

УДК 617.77-006.6[02-073-08-036.8]001.33

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ КОЖИ ВЕК: ВСТРЕЧАЕМОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ**А. С. Буйко**, гл. науч. сотр., профессор

ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В.П.Филатова АМН Украины», Одесса

Злоякісні епітеліальні новоутворення шкіри повік локально агресивні пухлини, рідко метастазують і число їх постійно росте. Можуть заподіяти значний збиток повікам і периокулярній шкірі. Успішне лікування пухлини вимагає розуміння її широкого клінічного спектру і знання чинників ризику, пов'язаних з терапевтичною невдачею. Питання відносно оптимальної терапії не вирішене. Стратегія лікування формується на індивідуальній основі, зважаючи на розмір пухлини, анатомічну локалізацію і структуру зростання. Потрібно також враховувати імунний статус і тривалість життя пацієнта. Повне видалення пухлини може бути стимулюючим, оскільки злоякісні епітеліальні пухлини повік часто поширюються поза клінічно очевидних країв. Показник частоти рецидивів при крихірургії злоякісних епітеліальних пухлин шкіри повік склав 4,6%, що значно менше, ніж при традиційній хірургії (від 7 до 30%). Оскільки запобігання більш бажане, ніж лікування, людина повинна бути інформована про те, що поява пухлин шкіри може бути зменшена використанням засобів захисту від сонця.

Ключевые слова: кожа век, эпителиальные опухоли, способы лечения.**Ключові слова:** шкіра повік, епітеліальні пухлини, засоби лікування.

Злокачественные эпителиальные опухоли (ЗЭО) кожи век — заболевание людей, в основном, пожилого возраста. Период самого большого риска для их развития начинается на четвертом десятилетии и увеличивается с повышением возраста. Так, по данным Holme, заболеваемость базальноклеточной карциномой (БКК) среди лиц старше 75 лет была приблизительно в 5 раз выше, чем между 50 и 55 годами, а плоскоклеточной карциномой (ПКК) — приблизительно в 35 раз [1]. Заболеваемость ПКК увеличивается с возрастом более быстро, чем БКК [1].

Чаще всего ЗЭО кожи представлены БКК, самой распространенной злокачественной опухолью кожи человека, составляющей почти 80 % всех злокачественных эпителиальных опухолей кожи [2]. БКК локализуются преимущественно (80 % случаев) на коже головы и шеи, из них до 10 % на коже век. В 85 % всех случаев метастазирования рака кожи век и 90 % случаев рецидива происходят именно на этих участках [3].

Следует сказать, что эпидемиологическому изучению БКК во всем мире препятствовало и препятствует отсутствие больничной статистики относительно большинства опухолевых образований кожи в противоположность висцеральному раку. Как отмечают Diergen, Rubin с соавт «...абсолютную встречаемость БКК трудно определить, так как данные высокого эпидемиологического

качества о заболеваемости по раку кожи редки, потому что традиционная регистрация рака обычно исключает рак кожи или, по крайней мере, она неполна» [4, 5]. Имеются единичные сообщения о заболеваемости ЗЭО кожи в некоторых регионах мира, а разброс данных, приведенных в этих работах, подтверждает недостаточность информации о заболеваемости (табл. 1). Причиной таких высоких показателей заболеваемости раком кожи век в Австралии (см. табл. 1) до сих пор однозначного объяснения нет.

Заболеваемость ЗЭО кожи у популяции лиц со светлой кожей пропорционально увеличивается с приближением к экватору — она удваивается при каждом снижении на 8-10 градусов по широте. [6]. По другим данным, основанным на популяционных исследованиях в крупных городах Северной Америки, заболеваемость раком кожи удваивается на каждые 3 градуса 48 минут по широте [7].

Заболеваемость раком кожи быстро растет в Европе, США, Канаде и Австралии со средним увеличением 3-8 % в год, начиная с 60 годов XX века [8, 9, 10]. По результатам английского эпидемиологического исследования, у популяции Южного Уэльса за 6-месячные периоды 1988 и 1998 года показатель заболеваемости раком кожи век на 100 000 жителей вырос от 13,8 до 21,2 соответственно

© А. С. Буйко, 2009.

[1]. В юго-западном регионе Финляндии, по данным Saari, показатель средней ежегодной заболеваемости БКК века на 100 000 населения статистически значительно увеличился от **0,82** в период 1977-1979 до **2,88** в 1995-1997 [11]. В юго-восточном регионе Нидерландов в период с 1973 по 2000 год связанная с возрастом заболеваемость БКК кожи век у европейской популяции, по данным de Vries, увеличилась от 3,2 до 7,4 на 100 000 жителей у мужчин и от 2,7 до 6,2 у женщин. [12]. Средний стандартизированный возрастом показатель заболеваемости раком кожи век в Сингапуре, по данным Lee, был очень низким: у мужчин за 28 лет (1968-1995) он составил 0,65 на 100 000 жителей и у женщин 0,55 на 100 000. При этом только у женщин отмечено увеличение показателя заболеваемости с 0,31 между

1968 и 1972 годами до 0,68 на 100 000 жителей между 1993 и 1995. Напротив, у мужчин он остался довольно устойчивым [13]. В Соединенных Штатах заболеваемость первичным раком кожи повысилась с 380 000 — 400 000 человек в 1994 году до 600 000 в 2002 году, составляя почти 80% всех эпителиальных образований кожи. Это налагает огромное бремя на американское здравоохранение с точки зрения приоритетности определения числа заболевших, профилактики заболевания и его лечения. В 2005 году предполагалось увеличение до 1 миллиона случаев рака кожи США [14].

По нашим прямым и косвенным расчетам, до 2002 года показатель встречаемости ЗЭО кожи век в Одесской области должен составлять не менее 12 человек на 100 000 жителей.

Таблица 1

Встречаемость базально-клеточной карциномы в некоторых регионах мира

Страны, города		Год публикации	Число БКК кожи век на 100 000 жителей		Число ПКК кожи век на 100 000 жителей		Всего
			Муж	Жен	Муж	Жен	
Австралия	Townsville	1998	164	96	107	60	427
	Nambour	1996	166	126	83	38	413
	Tasmania	1993	12	6,6	5,1	1,6	25,3
Европа	Wales, UK	2000	10,2	8,4	2,0	0,7	21,3
	Hull, UK	1994	9,3	8,2	2,3	1,7	21,5
	Scotland, UK	1998	4,0	3,0	1,4	0,7	9,1
	Finland	1999	3,9	3,6	0,6	0,3	8,4
	Netherlands	1991	3,7	2,6	0,9	0,24	7,44
США	New Hampshire	1991	13	7,0	2,6	0,64	23,2
	Rochester	1997	14	9,9	12	5,7	41,6
	Другие	1994	33	17	6,5	2,1	58,6
Азия	Сингапур	1999	0,65	0,55			1,2

Факторы риска

В настоящее время рассматриваются следующие вероятные основные причины повышения показателей заболеваемости раком кожи: увеличение инсоляции, увеличение пребывания на открытом воздухе и продолжительности жизни, истощение слоя озона. Как экологические, так и наследственные факторы играют роль в патогенезе ЗЭО кожи век. Самые важные факторы риска — светлый цвет кожи, неспособность к загару и хроническая инсоляция.

Принимая во внимание, что плоскоклеточный рак прямо связан с совокупной инсоляцией, отношения между УФ облучением и риском БКК более сложные. Интенсивное непостоянное действие солнца связано с более высоким риском появления БКК, чем подобная степень облучения непрерывного действия. Риск рака кожи значительно выше при региональной подверженности солнцу в период детства и юности [15, 16, 17].

Риск БКК кожи увеличен у белой популяции, особенно с синей радужкой, I и II типом кожи (слабый и плохой загар, веснушки после инсоляции)

и рыжими или белокурыми волосами. БКК кожи век крайне редки в популяциях с черной и желтой кожей и испанцев, исключая чернокожих альбиносов. Более чем 80% БКК кожи возникают в областях тела, которые часто подвергаются солнечному свету — голова, шея и тыльная сторона руки. БКК также довольно часто появляются на носу [18]. Частота БКК у людей молодого возраста увеличивается, возможно, в результате увеличения степени инсоляции [19, 20].

Ультрафиолетовое облучение (УФ)

Очевидная поддерживающая роль УФ облучения, как причина БКК кожи, базируется на следующих наблюдениях: 1) тенденция возникновения БКК на коже, подверженной инсоляции; 2) высокий показатель БКК кожи среди людей, работающих на открытом воздухе; 3) предрасположенность к БКК светлокотых индивидуумов и редкость БКК кожи среди людей с темным цветом лица; 4) исключительно высокий показатель БКК у людей с болезнями типа альбинизма и xeroderma pigmentosum, чувствительность к УФ свету; 5) общее снижение распространенности БКК кожи с увеличением ши-

роты и б) способность УФ света вызвать рак кожи у экспериментальных животных.

Хроническая подверженность УФ облучению вызывает характерные изменения, связанные со старением кожи. У большинства индивидуумов УФ облучение стимулирует продукцию меланосом, создающих загар. Механизм, которым УФ свет вызывает БКК кожи, полностью не ясен, хотя очевидность предполагает первичное поражение ДНК [21].

У людей с пигментной ксеродермой (*xeroderma pigmentosum*) в раннем возрасте развиваются множественные ЗЭО кожи, включая БКК, вследствие неспособности восстановить ДНК, поврежденную УФ светом [22]. Заболеваемость ЗЭО кожи высока у индивидуумов с высокой совокупной дозой УФ облучения, но имеется парадоксальный недостаток доказанности причинной связи между инсоляцией и раком кожи у работающих на открытом воздухе [23].

Дисфункция иммунной системы

Влияние дисфункции иммунной системы на развитие ЗЭО кожи, в основном, базируется на клинических наблюдениях. Очевидно, что пациенты со сниженной иммунной защитой имеют увеличенный риск заболеваемости ЗЭО кожи. Наиболее известен риск развития плоскоклеточной карциномы у пациентов с лимфомой, лейкоемией и трансплантацией почки [24, 25, 26].

Лица с приобретенным синдромом иммунной недостаточности (СПИД), по некоторым данным, чаще подвергаются риску развития ЗЭО кожи. В отличие от пациентов с пересаженной почкой, у людей со СПИДом более высока вероятность развития БКК, чем плоскоклеточной карциномы [27].

Однако результаты этих клинических наблюдений плохо коррелировали со специфическими дефектами иммунной функции. Имеются противоречивые данные относительно концентрации периферических Т-клеток у пациентов с БКК. Было найдено, что уровень Т-клеток снижен у пациентов как с маленькими, так и с большими БКК. Эти показатели возвращались к норме после удаления маленьких опухолей, но оставались пониженными у пациентов с БКК, превышающими 2 см в диаметре. Однако Weimar сообщил о нормальном числе Т и В лимфоцитов у пациентов с БКК и плоскоклеточной карциномой. Гуморальный иммунитет у пациентов с БКК нормален. Циркулирующих антител к БКК у заболевших не было обнаружено. Плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулин, могут быть обильно представлены в строме, которая окружает инвазивную БКК [25]. Таким образом, есть несколько причин полагать, что дефекты местной или системной иммунной функции играют роль в патогенезе ЗЭО кожи, но механизм, которым иммунная дисфункция способствует развитию опухоли, полностью не понят.

Ионизирующая радиация

ЗЭО кожи может возникнуть в зоне предыдущего ионизирующего облучения, как позднее осложнение лучевой терапии, используемой для лечения рака головы и шеи. Латентный период между облучением и началом клинической видимой опухоли длительный, в диапазоне десятилетий. Пороговое количество радиации, вызывающее раковые образования кожи, не установлено, но низкие дозы до 45 Грей связывают с развитием БКК кожи головы [28]. Предполагается, что существуют отдельные механизмы репарации ДНК при поражениях, индуцированных ионизирующей радиацией и УФ облучением [29].

Другие причины

Химические канцерогенные вещества типа мышьяка, табака, изделий угольной смолы и псоралена могут также способствовать развитию ЗЭО кожи, прежде всего ПКК. Атомная радиация также увеличивает риск развития ЗЭО век. Ряд заболеваний человека таких, как хронические язвы, ожоговые шрамы, папилломavirus инфекция могут увеличить риск развития ЗЭО кожи, особенно ПКК. Например, использование раствора Фовлера (*potassium arsenite*), применявшегося в течение многих десятилетий для лечения рассеянного псориаза и астмы, внесло свой вклад во многие случаи рака кожи [30].

Что касается канцерогенного действия табака на кожный покров, то данные разноречивы. В штате Атланта (США) было проведено ретроспективное случай-контроль исследование для изучения связи между курением сигарет и развитием рака кожи век, которое показало статистически значимую связь заболевания с курением только у женщин [31].

Классификация ЗЭО кожи век

Главная цель классификации опухоли состоит в том, чтобы иметь возможность связать различные типы опухоли с их поведением. Практически, классификация должна быть простой, удобной, воспроизводимой и обеспечивать небольшие вариации в результатах различных наблюдений. Существующая в русскоязычной литературе классификация ЗЭО кожи отражает все известные гистопатологические признаки опухолевого роста, но она предназначена скорее для процесса обучения специалиста, чем для клинического применения [32]. К сожалению, она не обеспечивает корреляции между показателями клинического течения и данными патоморфологии, что исключает возможность какого-либо прогноза поведения опухоли. Например, все наши попытки найти корреляционную связь между показателями клинического течения заболевания 1652 первичных опухолей и данными их патоморфологического исследования, в соответствии с этой классификацией, закончились неудачей.

В настоящее время в большинстве стран мира для сопоставимости результатов исследований разных клиник используется классификация pTNM 4-го издания (1997 год) Международного Противоракового Союза (UICC) [33]. Сравнительно с предыдущими она упрощена и предусматривает всего две позиции:

I — подтвержденные гистологически эпителиальные злокачественные опухоли кожи век: 1 — базально-клеточный рак, 2 — плоскоклеточный рак, 3 — рак слюнных желез.

II — анатомическую локализацию:

— первая стадия T1 — опухоль любого размера, не распространяющаяся на хрящ века, но поражающая край века в пределах 5 мм (рис. 1a);

— вторая стадия T2 — опухоль, распространяющаяся на хрящ века или поражающая край века в пределах 10 мм (рис. 1b);

— третья стадия T3 — опухоль распространяется по всей толщине века или поражает край века на протяжении более 10 мм (рис. 1c);

— четвертая стадия T4 — опухоль распространяется на соседние структуры (рис. 1d).

В этой классификации заложен ряд признаков, которые предполагают построение прогноза поведения опухоли. Однако они не полны. За рубежом большинством специалистов используются дополнительные морфологические признаки, которые включают всеми признанные формы структурного роста опухоли:

- узловой, включая микроузловой;
- инфильтративный, включая morpoeic;
- поверхностный, очевидный мультицентриальный;
- смешанный, включая комбинацию любых двух или всех вышеупомянутых типов.

Эти формы — основа простой классификации, которая связана с прогнозом поведения опухоли. Их присутствие, за исключением чисто узлового типа, связано с высоким риском неполного иссечения и вероятностью рецидива от 16,5% до 35,0% [34, 35].

Вышеизложенное можно суммировать следующим образом. Поскольку нет универсально принятых критериев гистологической классификации ЗЭО, единственной и самой важной для клинической практики является особенность их структурного роста — имеет опухоль ограниченную или инфильтративную структуру роста, определяющую прогноз заболевания. В основном, ограниченная структура клинически соответствует узловой опухоли, в то время как инфильтративная соответствует morpoeic разновидностям. Однако эти различия не абсолютны. Третья структура роста, названная «поверхностной» БКК, представляет другую разновидность из-за ее предполагаемого мультицентрального происхождения и горизонтального распространения [2]. Клинически распознать структуру

роста опухоли, по данным Rippey, возможно только в 60-70% случаев [35]. В связи с этим в большинстве зарубежных публикаций подчеркивается важность распознавания патологами типов структуры роста — особенно инфильтративной, поверхностной и микроузловой — и детализации их в патологическом заключении.

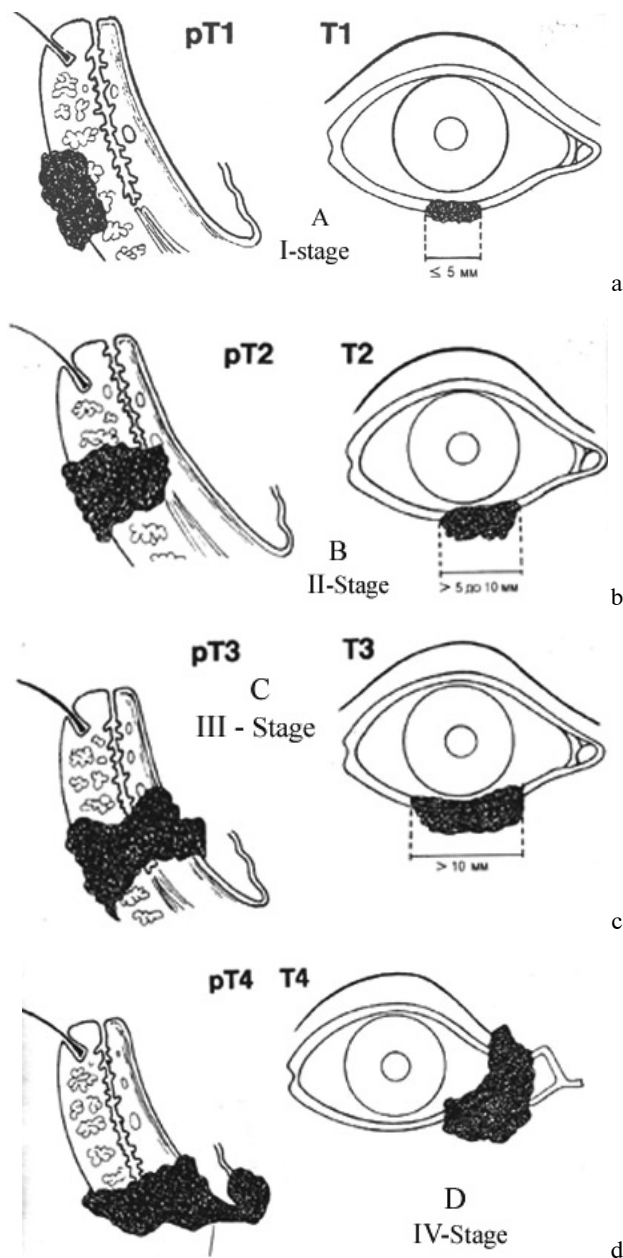


Рис. 1. Стадия злокачественных эпителиальных опухолей век по анатомической локализации (пояснения в тексте)

Клиника ЗЭО кожи век

ЗЭО кожи век обычно имеют медленный рост, редко распространяются в отдаленные органы и ткани. Их рост обычно ограничивается областью происхождения; однако некоторые ЗЭО могут инфильтрировать ткани трехмерным способом, всегда не очевидным при визуальном осмотре.

Если ЗЭО оставлена без лечения, или лечение неадекватно, она может причинить обширное разрушение ткани, особенно на лице, а при прорастании в полость черепа неизбежен летальный исход (рис. 2 — см. вклейку). Клиническое течение ЗЭО непредсказуемо. Она может остаться маленькой в течение многих лет, а может расти быстро или экстензия опухоли проходит последовательными всплесками, сменяющимися частичным регрессом.

Клинически различают три основные формы опухоли: узловатую, язвенную и поверхностную (склерозирующая, мультицентральная).

Узловой тип обычно представлен устойчивым жемчужным узлом с четкими границами и, нередко — с сосудами на поверхности. Иногда он пигментирован, маскируясь под меланому. В начале развития ЗЭО могут иметь вид кисты и могут быть перепутаны с кистами века. Весьма часто, поскольку узел медленно увеличивается в размере, он подвергается некрозу в центре (рис. 3, 4 — см вклейку). Следует помнить, что ЗЭО кожи независимо от формы роста всегда намного тверже доброкачественных!

Узловые формы в половине случаев растут медленно, годами, что успокаивает больного и иногда врача, приводя к печальным результатам. По нашим данным, пациент обращается, в среднем, только спустя 3 года после появления опухоли. ЗЭО кожи век могут иметь плоскостной рост и со временем изъязвляются, при этом четкость границ опухоли теряется (рис. 5 — см. вклейку).

Инфильтрирующая (morphaeform) форма БКК представляется в виде отвердевшей от желтой до коричневой «бляшки» или пластинки. Поверхность кожи обычно не повреждена, но может наступить фокальное изъязвление. Эти опухоли тверды на ощупь и имеют плохо определяемые края. Неоднородные корки, папулы и узлы рассеяны всюду по поверхности этих опухолей (рис. 6 — см. вклейку). Инфильтрация опухоли в пределах века может приводить к деформации и нарушению положения края века.

Рак мейбомиевых желез встречается редко, по нашим данным — всего 44 случая (2,8%) и трудно распознается. До стадии изъязвления опухоль имеет вид твердого узла под кожей или конъюнктивой века иногда с перифокальным воспалением, который очень похож на халязион. Из этих 44 случаев в 19 (43,2%) больные обратились после удаления «халязиона». Как следствие — рецидив опухоли (рис. 7 — см. вклейку).

Рак сальных желез типа sebaceous встречается очень редко (единичные случаи), и своевременный клинический диагноз его весьма сложен — он маскируется под локальный хронический блефароконъюнктивит (рис. 8 — см. вклейку). При неадекватном лечении ЗЭО кожи век упорно рецидивируют,

прорастают в мягкие ткани орбиты, что приводит к необходимости выполнения экзентерации орбиты. При прорастании в костные ткани их лечение бесперспективно. По современным представлениям, это происходит вследствие инвазии опухоли в эндотелий кровеносных сосудов [2].

ЗЭО кожи век редко метастазирует, в основном — в регионарные лимфоузлы. Это чаще происходит при плоскоклеточном раке и раке сальных желез [36]. Основные прогностические клинико-морфологические факторы риска:

— структурный рост опухоли: при инфильтративных — узловой, поверхностной и смешанной — вероятность рецидива высока из-за неполного иссечения опухоли;

— так называемые Н-зоны на поверхности лица в проекции эмбриональных швов; возникающие в их пределах ЗЭО имеют высокие показатели рецидива (рис. 9);

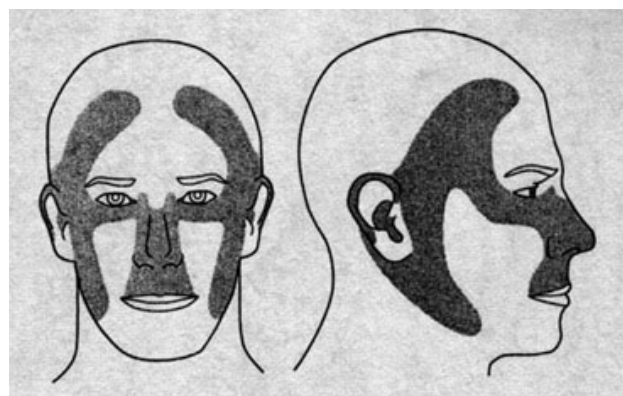


Рис. 9. Темным цветом отмечены участки кожи лица, в которых частота рецидивов наиболее высокая

— прорастание опухоли за пределы кожи в ткани другой гистологической структуры (рис. 1С и D);

— рак сальных и других желез века.

Лечение ЗЭО кожи век

В связи с увеличением встречаемости рака кожи необходимо располагать обоснованными принципами и методами его лечения.

Терапевтический результат зависит от многих переменных, из которых наиболее важными являются локализация, размер, структура роста опухоли и иммунный статус пациента [2, 37, 38].

Для лечения ЗЭО век используются разные способы вмешательства: хирургия, лучевая терапия, криодеструкция, фотодинамическая терапия, лазер-деструкция, иммунотерапия, электронож и некоторые другие.

Сложность лечения ЗЭО век, в отличие от таковых любой другой локализации, состоит в необходимости решения одновременно трех задач: полностью удалить опухоль, сохранить целостность и функции век и глаза, достигнуть хорошего космети-

ческого результата. Все эти цели не могут быть достигнуты у каждого пациента, так как большинство способов лечения нередко вступают в компромисс с основным принципом лечения опухолей, при котором важность радикального удаления опухоли не может быть ограничена возможной проблемой закрытия дефекта. В большей мере это касается хирургических способов лечения.

Успех хирургического иссечения зависит от используемого метода определения соответствия хирургического края принципам абластики. Так, Rakofsky нашел, что почти половина всех периокулярных БКК были иссечены не полностью, если отсутствовал микроскопический мониторинг [39]. Субклинический рост БКК делает непроверенное иссечение потенциально опасным [40]. Установлено, что 98% БКК диаметром 2,0 см или меньше адекватно иссекаются только при отстоянии края разреза здоровых тканей не менее чем на 4 мм от опухоли [41]. Известно, что в зависимости от вида опухоли, субклинический рост может варьировать от 2,1 до 7,2 мм [42]. Клинические наблюдения показали, что истинный размер больших и рецидивирующих БКК существенно недооценивается клиницистами. Некоторые хирургически иссеченные опухоли имели размеры в четыре раза больше, чем были оценены клинически [43]. Если пренебрегать этими данными, число рецидивов опухоли после ее лечения резко возрастает.

В настоящее время известны три способа хирургического лечения ЗЭО век:

- традиционный хирургический способ;
- иссечение опухоли с контролем замороженных секций (frozen-section control);
- микрографическая хирургия Моса (Mohs micrographic surgery).

Традиционная хирургия, которая нередко в зарубежных публикациях именуется «полевой» терапией, практически не практикуется в западной Европе и Америке из-за отсутствия микроскопического мониторинга и, соответственно, высокого числа рецидивов. За последние 20 лет нам не удалось найти опубликованных работ, посвященных анализу доказанных результатов лечения этим методом. Ранее сообщалось о частоте рецидивов от 10% до 30% [39, 41, 44].

Иссечение опухоли с контролем замороженных секций (frozen-section control), более надежный метод лечения ЗЭО кожи век [2]. Реализуется разными подходами (рис. 10 А-С). Секционирование опухоли методом «ломтя хлеба» не адекватно для полной оценки хирургического края (рис. 10А). Метод крестообразных «ломтей хлеба» охватывает большую пропорцию хирургического края, но все еще не в состоянии контролировать все края препарата (рис. 10В). Метод препарирования периферической ткани контролирует весь хирурги-

ческий край и также может быть приспособлен для исследования глубокого края (рис. 10С). Иссечение опухолей с использованием контроля замороженных секций позволяет снизить частоту рецидивов в пределах 1,0% — 3,5% при 3-5-летнем наблюдении [45-48].

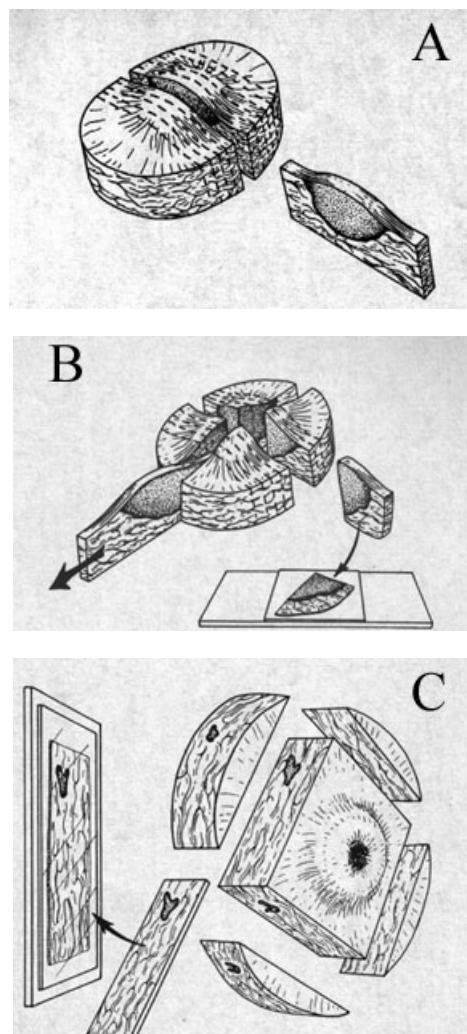


Рис. 10. Иссечение опухоли с контролем замороженных секций, пояснения в тексте (фото из статьи Margo, 1993)

Техника микрографической хирургии Моса связана с пошаговым управляемым иссечением опухоли [49]. Опухоль удаляется послойно и результаты каждого исследованного среза тщательно наносятся на карту (рис. 11). Срезы проводятся до полного отсутствия в них клеток опухоли. Основное условие метода — хирург, оперирующий по методу Мос'а, должен владеть графической картографией и гистопатологической экспертизой так же, как хирургической техникой [50]. По данным разных авторов, при таком способе лечения число рецидивов составляет от 1,0% до 2,2% при 5-10-летних сроках наблюдения [51-53]. По данным 2004 года, в США микрографическая хирургия Мос'а используется для лечения до 30% всех БКК, в Европе — в отде-

льных клиниках [50]. В странах СНГ, насколько нам известно, этот метод лечения не применяется. Главное неудобство всех способов хирургического иссечения — это необходимое время и его стоимость, которая увеличивается в пропорции со временем, требуемым для изготовления замороженных секций, но результаты по показателям рецидива превосходятны.

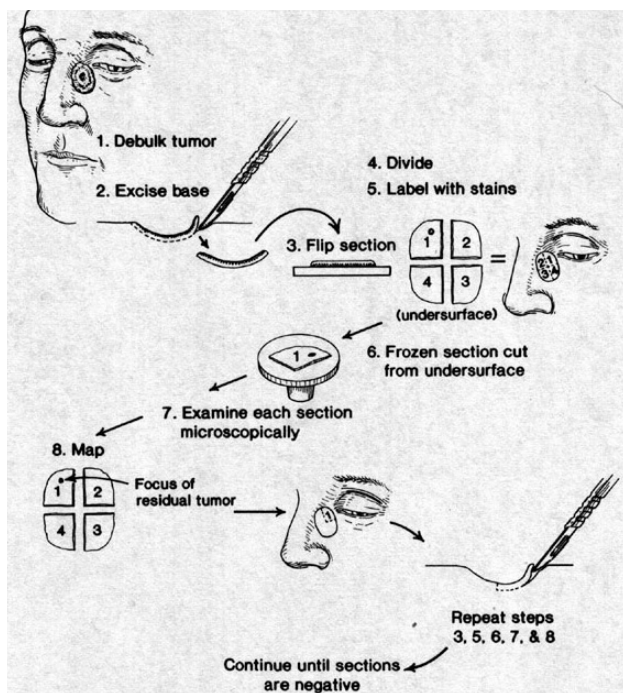


Рис. 11. Схематическое изображение этапов техники микрографической хирургии Мос'а при лечении злокачественных эпителиальных опухолей кожи век (фото из статьи Margo, 1993)

Лучевая терапия

Следует сказать, что и по сей день не существует твердо установленных показаний к применению лучевой терапии (ЛТ) в офальмоонкологии. По-прежнему находит поддержку мнение о целесообразности использования ЛТ для лечения опухолей глаза и век только в случаях, когда любое другое лечение провести нельзя. За последние 10 лет мы нашли единичные работы, в основном из Франции, в которых приведены полные клинические и методические данные о лечении ЗЭО кожи век [54-56]. Приведенная в них частота рецидивов за 5 лет наблюдения — от 4,7% до 6,4%. Осложнения — кератиты, слезотечение, катаракта, потеря глаза. Установленная роль современной радиотерапии включает категорические, вспомогательные и паллиативные показания. Она не рекомендуется для пациентов моложе 60 лет, учитывая ее канцерогенный потенциал и низкий критерий прогноза отдаленных эстетических результатов. В своей работе мы стараемся придерживаться этих принципов, максимально ограничив применение ЛТ в лечении ЗЭО век.

Криогенное лечение ЗЭО кожи век

Криогенный метод лечения ЗЭО кожи век стал применяться в клинической практике в 60 годах прошлого века [57]. Длительное время лечение маленьких (до 10 мм) опухолей проводилось распылением жидкого азота. Частота рецидивов, по данным разных авторов, была в пределах 1,0-7,5% [58-62]. Однако в руках других хирургов результаты лечения были хуже, что привело к заметной дискредитации метода криохирургии и ограничило его применение [59]. Хотя еще в 1982 году Viro с соавт. писали: «...наше мнение, что будущий прогресс криохирургии зависит от нахождения простого способа стандартизации техники лечения» [63].

В конце 80-х годов в Германии и, независимо, в Украине были разработаны оригинальные криогенные установки контактного замораживания опухоли — (рис. 12, 13) [64, 65]. Они существенно упрощают и принципиально меняют технологию криогенного лечения, обеспечивая высокую степень воспроизводимости результатов криовоздействия. Оригинальность криоустановки, разработанной в Украине, в том, что с помощью специального микрохолодильника газообразные азот, воздух или кислород преобразуются в жидкое состояние непосредственно в рабочем наконечнике криоинструмента (рис. 14). Это обеспечивает стабильность работы устройства и исключает необходимость приобретения жидкого азота, а также неизбежные большие потери при хранении и зависимость врача от его поставок. Преимущества украинской криоустановки — портативность, больше удобств в работе и, что особенно важно, независимость от жидкого азота, но у немецкой — больше мощность, так как ее работа обеспечивается жидким азотом.



Рис. 12. Немецкая криоустановка, разработана с участием проф. Бушмана (фирма ERBOCRYO)



Рис. 13.



Рис. 14.

Медико-техническая характеристика разработанной в институте криоустановки и методики лечения была описана нами ранее [65]. Всего с 1989 по 2005 год мы провели лечение 1135 больным, средний возраст которых составлял $(63,2 \pm 12,3)$ лет, медиана — 64 года. Из 1135 пациентов у 1010 была первичная опухоль и у 125 — продолженный рост опухоли или рецидив после проведенного ранее хирургического лечения или радиотерапии. Размеры площади опухоли составляли в среднем $(112,9 \pm 116,8)$ мм², медиана — 78,0 мм², минимум 4,0 мм², максимум 1040,0 мм². Распределение по клеточному типу опухоли было следующим: БКК — 733 (64,6%), недифференцированная БКК — 247 (21,8%), БКК с железистой дифференцировкой — 103 (9,1%), ПКК — 50 (4,4%). У двух пациентов гистологическое исследование не выполнено. Узловой тип роста имел место у 428 больных (37,7%), поверхностный с изъязвлением — у 694 (61,2%), данные отсутствовали у 12 (1,1%) пациентов.

Локализация опухолей: верхнее веко — 79 (7,0%), нижнее веко — 636 (56,0%), внутренний угол — 108 (9,5%), наружный угол — 28 (2,5%), скат носа — 216 (19,0%), прочие (скула, щека, висок, бровь) — 68 (6,0%).

Средняя продолжительность криодеструкции этих опухолей составила $(173,0 \pm 120,0)$ секунд, медиана — 145, минимум — 25, максимум — 1620 секунд. Полное время операции (подготовка, биопсия, криодеструкция, гемостаз, повязка) было в

пределах от 8 до 15 минут. У 878 больных (77,4%) лечение было выполнено в день первого визита к хирургу. Полное излечение опухоли за 1 сеанс криодеструкции произошло у 1006 больных (89,6%). Дополнительный сеанс криодеструкции в сроки от 7 до 300 дней потребовался 129 больным (11,4%), что свидетельствует о высокой степени надежности используемой методики лечения.

Анализ отдаленных результатов лечения выполнен по данным наблюдения 714 больных (63,0%) из 1135 в период 1989–2002, т. е. минимальные сроки наблюдения не менее 5 лет. Состояние больных после лечения оценивалось при контрольном осмотре или по ответам на письменные запросы в 2000–2001 годах и в 2007 году. За период наблюдения более 10 лет рецидивы опухоли произошли у 33 больных (4,6%). Из них 27 рецидивов (4,3%) на 635 пациентов с первичной опухолью и 6 (7,6%) — на 79 пациентов с рецидивом опухоли.

Частота рецидивов при 10-летнем наблюдении, проведенном Buschmann, составила 5,1% [63]. Его данные вполне сходны с нашими, что предполагает адекватность и состоятельность практически идентичных методик проведения криогенного лечения ЗЭО кожи век, о чем пишет и сам Buschmann, подчеркивая целесообразность создания курсов по специальной подготовке криохирургов [66].

На основе мета-анализа результатов лечения ЗЭО кожи век методами криодеструкции и микрографической хирургией Мос'а, опубликованным в 2003 году в США, Kokozka делает вывод, что результаты лечения могут быть сопоставимы, но очевидна потребность в рандомизированных клинических исследованиях относительно эффективности криохирургии в сопоставлении с другими методами [67].

Однако такие исследования дело будущего, а уже сейчас имеются очевидные преимущества криогенного метода лечения ЗЭО кожи век, неопосредованной хирургии. Поэтому мы, как и профессор Бушманн, считаем, что точное выполнение современной технологии криогенного лечения ЗЭО кожи век обеспечивает следующие неоспоримые преимущества метода:

- криохирургия, в подавляющем большинстве случаев, позволяет максимально сохранить здоровые ткани и каркас структур века (хрящ, соединительная ткань, сосуды), слезные пути, что обеспечивает хорошие функциональные и эстетические результаты (рис. 15 — см. вклейку);

- снижается степень психологической и физической нагрузки пациента — операция длится не более 15 минут, чаще всего в день обращения пациента к специалисту, амбулаторно без какой-либо специальной подготовки;

- практически по всем показателям криогенное лечение более рентабельно, чем хирургическое;

— противопоказания отсутствуют, больные легко переносят лечение в любом возрасте даже при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, иногда — непосредственно в инвалидной коляске пациента;

— нет никакого риска переноса клеток опухоли в здоровые до этого области — рецидивы после криогенного лечения, как правило, происходят в пределах кожи, граничащей с местом локализации первичной опухоли (после хирургии — чаще в подлежащих тканях) и легко излечиваются повторной криодеструкцией.

Важно отметить, что криогенное лечение ЗЭО кожи век в виде монотерапии можно осуществлять при опухоли любого размера, но не в случаях, когда она вышла за пределы кожи!

Если есть очевидные клинические признаки инвазии опухоли в другие структуры (конъюнктиву, хрящ, мягкие ткани), то лечение приходится усложнять: перед криодеструкцией проводится курс лучевой терапии разных видов в зависимости от размеров и локализации опухоли. При этом суммарная доза облучения снижается на 30% — 50% в зависимости от степени реакции опухоли на облучение [68].

Безусловно, требуется много времени и усилий, пока результаты лечения, достигнутые в отдельной клинике, обусловят понимание всеми (пациентами, врачами) состоятельности криогенного лечения ЗЭО опухолей и метод займет должное место в клинической практике. В пределах Одесской области это уже практически состоялось. Сотрудники Одесского областного онкологического диспансера, зная о результатах криогенного лечения ЗЭО кожи периорбитальной области, последние 10 лет направляют таких больных для лечения в институт. И, наконец — основное, что следует помнить:

— к лечению первичной злокачественной эпителиальной опухоли, независимо от ее исходного, на первый взгляд "безобидного", вида следует подходить с пониманием того, что это рак кожи, способный рецидивировать;

— рецидивы, как правило, агрессивны, быстро прогрессируют и лечение их весьма сложно. По нашим данным и данным литературы, повторные рецидивы неизбежны в 15-30% случаев и приводят к калечащим операциям [43, 69];

— традиционный хирургический подход мало приемлем для лечения ЗЭО кожи век по причине высокой частоты последующих рецидивов и сложности ее снижения, поскольку без должного опыта их лечения трудно правильно оценить размеры "безопасной зоны" при иссечении здоровых тканей, окружающих опухоль.

На других способах лечения (фотодинамическая терапия, лазер-деструкция, иммунотерапия, электронож, imiquimod терапия и т. д.) мы не ос-

танавливаемся, поскольку они находятся в стадии клинического изучения, а методические данные опубликованных работ и их результаты не однозначны, что снижает степень их доказанности.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Holme SA, Malinovsky K, Roberts DL.** Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *Br J Dermatol* 2000;143:1224-9.
2. **Margo CE, and Waltz K.** Basal Cell Carcinoma of the Eyelid and Periocular Skin. *Surv Ophthalmol* 1993;38:169-192.
3. **Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, and Arpey CJ.** Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management. *Cancer and Metastasis Reviews* 2004;23:389-402.
4. **Diepgen T. L, Mahler V.** The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146 (Suppl. 61):1-6.
5. **Rubin AI, Chen EH, Ratner D.** Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2005; 353 (21): 2262-69.
6. **Giles G. Marks R. Foley P.** Incidence of nonmelanocytic skin cancer treated in Australia. *Br Med J* 1988; **269**: 13-7.
7. **Auerbach H.** Geographic variation in incidence of skin cancer in the United States. *Public Health Rep* 1961;76:345-348, цит. по Margo.
8. **Halpern AC, Kopp LJ.** Awareness, knowledge and attitudes to non-melanoma skin cancer and actinic keratosis among the general public. *Int J Dermatol.* 2005;44(2):107-11.
9. **Soparkar CN, Patrinely JR.** Eyelid cancers. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998 Oct;9(5):49-53.
10. **Myers M, Gurwood AS.** Periocular malignancies and primary eye care. *Optometry.* 2001 Nov;72(11):705-12.
11. **Saari KM, Paavilainen V, Tuominen J, Collan Y.** Epidemiology of basal cell carcinoma of the eyelid in south-western Finland. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001 Mar;239(3):230-3
12. **de Vries E, Louwman M, Bastiaens M, de Gruij I F, Coebergh JW.** Rapid and Continuous Increases in Incidence Rates of Basal Cell Carcinoma in the Southeast Netherlands Since 1973. *J Invest Dermatol* 2004; 123:634-638.
13. **Lee S-B, Saw S-M, Eong K-GA, Chan T-K, Lee H-P.** Incidence of eyelid cancers in Singapore from 1968 to 1995. *Br J Ophthalmol* 1999;83:595-597.
14. **Cook BE, Bartley GB.** Epidemiologic Characteristics and Clinical Course of Patients with Malignant Eyelid Tumors in an Incidence Cohort in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology* 1999;106:746-750.
15. **Lear JT, Tan BB, Smith AG, Bowers W, Jones PW, Heagerty AH, Strange RC and Fryer AA.** Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. *J R Soc Med* 1997;90:371-374.
16. **Vitaliano PP and Urbach F.** The relative importance of risk factors in nonmelanoma carcinoma. *Arch Dermatol* 1980; 776:454-456.
17. **Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, Chinni LM, Gobello T, Mazzanti C, Puddu P, Pasquini P.** Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population — Role of recreational suit exposure early in life. *Archives Dermatol* 2001;137 (9): 1162-1168.
18. **Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williarns H.** Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ* 2004;329:705-8.

19. **Zaynouri S, Ali L, Shaib J.** The relationship of sun exposure and solut elastosis to basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12:522-5.
20. **Schrieber M, Moon T, Fox S, Davidson J.** The risk of developing subsequent nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermal* 1990; 23:1114-8.
21. **Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, SanchoGarnier H, Franceschi S, Gafa L, Perea E, Navarro C, Laurent R, Schrameck C, Talamini R, Tumino R, Wechsler J.** The multicentre south European study 'Helios'. 2. Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *British J Cancer* 1996;73 (11):1447-1454.
22. **Cleaver JE:** Xeroderma pigmentosum: A human disease in which an initial stage of DNA repair is defective. *Proc Nati Acad Sa USA* 63:428-435, 1969, цит. по Марго.
23. **Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ.** Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995;60:489-494.
24. **Cohen C:** Multiple cutaneous carcinomas and lymphomas of the skin. *Arch Dermatol* 1980;776:687-689.
25. **Weimar VW, Ceilley RI, Goeken JA:** Aggressive biologic behavior of basal- and squamous-cell cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia or chronic lymphocytic lymphoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1979; 5:609-614.
26. **Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP.** Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990; 49:506-509.
27. **Lobo DV, Chu P, Grekin RC, Berger TG:** Nonmela-noma skin cancers and infection with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1992; 128:623-627.
28. **Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER.** Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000; 136:1007-1011.
29. **Robbins JH, Kraemer KH, Lutzner MA, et al:** Xeroderma pigmentosum: An inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair. *Ann Intern Med* 1974; 80:221-248.
30. **Pollack SV, Goslen BI, Sherertz EF, Jegasothy BV:** The biology of basal cell carcinoma: A review. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7:569-577.
31. **Wojno TH.** The association between cigarette smoking and basal cell carcinoma of the eyelids in women. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1999 Nov; 15(6):390-2.
32. **Апатенко А. К.** Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. Москва. «Медицина», 1973. — С.238.
33. Атлас TNM международного противоракового союза. Иллюстрированное руководство по TNM/pTNM-классификации злокачественных опухолей. Перевод, Минск, БелЦНМИ, 1988.
34. **Sexton M, Jones DB, and Maloney ME.** Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:1118-26.
35. **Rippey J. J.** Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology* 1998; 32, 393-398.
36. **McLean JW, Burnnie MN, Zimmerman LE.** Tumors of the Eye and Ocular Adnexa. Washington, 1994; D.C AFIP: P. 22.
37. **Dixon AY, Lee SH, McGregor DH:** Factors predictive of recurrence of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1989; 77:222-232.
38. **Jacobs GH, RippeyJJ, Altini M, Dent M:** Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. *Cancer* 49:533-537, 1982.
39. **Rakofsky SI:** The adequacy of surgical excision of basal cell carcinoma. *Ann Ophthalmol* 1973; 5:596-600.
40. **Waltz K, Margo CE:** Mohs' micrographic surgery. *Ophthalmol dm N Am* 1991; 4:153-164.
41. **Wolf DJ, Zitelli JA:** Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermalol* 1987; 723:340-344.
42. **Salasche SJ, Amonette R:** Morpheaform basal-cell epitheliomas: A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7:387-392.
43. **Robinson JK, Fisher SG.** Recurrent Basal Cell Carcinoma After Incomplete Resection. *Arch Dermatol.* 2000, 136:1318-1324.
44. **Либерман Г. А.** Рак век: распознавание и лечение. — М.: Гос.изд-во мед. литературы, 1963. — 211с.
45. **Glatt HJ, Olson JJ, Putterman AM.** Conventional frozen sections in periocular basal-cell carcinoma: a review of 236 cases. *Ophthalmic Surg.* 1992; 23(1):6-8.
46. **Holbach LM, Junemann A, Muhammad S.** Surgical management of periocular basal cell carcinoma using frozen section control and immediate plastic reconstruction-indications and methods in 106 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 213(5):278-83.
47. **Conway R M, Themel S and Holbach L M.** Surgery for primary basal cell carcinoma including the eyelid margins with intraoperative frozen section control: comparative interventional study with a minimum clinical follow up of 5 years. *Br J Ophthalm.* 2004; 88:236-238.
48. **Wong VA, Marshall JA, Whitehead KJ, Williamson RM, Sullivan TJ.** Management of periocular basal cell carcinoma with modified en face frozen section controlled excision. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2002 Nov; 18(6):430-5.
49. **Mohs FE.** Micrographic Surgery for the Microscopically Controlled Excision of Eyelid Cancers. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:901-909.
50. **Smeets NWJ, Kuijpers DIM, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh MEJM, krekels GAM., and Neumann HAM.** Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face—results of a retrospective study and review of the literature. *British Journal of Dermatology* 2004; 151: 141-147.
51. **Rowe DE.** Comparison of treatment modalities for basal cell carcinoma. *Clin Dermatol* 1995; 13:617-620.
52. **Roenigk RK.** Mohs' micrographic surgery. *Mayo Clin Proc* 1987; 63:175-183.
53. **Gaston DA, Naugle C, Clark DP.** Mohs micrographic surgery referral patterns; the University of Missouri experience. *Dermatol Surg* 1999; 25: 862-6.
54. **Haye C, Desjardins L, Becache B, Schlienger P, Laurent M.** Résultats de 850 cas d'irithéliomas des paupières traités par radiothérapie à l'Institut Curie. *Ophtalmologie* 1991; 5: 326-28.
55. **Buatois F, Coquard R, Pica A, Barbet N, Grange JD, Romestaing P, Gerard JP** Treatment of eyelid carcinomas of 2 cm or less by contact radiotherapy. *J. Fr. Ophtalmol.* 1996; 19(6-7); 405-9.
56. **Quetin P, Delaunay MM, Andres E, Caudry M.** Treatment of periocular carcinoma by interstitial iridium curietherapy. 77 patients. *Presse Med.* 1999 Nov 6; 28(34):1869-72.
57. **Zacarian SA.** Cryosurgery or malignant tumors of the eyelids. *Ann Ophthalmol* 1980; 12:985-8.
58. **Matthaus W.** 15-jährige Erfahrungen mit der Kryothera-

- pie von Led-,Gesichts- und Bindenhauttumoren in 2745 Fallen. // Ophthalmologie. 1987; 84:568-576.
59. **Buschmann W** (1999) Kryochirurgie von Tumoren in der Augenregion. Enke im Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
60. **Kuflik EG** (2004) Cryosurgery for Skin Cancer: 30-Year Experience and Cure Rates. *Dermatol Surg* ; 30:297-300.
61. **Tuppurainen K** (1995) Cryotherapy for eyelid and periocular basal cell carcinomas: outcome in 166 cases over an 8-year period. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 233:205-208.
62. **Fraunfelder FT, Zacarian SA, Limmer BL, Wingfield DL**. Results of cryotherapy for eyelid malignancies *Am J Ophthalmol* 1984; 97:184-188; **Biro L, M.D, Price E, Brand A.** () Cryosurgery for basal cell carcinoma of the eyelids and nose: Five-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 6:1042-1047.
63. **Biro L, M.D, Price E, Brand A.** () Cryosurgery for basal cell carcinoma of the eyelids and nose: Five-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 6:1042-1047.
64. **Buschmann W**. A reappraisal of cryosurgery for eyelid basal cell carcinomas. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:453-457.
65. **Буйко А. С., Елагина В. А., Сафроненкова И. А.** Эпителиальные опухоли век: отдаленные результаты и тактика лечения // *Офтальмол. журн.* — 1996. — № 1. — С. 9-14.
66. **Buschmann W**. Neue Chance für die Kryochirurgie. *Der Augenspiegel* 2006; 5:52-56.
67. **Kokoszka A, Scheinfeld N**. Evidence-Based Review of the Use of Cryosurgery in Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Surg* 2003; 29: 6.
68. **Буйко А. С.** Эпителиальные опухоли кожи век: криодеструкция или скальпель. Часть II: отдаленные результаты (14 лет) криогенного лечения злокачественных эпителиальных опухолей стадии T₁₋₃ кожи век // *Офтальмол. журн.* — 2000. — № 3. — С. 11-16.
69. **Буйко А. С., Сафроненкова И. А., Питерова О. В.** Эпителиальные злокачественные опухоли кожи век стадий T₃₋₄: комбинированное лечение или скальпель? // *Офтальмол. Журн.* — 2002. — № 1. — С. 30-35.

Поступила 19.03.2008.

Рецензент канд. мед. наук А. В. Артемов

EPITHELIAL MALIGNANT TUMORS OF EYELIDS — INCIDENCE, RISK FACTORS, CLASSIFICATION, METHODS OF TREATMENT AND ITS EFFICACY

Bouiko A.S

Odessa, Ukraine

The successful management of BCC requires an awareness of its broad clinical spectrum and knowledge of the risk factors associated with therapeutic failure. The optimal therapy for basal cell carcinoma is controversial. Treatment strategy is formulated on an individual basis, taking into account tumor size, anatomic location, and growth pattern. The immune status and life expectancy of the patient also must be considered. While complete eradication of the tumor is desirable, this can be challenging since basal cell carcinomas often extend beyond their apparent clinical margins. The recurrences rate for 714 epithelial malignant tumours patients followed up for 12 years was 4.6%, in contrast to recurrences rate (from 7% to 30%) at traditional surgical treatment. Since prevention is preferable to treatment, the public needs to be informed that the incidence of periocular skin cancers can be reduced with the longterm use of sunscreens, sunglasses, and hats with brims.

