях по месту жительства проводилось нехирургическими методами. Лучевая терапия (ЛТ) была проведена у 18 (34,6%) пациентов, в 9 случаях – повторно. У 6 больных выполнялась лазерная деструкция рецидивной опухоли, фотодинамическая терапия – у 2 больных. Криодеструкция рецидивной

опухоли была выполнена у 11 больных, во всех случаях по месту жительства. У 31 больного до поступления в ФГБУ «МНИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» лечение по поводу рецидивов рака кожи головы проводилось 3 и более раз, при этом в качестве третьего вида лечения 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%) больных.

Методы лечения

В рамках настоящего исследования тактика лечения больных определялась после обследования и проведения консилиума с участием хирурга, радиолога, терапевта, анестезиолога-реаниматолога и других специалистов в зависимости от характера опухоли и индивидуальных особенностей пациента. Во всех случаях лечение носило радикальный характер. Хирургическое удаление опухоли было выполнено у 107 (60,5%) больных, криодеструкция рецидивов у 44 (24,8%), у 26 (14,7%) пациентов с местно-распространенными формами рецидивов рака кожи головы был использован новый крио-лучевой способ лечения, разработанный в ФГБУ «МНИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

При проведении криохирургического и крио-лучевого лечения использовали отечественные портативные и стационарные многофункциональные криогенные аппараты КРИО-02, КРИО-05, «КРИО-01 ЕЛАМЕД». В качестве хладоагента применяется жидкий азот. В зависимости от локализации, распространенности, клинической формы опухоли использовали контактный способ криогенного воздействия, криоорошение, пенетрационный способ, а также их сочетание. Для достижения гарантированного разрушения тканей в заданном объеме выполняли не менее 3 циклов замораживания и естественного оттаивания тканей. Показаниями к криодеструкции рецидивов рака кожи служили новообразования с экзофитным и поверхностным типами роста, с клинически четкими границами поражения без глубокой инфильтрации подлежащих тканей, расположенные в эстетически и функционально важных зонах.

При лечении 26 больных с местно-распространенными формами рецидивов БКР и ПКР кожи головы был применен крио-лучевой способ лечения. Во всех случаях метод применялся в сложных клинических ситуациях при местно-распространенных рецидивах с инфильтративным ростом, нечеткими границами, поражении органов и структур лица, имеющих особое функциональное и эстетическое значение.

Методика крио-лучевого лечения включает проведение лучевой терапии с предварительным локальным охлаждением опухоли непосредственно перед каждым сеансом облучения. Согласно полученным экспериментальным и клиническим данным, охлаждение клеток злокачественной опухоли непосредственно перед лучевым воздействием усиливает их

повреждение при последующем облучении, повышая эффективность лечения. Процедура локального охлаждения тканей производилась за 10-15 минут до облучения, как правило, способом криоорошения. При разработанных режимах охлаждения не возникало отека тканей, что обеспечивало возможности повторного охлаждения тканей перед каждым сеансом облучения и контроля степени регрессии опухоли в процессе лечения.

Лучевое лечение проводили 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. В процессе лечения при дозе облучения 45-50 Гр оценивали степень регрессии опухоли, при этом полная регрессия опухоли служила основанием для продолжения крио-лучевого лечения до радикальной дозы.

Наблюдение пациентов и статистическая обработка данных

Всех больных обследовали 1 раз в 3 месяца в течение первого года после лечения. В течение последующих 2 лет кратность контрольных осмотров составляла 1 раз в 6 месяцев, затем – 1 раз в год. Сроки наблюдения пациентов после лечения составляли от 2 до 11 лет с медианой 7 лет.

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 %) встречаемости признаков в выборке, 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. Продолжительность жизни и время до прогрессирования оценивались с помощью метода Каплана-Мейера. 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.

Хирургическое лечение

Хирургическое удаление рецидивов рака кожи головы и шеи было выполнено 107 пациентам, в том числе 85 больным с рецидивами БКР и 22 больному с ПКР. Этот метод лечения был использован преимущественно в качестве единственно возможного радикального лечения, когда применение других, органосохраняющих видов лечения, было невозможно.

Показаниями к хирургическому методу лечения служили местно-распространенные рецидивы рака кожи после лучевой терапии, поражение опухолью костной ткани, вовлечении в процесс тканей глазницы наличие глубокого опухолевого инфильтрата. Иссечение рецидивной опухоли производили в пределах здоровых тканей, отступив 1-1,5 см от клинически определяемого края опухоли с учетом возможного «субклинического» распространения. Удаление препарата производили единым блоком, при этом в блок удаляемых тканей включались рубцы после ранее проведенного лечения. 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 хирургического удаления рецидивов рака кожи производилась гистологическая оценка краев резекции. Локализация и морфологическая форма новообразований, подвергнутых хирургическому удалению, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Локализация и морфологическое строение рецидивов рака кожи, подвергнутых хирургическому удалению

Локализация опухоли	Базальноклеточный рак кожи	Плоскоклеточный 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%)

Способы 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. В таблице 2 представлены способы реконструкции дефектов. В большинстве случаев для замещения дефектов использовались местные ткани головы и шеи, которые идентичны по цвету и толщине, утраченным структурам, что позволяло достигать наилучших эстетических и функциональных результатов.

Таблица 2 – Виды пластического замещения дефектов при хирургическом удалении рецидивов рака кожи головы и шеи

Способы реконструкции дефектов	Локализация опухоли						Итого
	Средняя зона лица	Щека и околоушная область	Волосистая часть головы	Ушная раковина	Лобная область	Кожа шеи	
Ушивание дефекта после мобилизации краев раны	5	2	-	-	-	1	8
Мобилизация прилежащих тканей путем дополнительных разрезов	5	5	6	5	7	1	29
Перемещение лоскутов на питающей ножке	31	4	4	2	-	-	41
Свободная кожная пластика	-	-	5	-	4	-	9
Комбинированная кожная пластика	2	-	1	-	-	-	3
Свободные лоскуты на микрососудистых анастомозах	-	-	3	-	2	-	5
Без пластики: экзопротезирование.	8	-	-	4	-	-	12
Всего	51	11	19	11	13	2	107

При последующем длительном наблюдении пациентов повторные рецидивы рака кожи были диагностированы у 23 (21,5%) больных. 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. От прогрессирования заболевания умерли 11 (10,3 %) больных с рецидивами рака кожи, подвергнутого хирургическому удалению, от сопутствующих заболеваний – 5 (4,8 %).

Криодеструкция рецидивов рака кожи

Метод криодеструкции был применен при лечении 44 больных с рецидивами рака кожи, среди которых было 23 женщины и 21 мужчина в возрасте от 29 до 89 лет (средний возраст 64,3 года). Криогенный метод применялся по показаниям в группе пациентов с рецидивами рака кожи, имевшими четкие границы и распространявшимися в пределах кожи. При глубоком инфильтративном росте опухоли, поражении мышц, больших слюнных желез, хрящевой и костной ткани криодеструкцию не применяли.

При поступлении в клинику опухолей головы и шеи у 42 больных имелись рецидивы БРК после различных видов лечения, в том числе после ЛТ – у 13 больных, после фотодинамической терапии – у 11, после хирургического удаления опухоли – 7, лазерной коагуляции – 7, криогенного лечения – 4. Рецидивы рака кожи, подвергнутые криохирургическому воздействию, не проникали глубоко за пределы кожи и, как правило, распространялись в областях с возможностью контроля глубокого края опухоли, что позволяло с высокой точностью планировать необходимую зону криогенного некроза. Криохирургическое лечение считалось показанным при новообразованиях, границы которых были четко определены и доступны для контролируемого низкотемпературного воздействия, то есть при ограниченных рецидивах рака кожи.

Локализация и морфологическая форма рецидивных новообразований, подвергнутых криодеструкции, представлена в таблице 3. 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. У 42 (95,4%) пациентов был выявлен БРК, у 2 (4,6%) больных – ПРК. У 37 (84,1%) из 44 больных рецидивные новообразования были размером менее 3 см.

После криодеструкции рецидивов рака кожи повторные рецидивы заболевания при последующем наблюдении возникли у 17 (38,6%) из 44 больных: у обоих пациентов с ПРК (100%) и в 15 из 42 (35,7 %) случаях при БРК. По поводу повторных рецидивов 10 больным были выполнены хирургические вмешательства в объеме широкого иссечения опухоли с одномоментной реконструкцией дефектов различными способами.

Криодеструкция повторного рецидива БРК была выполнена 4 больным. В 2 случаях у больных возникли повторные рецидивы, что потребовало полного хирургического удаления

органов – наружного носа и ушной раковины. Таким образом, выполнение повторной криодеструкции рецидивов рака кожи, по нашему мнению, в большинстве случаев нецелесообразно и может рассматриваться только в особых, редких клинических ситуациях, когда форма и расположение опухоли позволяют четко оценить границы поражения и выполнить достаточно широкое, радикальное воздействие. Однако выполнение подобных вмешательств возможно только в специализированных клиниках, располагающих большим опытом криогенного лечения.

Таблица 3 – Локализация и морфологическая форма рецидивов рака кожи, подвергнутых криодеструкции (n=44)

Локализация опухоли	Базальноклеточный рак	Плоскоклеточный 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

Криохирургический метод, примененный по показаниям и с соблюдением разработанных необходимых требований позволил достичь стойкого излечения без хирургических вмешательств у 31 из 42 больных (73,8%) с рецидивами БКР, которые во всех случаях опухоли поражали эстетически и функционально важные зоны лица. После криохирургического удаления рецидивов базальноклеточного рака кожи при наступлении стойкой регрессии опухоли во всех случаях больным 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.

Результаты криохирургического лечения рецидивов базальноклеточного рака кожи в зависимости от размеров опухоли представлены в таблице 4.

Во всех случаях повторно возникшие рецидивы рака кожи головы были успешно удалены хирургическим методом. Летальности от рака кожи в данной группе больных не было. Согласно полученным данным, криодеструкция не показана при рецидивах базальноклеточного рака кожи размерами более 3 см. Также криодеструкция не показана при рецидивах плоскоклеточного рака кожи, у обоих пациентов возникли повторные рецидивы рака кожи, которые были удалены хирургическим методом. Наилучшие отдаленные результаты отмечены при размерах рецидивной опухоли менее 1 см, в данной группе больных не возникло повторных рецидивов заболевания.

Таблица 4 – 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%)

Крио-лучевой метод лечения больных с рецидивами рака кожи

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

Распределение пациентов по локализации опухоли представлено в таблице 5.

Таблица 5 – 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
Ушная раковина	2	7,7
Теменная область	1	3,9
Итого	26	100

Противопоказаниями к проведению крио-лучевого лечения являлись рецидивы рака кожи после ЛТ, деструкция опухолью костной ткани, инфильтрация тканей глазницы, что обусловлено сложностью воспроизведения требуемых параметров крио-лучевого воздействия в данных клинических ситуациях.

В 94% случаев опухоль поражала наиболее важную в эстетическом и функциональном отношении «Н-зону» лица. В таблице 6 представлены размеры рецидивной опухоли в данной группе больных. У 20 больных из 26 размеры рецидивной опухоли превышали 3 см. На коже носа рецидивная опухоль располагалась у 15 больных. ПКР с ороговением кожи носа был у одного пациента, у остальных 14 больных наблюдались рецидивы БКР после различных видов лечения. В результате крио-лучевого лечения полная регрессия опухоли была отмечена у 14 пациентов. 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. Метастаз БКР отмечен у одной пациентки 84 лет – в мягких тканях правой щеки на расстоянии не менее 3 см от рецидивной опухоли кожи носа.

Таким образом, рецидивы рака кожи носа были успешно излечены у всех пациентов с оптимальным сохранением местных тканей. Благодаря хорошей регенерации тканей лица все пациенты трудоспособного возраста сохранили прежнее место работы и социальные контакты. У пациентов пожилого и преклонного возраста удалось избежать обширных травматичных оперативных вмешательств.

Таблица 6 – 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 процессе крио-лучевого лечения и после его окончания осложнений отмечено не было. Сохранение формы, структуры местных тканей с образованием мягких рубцов позволяло осуществлять последующий адекватный онкологический контроль за зоной опухоли.

Таблица 7 – 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(57,7%)
Возник повторный рецидив	2	-	-	2(7,7%)
Выбыли из-под наблюдения	-	1	-	1(3,8%)
Умерли от сопутствующих заболеваний	1	5	3	8(30,8%)
Итого	7	14	6	26

В таблице 7 представлены отдаленные результаты крио-лучевого лечения больных с распространенными рецидивами рака кожи в зависимости от сроков наблюдения. 15 больных наблюдались в сроки от 2 года до 10 лет без признаков рецидива опухоли. Умерло 8 пациентов от сопутствующей патологии, не связанных с опухолью в различные сроки после лечения, летальных исходов вследствие рецидивов рака кожи в период наблюдения зафиксировано не было.

Полная регрессия опухоли при крио-лучевом лечении местно-распространенных рецидивов рака кожи головы и лица была достигнута у 23 (88,5%) больных. При последующем наблюдении рецидивы возникли у 2 больных (7,7%).

Таким образом, применение крио-лучевого способа лечения больных с местно-распространенными рецидивами БРК и ПРК обеспечивает новые возможности в лечении данного контингента больных, позволяет достичь полной регрессии новообразований с сохранением тканей лица, хорошими эстетическими, функциональными и отдаленными результатами, оптимальной реабилитацией пациентов после лечения.

Отдаленные результаты лечения больных с рецидивами рака кожи головы и шеи

Сроки возникновения повторных рецидивов рака кожи колебались от 6 до 34 месяцев (медиана 14,5 мес.). В таблице 8. представлено количество 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 БРК и ПРК (22,8% и 25% соответственно).

Прогностически неблагоприятными формами заболевания явились рецидивы метатипического рака и низкокодифференцированного плоскоклеточного рака кожи. При

метатипическом раке кожи рецидивы возникли у 7 из 11 больных (63,6%), при других формах – 19,6%. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 8 – 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%

Также высокая частота рецидивов наблюдалась после удаления низкодифференцированного ПКР – у 3 из 5 больных (60%), тогда как после удаления других форм ПКР данный показатель составил 17,4%.

Результаты лечения зависели от распространенности рецидивной опухоли. Так, при расположении новообразования в пределах кожи и подкожно-жирового слоя рецидивы возникли у 16 из 88 больных (18,2%), при распространении опухоли на глубжележащие ткани – мышцы, хрящи, кости черепа, число рецидивов составило 28% (у 25 из 89 больных).

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 статистически значимо чаще ($p < 0,05$) у 17 (32,7%) из 52 больных. 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. Частота повторных рецидивов в зависимости от локализации опухолевого процесса представлена в таблице 9. Не было отмечено возникновения рецидивов заболевания ни у одного из двух больных после иссечения рецидивов БКР шеи. При локализации опухоли в средней зоне лица рецидивы возникли у 18,5% больных.

Таблица 9 – 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	-	-
Всего больных	177	41	23,2

После удаления рецидивов рака кожи свода черепа частота возникновения повторных рецидивов опухоли составила 35,3%. 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. Высокая частота 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.

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.

При сравнении результатов криохирургического (у 36 пациентов) и хирургического методов лечения было установлено следующее. После криодеструкции рецидивов рака кожи 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-фузлярного иссечения клетчатки шеи.

Несмотря на значительно большую, по сравнению с хирургическим методом, частоту рецидивов рака кожи после криодеструкции (27,8% против 2,4%) в группе криохирургического лечения в итоге от рака кожи были излечены все больные путем 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 нами было проведено сравнение отдаленных результатов хирургического и крио-лучевого методов лечения в группах больных, сопоставимых по распространенности и морфологии новообразований. Первую группу составили 18 пациентов, получавших крио-лучевое лечение. Во всех случаях имелись местно-распространенные рецидивы БРК и ПРК, опухоли имели инфильтративный тип роста и распространялись за пределы кожи, но не поражали хрящевую или костную ткани. Аналогичная группа, которую составили 10 пациентов, была выделена из числа больных, которым выполнялось хирургическое удаление опухоли. В данную группу не включались больные, которым ранее проводилась ЛТ, а также пациенты с метатипическим типом БКР и низкодифференцированным плоскоклеточным раком, поскольку данных форм опухолей не было в группе крио-лучевого лечения.

Установлено, что после хирургического удаления рецидивов рака кожи повторные рецидивы возникли у 3 (30%) из 10 больных, при крио-лучевом лечении рецидивы возникли статистически значимо реже ($p < 0,05$) – у 2 (11,1%) из 18 больных. Летальных исходов от прогрессирования заболевания не наблюдалось после применения обоих методов лечения, однако, у одной больной после хирургического удаления опухоли при возникновении повторного рецидива потребовалось выполнение калечащей операции – экзентерации орбиты.

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 БРК и у 8 из 28 (28,6%) пациентов с рецидивами ПРК.

Метастазирующие формы рецидивов БРК 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 БРК 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 криолучевое 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 БРК 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 пациента умерли от прогрессирования опухоли, одна пациентка от сопутствующих заболеваний, один пациент жив, один выбыл из-под наблюдения.

Регионарные метастазы ПРК наблюдались у 8 больных, что составило 28,6% от всех больных с рецидивами заболевания. Частота возникновения регионарных метастазов зависела от морфологического строения опухоли. У 5 из 8 пациентов метастазы, так же, как и первичная опухоль, имели строение низкодифференцированного ПРК.

Всего из 177 больных, включенных в исследование, низкодифференцированный ПРК был у 5 (2,8%) больных и во всех случаях у пациентов возникли регионарные метастазы, у одной больной – отдаленные метастазы в позвоночнике. В группе из 23 больных с высокодифференцированным ПРК регионарные метастазы возникли в 3 (13%) случаях. Таким образом, при рецидивах высокодифференцированного ПРК отсутствуют достаточные основания для выполнения превентивных операций на шее, однако, необходим регулярный контроль зон регионарного метастазирования. При любом подозрении на наличие метастазов в лимфатических узлах шеи показано выполнение фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи.

По поводу метастазов рецидивов ПКР кожи головы у 7 больных были выполнены хирургические вмешательства в объёме фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи, при этом 2 больным в плане комбинированного лечения проводилась послеоперационная ЛТ. 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.

Разработанные тактические подходы к лечению больных с рецидивами БРК и ПКР позволили достичь оптимальных функциональных, эстетических и отдаленных результатов. Несмотря на большую распространенность опухолевого процесса в исследуемой группе больных, показатели 3 и 5-летней безрецидивной выживаемости после лечения рецидивов рака кожи составили 75,3% и 71,7% соответственно. Применение по показаниям криохирургического и криолучевого методов лечения позволило достигать стойкого излечения пациентов с сохранением индивидуального анатомического рельефа и функций органов и анатомических образований головы.

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 опухоли в пределах кожи частота повторного рецидивирования заболевания составила 3,1%, при поражении мышечной и костной ткани – 25,6% 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 опухоли 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

Основным методом лечения больных с рецидивами рака кожи является хирургическое удаление опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта.

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.

Криолучевой 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пустынский, И.Н. Лечение больных с местнораспространенными рецидивами рака кожи лица крио-лучевым методом / И.Н. Пустынский, Т.Д. Таболиновская, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева, Р.И. Азизян, Е.В. Кива, А.В. Егорова, С.Б. Петерсон // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т.16, №6. – С. 67–72.
2. Пустынский, И.Н. Метастазы рецидивов базальноклеточного рака кожи головы / И.Н. Пустынский, Т.Д. Таболиновская, Е.В. Кива, Р.И. Азизян, А.В. Егорова, С.Б. Петерсон. Дифференцированный подход к лечению больных с рецидивами базальноклеточного рака кожи головы // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 85, № 6.2. – С. 220-226.
3. Кива, Е.В. Дифференцированный подход к лечению больных с рецидивами базальноклеточного рака кожи головы / Е.В. Кива, А.С.Дворников, И.Н. Пустынский, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева, А.В. Егорова, С.В. Чулкова, Н.В. Лепкова, С.Б. Петерсон // Хирург. – 2019. – №1-2. – С. 28-38.
4. Кива, Е.В. Криохирургический метод в лечении больных раком кожи головы и шеи / Е.В. Кива, А.С. Дворников, И.Н. Пустынский, А.В. Егорова, С.В. Чулкова, А.В. Грищенко, Н.В Лепкова., И.А. Гладилина, С.Б. Петерсон // Вестник РНЦРР. – 2019. – № 1. – 80-94.
5. Пустынский, И.Н. Отдаленные результаты криодеструкции первичных и рецидивных форм рака кожи головы и шеи / И.Н. Пустынский, Е.В. Кива, А.С. Дворников // Материалы V Конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием 29-30 марта 2019 г., г. Москва. – С. 41-42.