

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**РАМАЗОНОВ ОЙБЕК ОРИФОВИЧ**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ**

**РАКА КОЖИ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

**5A720110 – Онкология**

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание академической степени магистра**

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

**ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

**ИШАНХОДЖАЕВ У.У.**

**Ташкент-2013**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЕ РАКА КОЖИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ (Обзор.Лит.).....	7
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
ГЛАВА 3. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКА КОЖИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ .....	41
ГЛАВА 4. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКА КОЖИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ.....	48
ГЛАВА 5. ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ РАКА КОЖИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ.....	51
ГЛАВА 6. ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕГИОНАРНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКА КОЖИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ.....	56
ВЫВОДЫ.....	62
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	63

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	64
------------------------	----

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗН-злокачественные новообразование

ЗНК-злокачественные новообразование кожи

БКК - базальноклеточный рак кожи

ПРК-плоскоклеточный рак кожи

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВПГ-вирус простого герпеса

ГЦ - гистиоциты

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛФ - лимфоциты

РЖ - роговые жемчужины

СМФ - смешанная форма

ТК - тучные клетки

УФО - ультрафиолетовое облучение

CD - гликопротеин

HLA - ген гистосовместимости

Ig - антитела

IL - интерлейкины

TGF - трансформирующий ростовой фактор

TNF - фактор некроза опухоли

## **ВВЕДЕНИЕ**

Актуальность темы: рак кожи составляет 11-20% всех злокачественных новообразований и в структуре заболеваемости занимает 3 – е место после рака желудка и легкого. (Москалик К.Г. Козлов А.П. 1987) При этом среди злокачественных опухолей кожи базалиомы составляют 70-84% (Морозов А.И. и др. 1978.EichmanF.SchnayderU.W. 1981) На поздних стадиях базалиому трудно отличать от плоскоклеточного рака кожи. По данным Шанина А.П. (Шанин А.П. 1969) базалиома встречается в 5 раз чаще плоскоклеточного рака. По локализации опухоли базалиома распределяется на коже лица – 58,4%, на коже волосистой части головы т ушных раковинах – 6,8%, на шеи 3,2%, а также на коже туловища и конечностях -15,8 до 1,7%. (Маят В.С. Маят В.В. 1995). В последние годы наблюдается увеличение количество больных раком кожи на 13% (Шаренко В.В. Брындилов Л.П. 1989). Рак кожи относится к сравнительно «благоприятным» формам злокачественных опухолей и доступен для радикального лечения. Однако в литературе ещё не приведено ни одного сообщения о статически достоверном 100% излечении рака кожи. (Москалик К.Г. Козлов А.П. 1987)

До настоящего времени остаётся актуальным вопрос о наиболее эффективных способах лечения рака кожи. В зависимости от гистологической структуры стадии заболевания авторы предлагают различные методы лечения. В настоящее время используются хирургический метод лечения, криотерапия, лазеротерапия, лучевая терапия, электронотерапия, электрокоагуляция, химиотерапия, наружное лечение противоопухолевыми препаратами, комплексный метод лечения сочетающий введение проспидина с последующей поверхностной криодеструкцией.

Из лучевых методов лечения рака кожи наиболее распространенным является близкофокусная рентгенотерапия, причем наибольший процент выздоровления наблюдается при 1 и 2 стадиях опухолевого процесса (Артамонов Л.В. 1984; Бардычев М.С. 1980). При 3 и особенно 4 стадиях рака кожи близкофокусная рентгенотерапия из-за малой эффективности как самостоятельный метод лечения обычно не используется. В этих случаях показано комбинированное лечение (Рудерман А.И. 1968, Скоропад Ю.Д. 1980) Результаты рентгенотерапии рак кожи определяются не только процентом рецидивов, но и лучевыми повреждениями, возникающими в различные сроки после облучения, так как одновременно с разрушением опухоли в значительной степени повреждаются также подлежащие и окружающие здоровые ткани. При близкофокусной рентгенотерапии рака кожи возможно развитие перихондритов и лучевых язв, не исключено развитие ранних и поздних лучевых осложнений и кроме того при локализации рака кожи на лице довольно высоко частота появления рецидивов (Бардычев М.С. 1980, Козлова А.В. 1971).

Наряду с лучевой терапией широко используется для лечения рака кожи также хирургический метод. Частота развития рецидивов после хирургического или электрохирургического иссечения колеблется, по данным литературы, от 0,95 до 17,4% (Дурманов К.П. 1972, Свистунов И.А. 1979, Шаренко В.В, Брындиков Л.Н. 1989). Однако при локализации рака кожи на лице процент рецидивов после хирургического лечения может достигать 19-21%, причем результаты лечения не всегда удовлетворяют в косметическом отношении.

Основной причиной наиболее частого рецидивирования рака кожи лица после хирургического иссечения является недостаточная радикальность операции, обусловленная анатомической сложностью этой области.

В последние годы арсенал современных методов лечения рака кожи пополнился такими способами, как криохирургия и лазерная коагуляция.

В заключение следует отметить, что по мнению многих авторов, универсального и эффективного метода лечения рака кожи в области головы и шеи в настоящее время нет. Кроме того при использовании всех известных методов лечения наблюдаются рецидивы. Не изученными и не испытанными остаются вопросы длительной внутриартериальной регионарной химиотерапии. Исследование данного вопроса даст возможность более эффективного лечения первичного рака кожи этой локализации.

При выборе метода лечения рака кожи необходимо учитывать локализацию, величину и тип поражения, а так же общее состояние, возраст больного и предполагаемый косметический эффект. Локальная химиотерапия может быть использована в тех случаях, когда другие виды лечения рака кожи невозможны или неэффективны. В связи вышеуказанным можно заключить, что выбранное направление является наиболее перспективным и позволяет решить актуальные практические научные задачи в лечении рака кожи области головы и шеи.

***Цель исследования.***

Провести сравнительную оценку эффективности различных методов лечения рака кожи области головы и шеи.

***Задачи исследования.***

1. Оценить эффективность хирургического лечения рака кожи в области головы и шеи.
2. Оценить эффективность лучевого и комбинированного метода лечения рака кожи в области головы и шеи.
3. Оценить эффективность длительной внутриартериальной неoadьювантной химиотерапии в комбинированном лечении рака кожи в области головы и шеи.

***Научная новизна.***

Изучена методика длительной внутриартериальной химиотерапии при местно-распространенном раке кожи головы и шеи.

На основании сравнительной оценки эффективности различных методов лечения в зависимости от гистологической структуры опухоли, места локализации и степени распространенности планируется определить наиболее адекватный метод лечения.

***Практическая значимость.***

Изученная методика внутриартериальной химиотерапии позволит уменьшить частоту рецидивов и метастазов, улучшить показатели выживаемости при местно-распространенном раке кожи головы и шеи.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время в мире рак кожи приобрело эпидемический характер. Рак кожи – одна из самых распространенных в мире опухолевых патологий. Увеличение роста заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи (ЗНК) и смертности от них в результате сокращения озонового слоя атмосферы и усиления канцерогенного действия солнечного излучения называют «тихой» эпидемией XX века (1). Частота встречаемости ЗНК составляет до 20% всех случаев рака, в 95-98% случаев они имеют эпителиальные опухоли.

По данным ВОЗ ЗНК наиболее часто встречается в Австралии, Африке, Южных штатах США, где рак кожи составляет до 33% всех злокачественных опухолей. В частности, в США в 1995 г. было зарегистрировано 1 200 000 случаев базально-клеточной карциномы (БКК). В Великобритании, за последние 14 лет частота возникновения ЗНК возросла на 23,8%.

Причиной этого является весьма сложная структурная организация этого органа. Помимо эпителиального покрова (эпидермиса) и его производных – эпителиальной выстилки волосяного фолликула и сальной железы (пило-себацейный комплекс), потовых желез, в коже представлены разнообразного типа не эпителиальные структуры – соединительно-тканые, сосудистые, лимфоидные, гладкомышечные и нейрогенные. При этом весьма велика вероятность нарушений эмбриональной закладки, ведущей к формированию так называемых пороков развития или “невусов”, и нерегулируемой пролиферации клеток того или иного типа, лежащей в основе опухолевого процесса.

По данным А.У.Нурова и А.Н.Абрамова (1998 г.) злокачественные новообразования кожи занимают одно из первых мест среди населения Среднеазиатских стран. Высокая частота заболеваемости рака кожи отмечена в республиках Таджикистан, Туркменистан и Узбекистан.

По статистическим данным МЗ РУз рак кожи в Узбекистане находится на 3-4-м месте после ЗН ЖКТ и молочной железы. Анализ статистических данных за последние 5 лет показал, что ЗНК по республике Узбекистан, также как и во всем мире имеет тенденцию к неуклонному росту. Так, например, с 2010 по 2012 г. показатель заболеваемости РК по республике составлял 4,5; 4,8; 6,4; 4,6 на 100000 населения, причем наибольший пик заболеваемости наблюдается в: г. Ташкенте – 8,4; Навоийской – 7,6; Ташкентской – 5,4; Бухарской – 4,6 и Кашкадарьинской областях – 3,6 на 100000 населения.

Смертность же от данной патологии составляет по Узбекистану 2,2 на 100 тыс. населения. Показатели 5-летней выживаемости составляют по Узбекистану 58,1%. Также следует отметить, что растет количество больных выявляемых в далеко зашедших и запущенных стадиях заболевания.

В результате высокой активности ультрафиолетовой радиации и длительного пребывания на открытом воздухе частота встречаемости рака кожи значительно возрастает, в результате чего заболевание наиболее часто наблюдается в районах с высокой инсоляцией солнечного излучения и в сельскохозяйственных регионах.

Возникновение ЗНК связывают с воздействием экзогенных канцерогенных факторов и в первую очередь ультрафиолетового облучения (УФО) в спектре длины волны – 290-330 нм

Основная часть солнечной энергии достигает земли в качестве видимого света и инфракрасного излучения, и лишь незначительная часть - в виде ультрафиолета (UV). Максимальных значений поток UV достигает в

середине лета на Южном полушарии (Земля на 5% ближе к Солнцу) и 50% от суточного количества УФ поступает в течение 4-х полуденных часов.

Ультрафиолетовый спектр в свою очередь разделяют на ультрафиолет-А (UV-A) с длиной волны 315-400 nm, ультрафиолет-В (UV-B) -280-315 nm и ультрафиолет-С (UV-C)– 100-280 nm которые отличаются по проникающей способности и биологическому воздействию на организм.

Отмечены существенные различия в количестве и распределении меланосом у белых и чернокожих людей: у последних отмечается большее количество меланосом, причём с более равномерным их распределением в коже. В результате, даже загоревший белокожий человек хуже защищён от воздействия ультрафиолета.

UV-A не вызывает солнечных ожогов, однако именно эта область UV-излучения главным образом ответственна за появление признаков фотостарения, а также за UV-индуцированный канцерогенез, так как является основным фактором цитотоксического воздействия солнечного света в базальном слое эпидермиса за счёт образования свободных радикалов и повреждения цепей ДНК

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что интенсивная инсоляция в возрасте до 20 лет инициирует процесс карциногенеза, который клинически манифестирует через 40 - 60 лет. Роль таких факторов, как длина волны солнечного света, продолжительность воздействия, общая доза облучения имеет большое значение в возникновении данной патологии. Очевидно, усиленная инсоляция приводит к изменениям в структуре ДНК клеток эпидермиса и селективно подавляет способность распознавать и элиминировать измененные клетки.

По данным некоторых авторов, ультрафиолетовое излучение является канцерогенным фактором, который вызывает мутацию опухолевых генов-суперессоров, контролирующих клеточные циклы. Кроме того, установлено, что злокачественные опухоли кожи

сопровождаются разнообразными хромосомными изменениями в виде нарушения чисел внутригрупповых вариаций, разной степени полиплоидизации и появления маркерных хромосом, выявлена ассоциация образования различных опухолей с неслучайными специфическими цито- и иммуногенетическими изменениями.

Частота возникновения рака кожи начинает увеличиваться в возрастной группе старше 30 лет и достигает максимума к 70 годам. Обычно у пациентов при этом отмечаются такие изменения, как пигментация, телеангиэктазии, коллагеноз, кератоз, локализующиеся на участках кожи, открытых солнцу. Больные, как правило, астенического телосложения, с голубыми или зелеными глазами, светлыми волосами и чаще всего имеют веснушки. Мужчины несколько более подвержены риску рака кожи, чем женщины. В анамнезе характерно наличие эпизодов избыточной инсоляции в возрасте до 20 лет.

Как клинически, так и гистологически различают две основные разновидности эпителиальных ЗНК – базалиому (базальноклеточный рак) и плоскоклеточный рак кожи, частота которых варьирует от 35 до 65%.

Базалиома кожи составляет 60-75% всех случаев первичного рака кожи и частота встречаемости ее одинакова как среди мужчин, так и среди женщин. Обычно она встречается у лиц пожилого и среднего возрастов и наиболее частой локализацией является кожа лица. Чаще всего поражается кожа параорбитальной области: внутренний угол глаза, переносица, крылья носа, также характерным является множественность опухолей.

Базальноклеточный рак кожи возникает в виде небольшого узелка или нескольких плотно сливающихся между собой плотных узелков розовато-желтого или серого цветов. В результате роста опухоли центр ее западает, часто отмечается телеангиэктазии. Очаги депигментации, с последующим изъязвлением кожи и распадом опухоли. Общее состояние больных, несмотря на обширные поражения, длительное время остается удовлетворительным.

Характерной для базалиомы морфологической структурой является своеобразный морфологический тяж, состоящий из мелких недифференцированных, интенсивно окрашенных клеток, которые беспорядочно группируются. Ядра резко прокрашиваются гематоксилином, цитоплазмы обычно немного, и она, как правило, базофильна. В клетках встречается большое количество митозов. Клетки базалиомы лишены межклеточных мостиков, что отличает их от клеток нормального базального слоя.

Течение базалиомы обычно длительное, торпидное. Морфологи рассматривают ее как опухоль с местнодеструктивным ростом, не дающую метастазов. Деструктивный рост опухоли в распространенной стадии или рецидиве проявляется разрушением подлежащих хрящей, костей и прорастанием в близлежащие полости (переход с кожи крыла носа в полость носа, разрушение хрящей ушной раковины и др.).

Выделяют следующие типы базалиом (БКК): поверхностная, нодулярная, инфильтративная (склеродермоподобная и несклеродермоподобная формы).

При поверхностной БКК отмечается появление на коже участков гиперемии округлой или овальной формы, с нерезко очерченными краями, с мелкими множественными изъязвлениями и фиброзированием в центре, причем морфологические изменения отмечаются и в участках кожи за пределами клинически видимого очага.

Нодулярная БКК часто начинается с появления небольшой, медленно растущей папулы или узелка. При этом отмечаются эпизоды изъязвлений и кровотечений. Узелки могут быть пигментированы, в некоторых случаях симулируя меланому. Опухоли этого типа могут достигать очень больших размеров и глубоко инфильтрировать подлежащие ткани.

Инфильтративная склеродермоподобная опухоль внешне напоминает склеродерму и бывает желтого или белого цвета из-за интенсивного склерозирования тканей. Истинные границы опухоли всегда значительно

шире определяемых клинически, при этом в глубину тканей она распространяется незначительно. Изъязвления и кровотечения отмечаются редко.

Инфильтративная несклеродермоподобная форма отличается от предыдущей отсутствием изменения цвета пораженных тканей и значительно меньшей выраженностью фиброзирования по данным морфологического исследования. Так как эти опухоли редко изъязвляются или кровоточат, то процесс длительное время может оставаться незамеченным.

Выделяют еще так называемую базально-плоскоклеточную карциному, которая имеет морфологические признаки, характерные как для БКК, так и для БПКК. Такие опухоли обычно растут и метастазируют быстрее, чем БКК. Рецидивирующие БПКК очень сложны для распознавания, так как они локализуются обычно внутри или вокруг послеоперационных рубцов, которые могут камуфлировать рост опухоли. Признаками рецидива или недостаточного лечения являются изъязвления, кровоточивость или гиперемия. Рецидивы опухоли обычно распознаются через 2 - 10 лет после лечения. Постановка окончательного диагноза возможна только с применением биопсии, так как клинические проявления в большинстве случаев бывают смазанными. Биопсия является достоверным методом диагностики не только при рецидивах, но вообще во всех случаях при подозрении на БКК, так как, несмотря на характерный анамнез и клинические проявления, в определенном проценте случаев диагноз может быть поставлен неверно (плоскоклеточный рак кожи, меланома и т. д.).

Плоскоклеточный рак кожи – злокачественная эпителиальная опухоль кожи, дающая метастазы, состоящая из атипичных клеток, напоминающих по форме элементы шиповатого слоя эпителия. Опухоль чаще всего локализуется на открытых частях тела, лице, спинке носа,

скуловой дуге и ушных раковинах. Особенно часто поражается кожа головы и лица – в 72,8-90,6% случаев.

Наиболее часто плоскоклеточный рак кожи возникает в области контакта плоского эпителия со слизистой оболочкой, чаще всего в виде солитарной опухоли. Заболевание чаще встречается у мужчин пожилого и старческого возраста.

Различают две основные клинические формы плоскоклеточного рака кожи (ПРК): экзофитную (папиллярная) и эндофитную (язвенно-инфильтративная). Начальные стадии развития опухоли характеризуются появлением бородавчатого образования или узелка, который быстро увеличивается. Поверхность его шероховатая, часто покрыта серой коркой, кровоточит. При экзофитном росте опухоль возвышается над поверхностью кожи на широком основании, отмечается западение ее центра, телеангиэктазии. Опухоль прорастает вглубь ткани, становясь плотной и малоподвижной. При эндофитной форме опухоли узелок сначала изъязвляется. Язва неправильной формы, кратерообразная, с приподнятыми краями и плотным неровным дном, покрытым коричневыми корками. По периферии язвы располагаются дочерние узелки, которые также распадаются и изъязвляются.

Микроскопически различают ороговевающий и неороговевающий ПРК. В свою очередь ороговевающий может быть высоко-и малодифференцированным.

Диагностировать ПРК в типичных случаях не представляет определенных трудностей. Многоэтапный процесс диагностики рака кожи можно представить в виде схемы. Как видно из схемы процесс диагностики несколько упрощён по сравнению с опухолями внутренней локализации. Диагностика рака кожи, довольно простая задача, при достаточном опыте и наличии характерной клинической картины. Однако, за кажущейся простотой диагностики и доступностью первичной опухоли, скрывается довольно грозное заболевание, и ошибки иногда обходятся

очень дорого. Диагностика начинается с осмотра и пальпации первичного очага. Рак кожи представляет из себя опухоль, покрытую кожей телесного цвета или багрово-розового оттенка. Довольно часто кожа над опухолью бывает изъязвлена и дно язвы представлено некротическими массами, покрытыми легко снимающимися фибриновыми корочками. Края раны подрыты и возвышаются над поверхностью кожи.

Специальные исследования с диагностической целью проводятся для подтверждения диагноза рак. Как правило, это морфологические методы - цитологический и гистологический. Цитологический метод может применяться в виде микроскопического исследования мазков-отпечатков с язвенной поверхности, соскоба с язвенной поверхности, пунктата увеличенного лимфатического узла. Гистологический метод применяется в виде микроскопического исследования фиксированного материала, полученного из края образования конхотомом, или путем иссечения участка образования под местной анестезией. Возможно полное удаление патологического образования (экцизия) для гистологического исследования. Морфологическое подтверждение диагноза при изъязвленном процессе является обязательным, при наличии сохранённой кожи над опухолью - желательным. Распространение рака кожи за пределы лимфатической системы бывает довольно редко, как правило, при больших, запущенных опухолях. Наиболее частые места отдалённых метастазов - печень и лёгкие, поэтому в качестве обязательного метода обследования у этой категории больных является УЗИ печени и рентгенография органов грудной клетки.

Течение рака кожи обычно медленное, но при отсутствии соответствующего лечения болезнь прогрессирует.

Несмотря на наружную локализацию рака кожи и доступность опухоли для исследования, до настоящего времени нередко встречаются распространенные, запущенные формы заболевания, лечение которых является сложным и не всегда приводит к удовлетворительным

результатам. К запущенным формам рака кожи принято относить опухоли, соответствующие символам T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> согласно принятой Международной классификации опухолей TNM.

По различным статистическим сведениям процент распространенных форм рака кожи среди всех случаев заболевания жителей России достигает 4-12%, Узбекистана – 2-12%, что, учитывая высокий удельный вес рака кожи в структуре онкологической патологии, означает большое число пациентов с распространенными формами болезни. Лечение данных форм рака кожи нередко представляет значительные трудности, особенно при локализации заболевания в области головы и лица. В то же время до 90% случаев рака кожи локализуется на голове, области со сложным анатомическим рельефом и наличием многих жизненно-важных органов. Так, при локализации рака кожи в области носа, ушной раковины, глаза даже относительно небольшие по размерам опухоли способны вызывать деструкцию хряща, поражение органа зрения и слуха и другие серьезные нарушения, лечение которых является сложным. Как показали данные ряда исследований, прогноз при раке кожи существенно ухудшается, если максимальный размер опухоли превышает 2 см.

По мнению большинства, авторов основными причинами запущенности процесса является:

- Несвоевременное обращение к специалисту-онкологу;
- Проведение неправильной диагностики при обращении в медицинские учреждения неонкологического профиля;
- Отсутствие подтверждения диагноза при однократном цитологическом или гистологическом исследовании.

В структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют 6%. Наиболее часто наблюдается плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, рото- и

носоглотки, гортани и гортаноглотки, придаточных пазух и среднего уха. Несмотря на то, что данные новообразования можно отнести к опухолям наружной локализации, до 75% больных этой группы поступают в специализированные учреждения с местно-распространенным процессом – T3-4N0-3M0.

Это в свою очередь приводит к 40% смертности уже на первом году с момента постановки диагноза. Высокая летальность при плоскоклеточном раке головы и шеи обусловлена не только редкостью выявления болезни на ранних стадиях, но и недостаточным использованием наиболее эффективных комбинированных и комплексных методов лечения. По данным Н.Н. Трапезникова и соавт. (1998), только 20,8% больных местно-распространенным раком кожи получают комбинированное либо комплексное лечение, включающее не только хирургического и лучевой методы, но и современную противоопухолевую лекарственную терапию.

## **1.2. Современные методы лечения злокачественных новообразований кожи**

Лечение злокачественных опухолей кожи головы и шеи на сегодняшний день остается одной из сложнейших проблем в современной онкологии. Это связано с тем, что ЗНК имеют весьма разнообразную морфологическую структуру, высокую агрессивность опухолевого процесса, а также способность к метастазированию.

Традиционным методом лечения больных с данной патологией является комбинированная терапия - сочетание лучевой терапии с хирургическим методом. При местно-распространенных процессах проведение стандартного комбинированного метода лечения становится ограниченным.

Основными причинами, ограничивающими проведение стандартных схем терапии, является: относительная радиорезистентность

новообразований, которая увеличивается по мере роста опухоли, локализация опухолевого процесса, при которых выполнение радикальных операций, в частности расширенных, ухудшает качество жизни данной категории больных. Результатом этого является нарушение приема пищи, возможности полноценного общения, а также косметических дефектов. Несмотря на достижения реконструктивно-пластической хирургии остается высоким процент отказа больных от оперативных вмешательств. В этой связи продолжается поиск функционально-щадящих методов лечения местно-распространенного процесса рака кожи головы и шеи.

Применение комбинированного и комплексного методов лечения значительно улучшает показатели 5-летней выживаемости по сравнению с другими методами лечения.

При сравнительном анализе различных методик и подходов к лечению местно-распространенных опухолей кожи головы и шеи по данным некоторых авторов оказалось, что при чисто хирургическом лечении 5-летняя выживаемость составляет – 85.14%, при лучевой терапии – 82.16%; криотерапии – 76.16%; химиотерапии – 60,45%; при комбинированном лечении – 62,31% (14). Согласно этому проведен анализ результатов лечения больных при различных методах терапии.

**Хирургическое лечение.** В современной онкологии данный вид лечения остается одним из важных приоритетных способов при лечении ЗНК. Для выбора тактики и объемов хирургического вмешательства непосредственную роль играет характер роста опухоли, локализация, морфологическое строение, а также стадия процесса. Но следует отметить, что при запущенных (III-IV стадиях) опухолевого процесса применение хирургических вмешательств не дает обнадеживающих результатов, так как непосредственные и отдаленные результаты, к сожалению, остаются неблагоприятными, а также высокими остается частота рецидивирования и метастазирования. Результатом этого является проведение дополнительных методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия).

Таким образом применение хирургического метода лечения необходимо при устойчивых к лучевому воздействию, запущенных (T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>) и упорно рецидивирующих формах рака кожи, при наличии условий для выполнения радикального хирургического вмешательства.

Применение хирургического метода лечения рака кожи, прежде всего, может быть ограничено тем, что при больших размерах опухолей возникает вопрос о последующей пластике образующего дефекта, после удаления опухолевого очага.

Н.Н. Блохин, разработавший теорию и практику пластических операций при удалении злокачественных опухолей, считает, что пластика раневого дефекта, положительно сказывается на отдаленных результатах операций, увеличивая радикальность проводимого лечения.

По данным Д.А. Алиева, Г.Б. Громова, анализ более чем 500 случаев рака кожи показал, что операция широкое иссечение опухоли с пластикой свободным кожным лоскутом является более эффективной, в сравнении с другими видами пластики, при одинаковом количестве осложнений, что дает наименьший процент рецидивирования опухоли.

Таким образом, применение операций широкое иссечение опухоли с пластикой свободным кожным лоскутом остается предпочтительное, чем использование других видов пластики.

На сегодняшний день наиболее эффективным методом хирургического лечения рака кожи является операция по Mohs, приводящая к излечению в 99% случаев.

Аналогичные сходные результаты дает иссечение опухоли с контролем замороженных срезов, иссечение же без контроля и криотерапии жидким азотом менее эффективны. Однако, при инфильтративных формах рака кожи часты рецидивы при использовании данного метода.

Если размеры опухоли больше 1.5 см или поражение локализуется в области лица, что важно с косметической точки зрения, пациентам

рекомендуется проведение вмешательства по Mohs, пластическая операция и радиотерапия.

Операция по Mohs, представляет собой послойное иссечение опухоли, при этом по срезам определяются области неполного иссечения, которые в последующем подвергают повторному хирургическому вмешательству.

При размерах опухоли до 2 см и небольшой инфильтрации применяется кюретаж и иссечение опухоли электроножом, с захватом участка здоровой ткани до 5-6 мм.

Основными недостатками хирургического метода лечения рака кожи является повреждение тканей с образованием рубцов. Особенно это касается структур с физиологической точки зрения (веки, угол рта, двигательные и чувствительные нервы).

По данным некоторых авторов, анализ серий случаев показал, что при иссечении первичной опухоли по Mohs частота местных рецидивов составляет 3%, а при выполнении стандартной операции 8%. Также анализ данных по локализации опухоли показал, что при локализации в области губы частота 5-летнего рецидивирования составляет 2% после иссечения по Mohs и 16% после стандартных операций, а при локализации рака кожи в области уха эти показатели составляют 5% и 19% соответственно.

Иссечение первичной опухоли, под контролем микроскопии (по Мосу) – не предусматривает применения стандартных отступов от краев опухоли при резекции окружающих участков кожи. Сначала удаляют видимую опухоль и минимальное количество внешне неизменной кожи. Затем сразу же проводят микроскопию замороженных срезов иссеченной кожи для определения в них опухолевых клеток. Иссечение окружающих участков кожи продолжают до тех пор, пока при гистологическом исследовании не будет подтверждено полное отсутствие опухолевых клеток; только после этого рану ушивают. Необходимо отметить то, что объем хирургических вмешательств – расширенные комбинированные

операции, включающие удаление органов и большого массива мягких тканей ведет к отказу части больных от подобных калечащих хирургических методов лечения, в последствие чего отказываются от данного вида лечения.

На современном этапе развития онкологии одними из основных методов лечения злокачественных новообразований кожи головы и шеи являются хирургической, или лучевой методы, либо их комбинации. При использовании обоих методов лечения, один из них должен осуществляться в так называемом радикальном варианте. Стойкое выздоровление после применения лучевой терапии отмечается у 65% больных.

Первые попытки лучевого лечения больных раком кожи были связаны с использованием аппликации радия ( $Ra^{226}$ ) и введением игл с радоном, что в настоящее время представляет лишь исторический интерес.

Значимые успехи в лечении рака кожи были достигнуты с внедрением в клиническую практику рентгеновских аппаратов.

Первые публикации о применении близкофокусной рентгенотерапии при лечении рака кожи появились в 1935г.(40). Дальнейшее развитие эта методика получила благодаря работам Д.Б. Астрахана, М.С. Старичкова, М.П. Домшлага, К.А. Кононова, в работах которых сообщали об отдаленных результатах близкофокусной рентгенотерапии при лечении больных раком кожи.

В основном применялись две методики облучения: 1) одномоментное; 2) фракционированное. Одномоментное облучение заключается в однократном подведении лечебной дозы рентгенизлучения (30Гр). Но несмотря на неплохие непосредственные результаты, оно не нашло дальнейшего применения из-за большого количества лучевых повреждений (фиброз, лучевая язва).

При фракционированном облучении лечебная доза разбивалась на несколько разовых доз от 3 до 15 Гр. Суммарные дозы, в зависимости от

величины разовой дозы достигали 50-100 Гр и проводились в течение 4-15 дней. На сегодняшний день нет окончательного мнения о предпочтительности той или иной методики. При проведении этих методов лечения проведена оценка 5-ти летней выживаемости от клинической стадии процесса.

Так, 5-ти летняя выживаемость при I стадии составила 93%; при II – 85%; при III – 71%; при IV – показатель выживаемости был самым низким – 17%. При далеко зашедших стадиях ( $T_{3-4}$ ) 5-летние результаты лечения больных раком кожи оказались низкими. Все эти обстоятельства явились предпосылками к поиску новых способов для улучшения методик рентгенотерапии, и поставило во главу проблемы величины суммарной очаговой дозы (СОД). Исследователями было замечено, что для достижения положительной динамики и лечебного эффекта необходимо увеличить СОД пропорционально размерам опухоли. Так, при подведении дозы менее 50 Гр частота рецидивов составила 26,2%; от 50 до 70Гр – 8,8%; от 70 до 80Гр – 6,1%, а свыше 80Гр – всего лишь 1,6%. Результатом этих исследований явилось то, что СОД, необходима для достижения стойкого лечебного эффекта у больных раком кожи находится в диапазоне от 50 до 80Гр; а превышение этих доз считается нецелесообразным.

В большом количестве обзорных сообщений авторы приходят к выводу об уменьшении числа рецидивов с повышением суммарной дозы свыше 50 Гр. При дозе от 40 до 50 Гр частота рецидивирования составляет 3,3%, а при повышении свыше 50 Гр составила 1,2%. Также имеются данные (28, 29), что при запущенных ( $T_{3-4}$ ) стадиях рака кожи, а также при рецидивировании, наиболее эффективным способом терапии является комбинированный метод лечения (лучевая терапия + хирургический методы).

При оценке различных способов лучевой терапии злокачественных опухолей необходимо отметить, что наиболее эффективными является соотношение между очаговой и интегральной дозами в том случае, когда

радиопрепарат находится непосредственно в ткани опухоли. В данном случае дозное поле бывает сосредоточено в зоне роста опухоли, где градиент мощности дозы на границе – опухоль – нормальная ткань оказывается наиболее высоким, что позволяет, проводя облучение в щадящем режиме, в результате чего все это благоприятно сказывается на процессах репарации в нормальных тканях. Также следует учитывать и тот момент, что при проведении внутритканевой лучевой терапии есть возможность непрерывного облучения опухолевых клеток, что является одним из благоприятных факторов. В этой связи с появлением искусственных радиоактивных источников, таких как  $\text{Co}^{60}$ ,  $\text{Ir}^{192}$ ,  $\text{Au}^{198}$  при облучении необходимых по размеру опухолей стали с успехом применять внутритканевую гамматерапию. Также появление источников высоких энергий: ускорители, бетатроны, возможность варьировать глубиной дозного максимума, в зависимости от энергии электронного пучка, уменьшение дозы в нормальных тканях, благоприятно сказывается на улучшении результатов лечения рака кожи. При проведении лучевой терапии на современных аппаратах дает хорошие косметические и лечебные эффекты.

Но, несмотря на существующие различные способы и методы лучевой терапии при раке кожи нередко возникают рецидивы. Чаще всего они появляются в первые 3 года после лечения. Раннее и частое метастазирование дают язвенная и язвенно-инфильтрирующая формы рака кожи, по сравнению с его экзофитной формой.

Способность к рецидивированию зависит от периферического инфильтрата опухоли и пропорциональна ее величине. Метастазирование рака кожи по данным разных авторов в среднем встречается в 40% случаев.

По данным литературы половозрастного влияния на частоту появления рецидивов при раке кожи не выявлено. По данным иностранных авторов (L.Drubow, D.S.Rigel, P.Robinis), в группе мужчин рецидивы

составили 3,7%, а у женщин – 1,9% ( $p>0,05$ ). Несмотря на отсутствие достоверных интервалов, автор указывает на некоторое преобладание рецидивирования у мужчин и в возрастных группах моложе 60 лет. Также проведен анализ влияния размеров первичной опухоли на частоту появления рецидивов и метастазов. Отмечено, что при диаметре опухоли до 1 см, частота рецидивов составляет 1,7%, при максимальном диаметре опухоли от 1 до 5 см этот показатель составляет 3,3%, а при опухоли более 5 см в диаметре – 5,0%. При этом разница в процентном соотношении статистически недостоверна. ( $p$  больше 0,05)

В.Б. Абросимов изучая 19 частоту рецидивирования и метастазирования при раке кожи в зависимости от размеров опухоли выявил, что с увеличением размеров опухоли частота метастазов не изменяется. Так, при размерах первичной опухоли до 10 мм<sup>2</sup>, частота метастазирования составляет 11,8%, а при увеличении размеров опухоли от 11 до 55 мм<sup>2</sup> – 17%, от 51 до 100 мм<sup>2</sup> – 13,4%, от 101 до 200 мм<sup>2</sup> – 16,6% ( $P>0,05$ ).

Разработка и внедрение в онкологическую практику криогенного метода лечения злокачественных новообразований – это результат совместных усилий криобиологов, инженеров, клиницистов-онкологов. Криогенный метод в настоящее время занял прочные позиции наряду с хирургическим, лучевым и комбинированными способами лечения злокачественных опухолей, в частности опухолей кожи, нижней губы, полости рта, носа, гортани и других локализаций.

В основе данного метода лежит гибель опухолевых клеток в результате воздействия физического фактора – процесса гипотермии. Основными способами криовоздействия являются контактный, криораспыление или их комбинация на большие объемы ткани. Проведение криотерапии требует индивидуального подхода к каждому больному с учетом локализации, размеров, характера роста, гистологической структуры опухоли, общего состояния больного, его

возраста, характера и наличия сопутствующей патологии. Данный метод является функционально щадящим методом воздействия на патологический очаг, что является необходимым при наличии преклонного возраста больных, а также других сопутствующих патологий, которые не дают возможности использовать хирургический или лучевой метод лечения. Проведение методики не вызывает побочных эффектов даже у больных с наличием сопутствующих патологий. Также ее можно выполнять в амбулаторных условиях за одно посещение больного.

Методика и техника криодеструкции индивидуальна. При наличии опухолей больших размеров криоохлаждение осуществляется из нескольких центров приложения криоинструмента, так чтобы зоны криовоздействия перекрывали друг друга. Иногда применяют методику многократного приложения криоинструмента к опухоли, чтобы не повредить близлежащие ткани. Для гибели опухолевой ткани необходимо воздействие в течение 10 минут за один или несколько циклов. Гибель опухолевой ткани происходит как в момент охлаждения ткани, так и в момент «оттаивания».

Данный метод завоевал всеобщее признание как радикальный и самостоятельный метод лечения при раке *in situ* и опухолях I стадии (до 2 см), а при более распространенных опухолях криогенное воздействие может быть использовано как завершающий этап комбинированного или комплексного лечения. Также данный метод имеет преимущества перед другими методами лечения тогда, когда больному невозможно проведение хирургического лечения.

Использование жидкого азота имеет следующие преимущества: нет необходимости местного обезболивания, редкость кровотечений и меньшая выраженность рубцов, простота выполнения, а также возможность разрушения опухолевой ткани в строго определенных пределах с точным регулированием зоны и глубины деструкции без особых осложнений.

Но наряду с преимуществами этого метода он имеет некоторые недостатки: невозможность получения тканей для гистологического исследования, длительное заживление, наличие местных воспалительных реакций на месте проведения криовоздействия, возможность кровотечения из очагов крионекроза.

В настоящее время криодеструкция изучается совместно в сочетании с фотодинамической терапией.

Фотодинамическая терапия является одним из новых способов лечения злокачественных новообразований, основанным на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в опухолевой ткани и при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать образование синглетного кислорода, оказывая цитотоксический эффект. Также достоинством данного метода является возможность проведения флуоресцентной диагностики (ФД), которая является наиболее перспективной для обнаружения опухолей, локализующихся в поверхностных слоях, так как данный метод обладает высокой чувствительностью, чем другие современные методы диагностики. Снятие и изучение флуоресцентных спектров позволяет определить границы и распространенность опухолевого процесса.

Побочное действие данной методики является специфичным – длительное повышение чувствительности к прямому солнечному свету, которое ведет к необходимости соблюдения ограничения светового режима. Но в целом применение криодеструкции и фотодинамической терапии позволяет провести высокоэффективное лечение с хорошими функциональными и косметическими результатами.

Современная онкология располагает разнообразными препаратами для проведения полихимиотерапии. Особенность химиотерапевтических средств состоит в том, что в лечебных дозах они оказывают влияние не только на больные, но и на здоровые клетки, чем обусловлены многочисленные побочные эффекты. Поэтому актуальным является

разработка препаратов с избирательным действием, обладающих в то же время выраженной активностью и имеющих минимальное побочное действие. Роль химиотерапии в лечении плоскоклеточного рака кожи головы и шеи была изучена недостаточно, что во многом объяснялось малой чувствительностью данной формы злокачественных новообразований. Поиски повышения эффективности лечения больных плоскоклеточным раком кожи головы и шеи шли по пути использования новых противоопухолевых препаратов.

До последнего времени роль химиотерапии в лечении больных РК головы и шеи была ограничена и использовалась лишь у пациентов с рецидивами и метастазами после проведенного ранее лечения. Применение цитостатиков в монорежиме оказалось малоэффективным: так при использовании метотрексата частота объективных ответов была 31%, проспидина – 13.7%, блеомицина – 18%, 5-фторурацила – 15-25%, цисплатина – 16-39%, УФТ – 27-30%, виндезина – 0-25%. Более обнадеживающие результаты были получены после введения в клиническую практику таксанов – паклитаксела – 34.5% и доцетаксела – 32-43%

В настоящее время при проведении химиотерапии рака кожи головы и шеи нашли применение препараты нового поколения растительного происхождения – таксаны (паклитаксел и доцетаксел).

Alberts D.S и Dorr R.T. (1998) (21) проводились изучение действия паклитаксела (таксола) для лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака кожи головы и шеи как в монорежиме (22), так и в комбинации с другими цитостатиками.

Хорошие результаты были отмечены при включении в схему полихимиотерапии таксола. Так, F.R.Rosen и соавт. (1998) проводили химиолучевое лечение больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи с использованием комбинации таксола с 5-фторурацилом и гидроксимочевинной. Таксол назначали в дозе

100 мг/м<sup>2</sup> в первый день внутривенно в течении 1 ч, 120-часовая инфузия 5-фторурацила в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>/ сут в 1–5-й дни и гидроксимочевина 500 мг внутрь в 1–5-й дни. Параллельно с полихимиотерапией проводилась стандартная лучевая терапия вСОД 60–64 Гр. Общая 2-летняя выживаемость пациентов по данным авторов составила 64%.

Удовлетворительные результаты были получены G.Schwartz и соавт. (1999) с использованием комбинации таксола и карбоплатина. Паклитаксел (Т) назначали в дозе 205 мг/м<sup>2</sup> инфузионно более 3 часов, через 30 мин после него вводили карбоплатин в дозе, рассчитанной по формуле Calvert (AUC of 4,5). Повторные курсы проводили через 3–4 недели (всего 3–4 курса). У 80% больных отмечена полная клиническая регрессия опухоли. Остальным 20% больных с частичной регрессией новообразования назначали лучевую терапию вСОД 63–74 Гр. Двухлетняя выживаемость составила 70%.

Уникальный механизм действия таксола демонстрирует высокую противоопухолевую активность препарата при лечении больных со злокачественным опухолями различной локализации, в том числе и с плоскоклеточным раком головы и шеи.

На протяжении последних десятилетий накоплен значительный клинический опыт использования как адъювантной, так и неoadъювантной ХТ, назначаемой до хирургического лечения одновременно с лучевой терапией, либо последовательно.

В результате проведения исследований было установлено, что использование неoadъювантной ХТ одновременно с лучевой терапией увеличивает абсолютную 5-летнюю выживаемость на 4% ( $p < 0,0001$ ), в то время как проведение адъювантной ХТ эффекта не дает.

В большинстве анализируемых исследований использовалась монотерапия с цитостатиками, которые обладают радиосенсибилизирующим действием. Однако назначение комбинированной химиотерапии с цитостатиками различного механизма

действия более перспективны, так как при этом достигается прямой цитостатический эффект как на опухоль, так и на микрометастазы, что особенно важно для предупреждения развития отдаленных метастазов.

При сравнительном анализе эффективности лучевой терапии и химиолучевой терапии (цисплатин, 5-фторурацил) было показано, что лучший локальный контроль и увеличение общей выживаемости достигается при назначении химиолучевой терапии (26). При использовании интенсивных режимов ХЛТ, регресс первичной опухоли по данным этих авторов зарегистрирован в 90% случаев, но отмечено, что спустя 3 года у 17% больных выявлены отдаленные метастазы, что объясняется тем, что, поданным аутопсии, при местно-распространенных процессах рака кожи головы и шеи высока частота микрометастазирования. Наличие побочных эффектов, преимущественно мукозиты III-IV ст. зарегистрированы в 36-37% наблюдений, ограничивали возможность эскалации доз цитостатиков с целью увеличения эффективности химиотерапии.

Таким образом, наилучшие результаты у больных с местно-распространенным и метастатическим раком кожи головы и шеи дал короткий 6 недельный курс неoadьювантной химиотерапии (карбоплатин/паклитаксел), который не вызывал тяжелых побочных эффектов.

Несмотря на высокую частоту объективных ответов при применении ХЛТ, наличие отдаленных метастазов является одной из наиболее частых причин летального исхода больных раком кожи, что является стимулом для создания и разработки новых режимов химиотерапии.

Эффективность новых цитостатиков у больных с рецидивами или метастазами при раке кожи головы и шеи показал следующее: объективные ответы при применении в монорежиме гемцитабина, винорельбина и топотекана не превышает 20%. Лишь при использовании липосомального доксорубина частота объективного ответа достигла

33%. Таким образом, одной из наиболее обещающих групп препаратов для лечения местнораспространенного рака кожи головы и шеи признаны таксаны (паклитаксел и доцетаксел). Так, назначение паклитаксела у пациентов с рецидивами и метастазами в монорежиме в дозе  $250 \text{ мг/м}^2$ , с одновременным назначением GCST позволяет получить объективный эффект в 36-40% наблюдений.

Двухкомпонентные режимы комбинированной химиотерапии паклитаксел/карбоплатин или паклитаксел/цисплатин дает более высокую частоту объективных ответов – 32% и 78% соответственно. Наиболее частым побочным действием является нейтропения, регистрируемая в 90% наблюдений. Учитывая тот факт, что паклитаксел, является радиосенсибилизирующим препаратом проведена оценка совместного применения его с лучевой терапией. Результаты проведенных исследований показали, что сочетанное применение паклитаксел+цисплатин с лучевой терапией в 82% наблюдений дал полную регрессию опухолевых очагов. Таким образом, использование паклитаксела в комбинации с препаратами платины позволяет увеличить частоту объективных ответов до 90%. Также отмечена хорошая переносимость этой комбинации.

Использование в монорежиме доцетаксела в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  показало частоту объективных ответов в 21-42%.

При использовании двухкомпонентных режимов химиотерапии доцетаксел  $100 \text{ мг/м}^2$ +цисплатин –  $75 \text{ мг/м}^2$  частота объективных эффектов колебалась в пределах 46-54%, а также отмечено возникновение фибрильной нейтропении в 15% случаев.

Составной частью комбинированного и комплексного лечения при раке кожи является лучевая терапия. Рак кожи относится к категории опухолей имеющих относительно высокую радиочувствительность к лучевой терапии. Лучевая терапия чаще применяется как один из основных методов комбинированной терапии при раке кожи как пред- так

и в послеоперационном периоде. Основным требованием к лучевой терапии является концентрация максимальной дозы в патологическом очаге при минимальном облучении здоровых тканей. Применение только лучевого метода лечения при раке кожи недостаточно, поэтому в настоящее время применяются и другие методы воздействия – применение радиомодификаторов, криотерапия, фотодинамическая терапия, оперативных вмешательств, а также проведение регионарной полихимиотерапии. Только лишь при комбинации лучевой терапии с каким-либо из вышеописанных методов позволяет добиться определенных успехов в проведении адекватного лечения рака кожи у больных с местно-распространенным раком кожи головы и шеи. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного (операция+облучение) лечения показал, что радиотерапия уменьшает частоту рецидивов, задерживает развитие метастазов, сокращает летальный исход, связанный непосредственно с прогрессированием опухолевого процесса.

Таким образом, несмотря на использование различных вариантов химиотерапии в комбинации с лучевой терапией у больных раком кожи головы и шеи многие вопросы остаются нерешенными, что требует продолжения дальнейшего поиска для улучшения эффективности лечения и уменьшения побочных действий, частоты рецидивирования, метастазирования у данной категории больных.

Одним из перспективных и эффективных методик проведения химиотерапии на современном уровне является регионарная химиотерапия.

Методика регионарной химиотерапии проводится с целью повышения концентрации противоопухолевых лекарственных средств в опухоли, а также для уменьшения резорбтивного действия цитостатиков на жизненно важные органы и системы.

В отличие от системной (внутривенной) химиотерапии регионарная (внутриартериальная) позволяет доставить к пораженному участку

противоопухолевый препарат в более высоких концентрациях, без значительных токсических эффектов на организм в целом. Имеются сведения проведения данной методики химиотерапии у больных с колоректальным раком, с опухолями поджелудочной железы, а также опухолей челюстно-лицевой локализации.

По данным этих авторов проведение регионарной химиотерапии весьма обнадеживающее, так как 5 летняя выживаемость пациентов леченных с помощью регионарного подвода препарата, например при раке поджелудочной железы увеличивается с 36 до 68%. Наряду с этим также следует отметить следующие преимущества этого метода лечения: данная методика предпочтительна у тяжелых и ослабленных больных из-за невозможности выполнения общей анестезии и полноценного хирургического вмешательства, также она может быть использована для стабилизации состояния больного и улучшения метаболических и функциональных показателей перед проведением радикальной операции.

Для проведения данной методики используется катетеризация наружной сонной артерии с обнажением ее традиционным доступом.

Проведенный анализ современной литературы по применению методики регионарной химиотерапии больным со злокачественными новообразованиями, в общем, показал свою эффективность, а также проведение глубоких дальнейших исследований по данной проблеме, а в частности - изучение режимов и доз химиопрепаратов, различных их комбинаций и др.

Наряду с положительными качествами регионарной химиотерапии следует отметить также возможные осложнения, связанные с применением данного метода – токсические проявления в виде тошноты, рвоты, возможность повышения температуры тела во время проведения длительной внутриартериальной инфузионной терапии до 38-39°C, возможность тромбирования катетера, а также местнотоксическое действие (некроз тканей).

Таким образом, имеющиеся данные литературы показали, что методика регионарной внутриартериальной химиотерапии цитостатиками при распространенных процессах приводит к большей регрессии опухолей, чем при их внутривенном введении.

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика клинического материала

Наша работа направлена на решение проблемы, выбора методов лечения опухолей в области головы и шеи. В период наблюдения с 2007 года по 2012 годы в Ташкентском городском онкологическом диспансере и в РОНЦ е на лечение 104 больных, злокачественными опухолями кожи области головы и шеи. Из 104 больных мужчин составило 56 ( 53,8 %) больных, а женщин 48 (46,2%). Возраст больных колебался, от 40 лет до 82 лет и в среднем составило - 65 лет. Отмечено преобладание больных от 60 до 80 лет ( 59 больных (56,7%)), при чем в группе мужского пола (1,3:1 больных). *(таблица 2.1.1.)*

**Таблица 2.1.1. Распределение больных в зависимости от пола и  
возраста**

Пол	Кол-во б-х	ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ				
		40-50	51-60	61-70	71-80	Старше 80
<b>Мужчины</b>	<b>56</b> <b>(53,8%)</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>10</b>	<b>5</b>
<b>Женщины</b>	<b>48</b> <b>(46,2%)</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>4</b>
<b>ВСЕГО</b>	<b>104</b> <b>(100%)</b>	<b>19</b> <b>(18,3%)</b>	<b>26</b> <b>(25%)</b>	<b>31</b> <b>(29,8%)</b>	<b>19</b> <b>(18,2%)</b>	<b>9</b> <b>(8,7%)</b>

Длительность анамнеза с момента проявления первых признаков заболевания составила от 3 месяцев до 28 месяцев и в среднем составила 14,3 месяцев.

80 больных (76,94%) поступили в клинику с первичными опухолями и 12 больных (11,5%) с рецидивными опухолями. Из анамнеза больных установлено, что из 104 больных у 92 (88,5%) было солитарное поражение и у 12 (11,5%) больных было множественные поражения кожи. При изучении анамнеза установлено, что, у 78 больных (81,12%) опухоль развивалась на фоне полученной травмы кожи и у 20 больных (19,2%) связывают с воздействием прямых солнечных лучей.

Как показали результаты анализа жалоб в момент поступления в клинику из 104 больных 78 (75%) жаловались на наличия опухолевого процесса; 20 больных (19,2%) на боли; у 6 больных (5,8%) опухоль с кровотечением.

Во время осмотра, у 7 больных (6,7%) выявлены увеличенные регионарные лимфатические узлы в области шеи.

При осмотре больных установлено, что из 104 больных у 51 больных (49,1%) выявлена опухоль с неровными контурами. У 32 больных (30,8%) поверхность опухоли была бугристой, у 7 (6,7%) гладкая, у 2 (1,9%) кровоточащая и у 12 больных (11,5%) бугристая с кровотечением. В 12 случаях (11,5%) при пальпации опухоль была подвижная, в 60 случаях (57,7 %) малоподвижная и в 32 случаях (30,8%) не подвижная. Размеры опухоли колебались от 2 см. до 14 см. Клинические формы опухоли в 62 случаях (59,6%) была язвенно-инфильтративной, в 17 случаях (16,3%) - инфильтративной, в 11 случаях язвенной (10,8%) в 12 случаях (11,5%) папиллярной и в 2 случаях (1,8%) поверхностно-распространенной. В 42 (40,38%) случаев отмечено поражение подлежащих тканей.

## **2.2. Методы исследования**

Все больные были обследованы комплексно с проведением рентгеноскопического исследования грудной клетки (104 больных), рентгенографией черепа ( 5 больных) у УЗИ области шеи (22 больных). По данным рентгенологического исследования у 7 больных выявлено

деструкция кости и 34 больных прорастание опухоли в подлежащие органы.

Результаты обследования показали что среди различных вариантов гистологической структуры опухоли в большинстве случаев 32 (30,8 %) имело место плоскоклеточный неороговевающий рак, в 34 (32,6%) плоскоклеточный ороговевающий рак и в 38 (36,6 %) базально-клеточный рак (таблица 2.2.1). Во 104 случаях верифицирован цитологический а, у 92 (88,5%) гистологический. Совпадение цитологического исследования с гистологией было в 75 ( 72,1%) случаях.

**Таб.№ 2.2.1. Распределение больных в зависимости от локализации и гистологической структуры опухоли**

Локализация	Количество больных	Гистологическая структура		
		Плоскоклеточный орог. рак	Плоскоклеточный неорог.рак	Базально-клет. рак
Нос	14	10	-	4
Носогубная ск.	1	-	-	1
Подбородок	2	1	1	-
Щека	17	2	12	3
Скула	4	1	-	3
Околоушная обл.	2	1	1	-
Заушная область	3	1	-	2
Височная область	14	6	2	6
Лоб	7	4	1	2
Теменная область	14	6	2	6
Зад.поверх. шеи	4	-	1	3
Нижняя губа	12	1	10	1
Верхняя губа	2	1	1	-
Ушная раковина	5	-	1	4
Веки	1	-	-	1

<b>Затылок</b>	<b>2</b>	-	-	<b>2</b>
<b>Всего</b>	<b>104</b>	<b>34 (32,7%)</b>	<b>32 (30,8%)</b>	<b>38 (36,5%)</b>

При анализе локализации опухоли установлено, что из 104 больных у 19 (18,27%) опухоли располагались в области носа, у 1(0,96%) в носогубной складке, у 2 (1,9%) в области подбородка, у 17 в области щеки ( 16,34%), у 4 (3,84%) в области скулы, у 2 (1,9%) в затылочной области, у 2 (1,9%) в околоушной области, у 3 (2,88%) в заушной область, у 14 (13,46%) в височной области, у 7 (6,73%) в лобной области, у 14 (13,46%) в теменной области, у 4 (3,84%) в задней поверхности шеи, у 2 (1,9%) в верхней губе, у 12 (11,54%) в нижней губе, у 5 (4,8%) в ушной раковине и у 1 (0,96%) в области век.

Как видно из представленных данных, в большинстве случаев опухоль локализовалась в области кожи лица, щеки, теменной области и реже в области век, верхней губы и подбородка (таблица).

Степень распространения опухоли оценена по Международной классификацией по системе TNM (2012 г.) При этом у 26 больных (25,0%) выявлено - T2 N0 M0, у 23(22,12%)- T2 N1 M0, у 25 (24,04%)- T3N0M0, у 10 (9,6%)- T3N1M0, у 19 (18,27%)T4N0M0 и у 1(0,96%)- T4N2M0. (таблица 2.2.2.)

**Таб.№ 2.2.2. Распределение больных в зависимости от степени распространения и локализации опухоли**

<b>Локализация</b>	<b>Кол-во бол-х</b>	<b>Степень распространения опухоли</b>					
		<b>T2N0M0</b>	<b>T2N1M0</b>	<b>T3N0M0</b>	<b>T3N1M0</b>	<b>T4N0M0</b>	<b>T4N2M0</b>
<b>Нос</b>	<b>14</b>	4	5	1	3	1	-
<b>Носогубная ск.</b>	<b>1</b>	1	-	-	-	-	-
<b>Подбородок</b>	<b>2</b>	1	1	-	-	-	-

Щека	17	5	2	6	1	3	-
Скула	4	1	1	1	1	-	-
Околоушная обл.	2	1	1	-	-	-	-
Заушная обл.	3	2	1	-	-	-	-
Височная Обл.	14	2	3	4	1	4	-
Лоб	7	2	2	-	1	3	-
Теменная Обл.	14	2	5	4	1	4	-
Зад.поверх. Шей	4	1	3	-	-	-	-
Нижняя губа	12	3	2	4	1	2	-
Верхняя губа	2	-	-	1	-	1	-
Ушная раковина	5	1	-	3	-	1	-
Веки	1	-	-	-	-	-	1
Затылок	2	1	-	-	1	-	-
Всего	104 (100%)	26 (25,0%)	23 (22,12%)	25 (24,04%)	10 (9,6%)	19 (18,27%)	1 (0,96%)

Как видно из представленных данных в таблице, в большинстве случаев местно-распространенные формы опухоли локализовались в височно-теменной и (Т2-3 N0 M0) в лицевой (Т3-4 N0-1 M0) области.

При анализе методов лечения установлено, что из 104 больных у 30 больных (28,84%) проведено-хирургическое лечение, у 29 больных (27,88%)- лучевая терапия, у 22 больных (21,15%) – предоперационная лучевая терапия с последующим иссечением опухоли.

**Таб.№ 2.2.3. Распределение больных в зависимости от методов  
Лечения и степени распространения опухоли**

Метод леч-я	Кол- во бол-х	Степень распространения опухоли					
		T2N0M0	T2N1M0	T3N0M0	T3N1M0	T4N0M0	T4N2M0
Хирург.	30	11	8	6	-	5	-
Луч. Тер.	29	10	2	8	6	2	1
Комб. (ЛТ+ОП)	22	5	13	-	2	2	-
ДВАРХ + ЛТ	23	-	-	11	2	10	-
Всего	104	26 (25,0%)	23 (22,12%)	25 (24,04%)	10 (9,6%)	19 (18,27%)	1 (0,96%)

Как видно из таблицы №3 хирургическое лечение и лучевая терапия проведено в большинстве случаев при степени распространения опухоли T2N0M0, а предоперационная лучевая терапия с последующим иссечением опухоли при T2-3N0M0. ДВАРХ с лучевой терапией в основном проведена в группе больных со степенью распространенности опухоли T3-4N0M0.

В группе больных хирургического лечения из 30 больных у 17 (56,7%) произведено местное иссечение опухоли, у 13 (43,3%) - широкое иссечение опухоли.

В группе больных комбинированного лечения (ЛТ+ОП) из 22 больных после предоперационной лучевой терапии у 4 (18,18%) произведено местное иссечение опухоли, у 12 (54,54%) широкое иссечение опухоли, и у 6 (27,28%) комбинированные операции с удалением регионарных лимфатических узлов (ФФИ). Местное иссечение опухоли характеризовалось, в иссечении опухоли отходя от краев опухоли на 2-3 см. в сторону здоровой кожи. Широкое иссечение-это иссечение опухоли в пределах здоровых тканей отходя от краев опухоли на 5 см. и больше в

стороны. При ФФИ клетчатки шеи произведено удаление клетчатки шеи по 1-варианту.

Из проведенных оперативных вмешательств в группе комбинированного лечения 22 (88,09%) имел радикальный характер, в 3 случаях (7,15%) условно-радикальный и в 2 случаях (4,76%) паллиативный характер. Условно-радикальные и паллиативные операции в основном произведены при локализации опухоли в области лица и околоушной области изза сложности анатомического строения этой области. При радикальных иссечениях опухоли этой области наблюдались большие дефекты кожи. Лучевая терапия в группе комбинированного лечения проведена на аппарате «Рентген ТА». После проведения физико-технического расчета лечение начато с разовой очаговой дозой 300рентген 5 раз в неделю. Суммарная очаговая доза составляла 3000 рентген. Оценка эффективности лечения проведена через 3-4 недели после окончания лечения по международным критериям.

Лучевая терапия в самостоятельном виде проведена 29 больным. Лечение проводилось также на аппарате «Рентген ТА» в таких же дозах и суммарной очаговой дозой 6000 рентген и оценивалась эффективность лечения по Международным критериям, как в группе комбинированного лечения.

**Таб.№ 2.2.4. Оценка эффективности лечения при раке кожи головы и шеи**

Виды лечения	Гистологические варианты								
	Базально-клеточный рак			Плоскоклеточный неороговевающий рак			Плоскоклеточный ороговевающий рак		
	Кол-во	рецидив	мтс	Кол-во	рецидив	мтс	Кол-во	рецидив	мтс
<b>Хирург. N-30 (100%)</b>	13(43,3%)	-	-	8 (26,7%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	9 (30%)	3 (10%)	3 (10%)

<b>Луч. Тер. n-29 (100%)</b>	7 (24,1%)	5(17,24 %)	-	10 (34,5%)	9 (31,0%)	2 (6,8 9%)	12 (41,4 %)	10 (34,5 %)	3 (10,34 %)
<b>Комб. (ЛТ+ОП) n-22 (100%)</b>	7 (31,8%)	1 (4,5%)	-	9 (40,9%)	2 (9,1%)	1 (4,4 5%)	6 (27,8 %)	1 (4,45 %)	1 (4,45% )
<b>ВАРХ + ЛТ n-23 (100%)</b>	6 (26,1%)	-	-	9 (39,1%)	1 (4,34% )	-	8 (34,1 %)	-	-

Аналитическим образом, проведена оценка эффективности, лучевой терапии, предоперационной лучевой терапии и длительной регионарной химиотерапии с последующей лучевой терапией.

При этом длительная внутриартериальная регионарная химиотерапия проведена с последующей лучевой терапией 23 больным. Катетеризация подлежащих сосудов производилась открытым хирургическим способом. При этом катетеризация наружной сонной артерии выше уровня разветвления язычной артерии. Химиотерапия проведена с препаратом-метотрексат в дозе 100 мг/кв.м в виде 6-часовой непрерывной инфузии. Через 48 часов после окончания химиотерапии больные подвергались лучевой терапии (близкофокусная Рентгенотерапия) в разовой очаговой дозе 300 рентген и суммарной очаговой дозы до 3000 рентген. Оценка эффективности лечения проводилась по Международным критериям.

Больные прослежены от 6 до 36 месяцев. При этом регрессия опухоли от 75% до 100% отмечена у 14 больных ( 60,9%) , частичный эффект- у 9 больных ( 39,13%).

Осложнения в группе больных, которым проведена длительная внутриартериальная химиотерапия с последующей лучевой терапией, наблюдались у 5 больных (21,74%)-аллопеция, у 1 больных (4,4%)-кровотечения из опухоли, у 1 больных (4,4%) - стоматит, у 2 больных

(8,6%)- печеночно-почечная недостаточность и у 14 больных (60,7%) осложнений не наблюдалось.

### **ГЛАВА 3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА КОЖИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

На сегодняшний день хирургическое лечение рака кожи области головы и шеи является наиболее распространенным методом. Но при распространенных формах опухоли хирургическое лечение приводит к неудовлетворительным результатам и как самостоятельный метод не применяется. Из-за анатомической особенности этой области, возникает сложность выполнения радикальных хирургических вмешательств, что приводит к рецидивированию процесса.

По данным ряда авторов (Даниель-Бек К.В, Колобьяков А.А, Пачес А.И, Петерсон Б.Е.) изменение после проведенной радикальной терапии при 1-2 стадии рака кожи в целом достигаются в 85-96% случаев, тогда как при 3-4 стадии у больных излечение снижается до 40-50%.

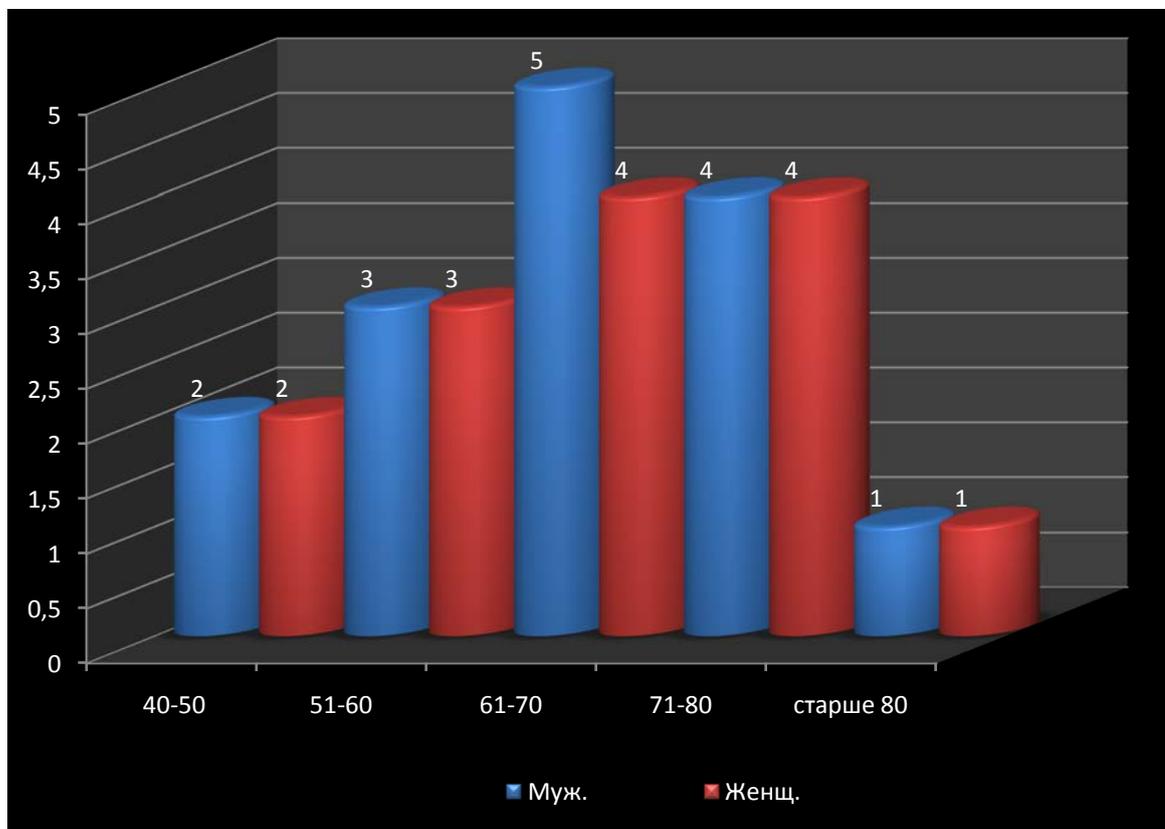
Частота рецидивов рака кожи находится в существенной зависимости от проведенного метода лечения. По материалам Н.Н.Блохина и др. рецидивы после хирургического лечения наблюдались у 24,6% больных, после лучевого-у 67,2%, после комбинированного лечения- у 8,2%. А.В. Козлова, Д. А. Алиев считают, что рецидив рака кожи после лучевого и хирургического лечения возникают в 7-28% случаев. Использование хирургического метода лечения с первичной кожной пластикой, также не всегда позволяет достичь желаемого эффекта. (Блохин Н.Н, Трапезников Н.Н, Алиев Д.А.).

В этой главе нами анализируются результаты хирургического лечения больных раком кожи области головы и шеи.

Как было уже отмечено в предыдущей главе, под нашим наблюдением находились 30 больных, которым проведено чисто хирургическое лечение. Из них мужчин было 16 (53,3%), женщин - 14 (46,7%).

Возраст больных колебался от 40 до 84 лет и в среднем составил 62 лет.

**Диаграмма №-1. Распределение больных по полу и возрасту.**



Как видно из выше указанной диаграммы, наиболее часто опухоль встречалась в возрасте 61-80 лет, что составило 60,0%. При этом в этой группе преобладали лиц мужского пола.

Длительность анамнеза до обращения больных к врачу составляла от 1 месяца до 6 лет, в среднем – 39,5 месяцев.

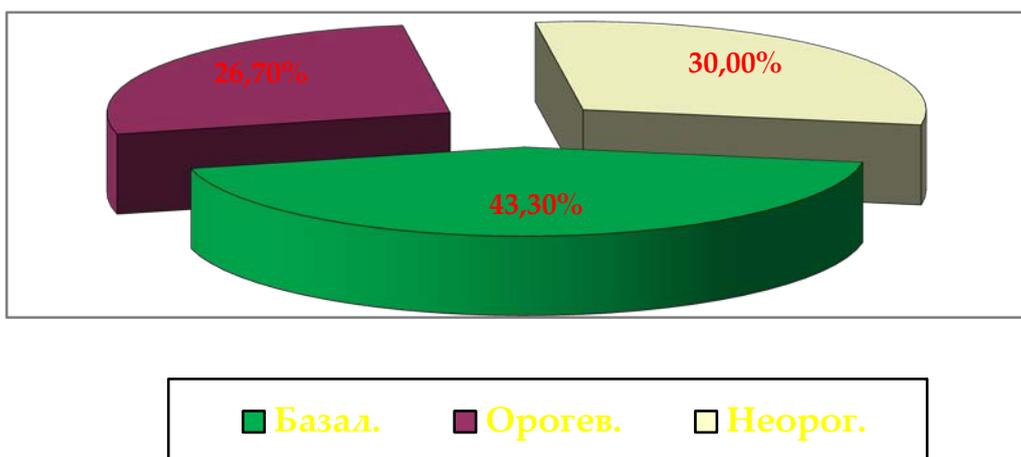
При поступлении в клинику у 23 больных (76,67%) была выявлена первичная опухоль и у 4 (13,3%) - рецидивная опухоль. При этом больные с рецидивной опухолью были оперированы в неонкологических учреждениях. В 19 случаях (63,33%) опухоль развилась на месте ранее полученной травмы кожи.

До поступления в клинику из 30 больных 20 (66,67%) - лечились самостоятельно консервативными методами.

У 5 больных (16,67%) опухоль локализовалась в области щеки, у 3 (10 %) - в скуловой области, у 2(6,67%) – в околоушной, у 6 (20%) – в области века, у 1 (3,3%) – в теменной области, у 2 ( 6,67%) - в задней поверхности шеи, у 2 (6,67%) – в области ушной раковины и у 1 (3,3%) –в области век.

Во всех случаях в предоперационном периоде была проведена морфологическая (цитология, гистология) верификация диагноза. Гистологический у 9 (30%) больных был плоскоклеточный неороговевающий рак, у 8 (26,7%) – плоскоклеточный ороговевающий рак и у 13 (43,3%) – базальноклеточный рак.

**Диаграмма №2 Частота гистологической структуры опухоли.**



**Таблица №3.1. Распределение больных по локализации и гистологической структуре опухоли.**

Локализация	Количество больных	Гистологическая структура		
		Плоскоклеточный орог. рак	Плоскоклеточный неорог.рак	Базальноклет. рак
Нос	2	-	1	1
Носогубная ск.	1	-	1	-
Подбородок	2	-	2	-

<b>Щека</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Скула</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
<b>Околоушная</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Височная</b>	<b>5</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Лоб</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Теменная</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>Зад.поверх. Шеи</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
<b>Нижняя губа</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Ушная раковина</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>Веки</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Всего</b>	<b>30(100%)</b>	<b>9(30%)</b>	<b>8(26,7%)</b>	<b>13(43,3%)</b>

Как видно наиболее часто встречалась базальноклеточная форма рака кожи с локализацией опухоли в скуловой области, височно-теменной области, задней поверхности шеи и ушной раковины.

При пальпации опухоли и окружающих тканей у 7 (21,87%) больных отмечалась боль. Поверхность опухоли в 7 (21,87%) случаях была гладкая, в 23 (71,87%) - бугристая и у 2 ( 6,25%) - бугристая с кровотечением.

Размеры опухоли составляли от 3 до 5 см в наибольшем измерении. При осмотре больных нами установлено, что из 22 больных у 25 (78,12%) - опухоль была с четкими границами и у 7 (21,87%) границы опухоли были не четкими.

В 16 случаях (50,0%) была язвенная, в 5 (15,62) – инфильтративная, в 3 (9,37%) - язвенно-инфильтративная и в 8 (25%)- папиллярная форма опухоли.

Степень распространения опухоли оценена по Международной системе TNM (2002 г) и у 25 больных (83,3%) оценена как T2N0M0, у 1 (3,12%) как T2N1M0, у 3 (9,37%) как - T3N0M0 и у 2 (6,25%) как -T4N0M0.

**Таб. № 3.2 Распределение больных в зависимости от степени распространения и локализации опухоли.**

Локализация	Кол-во бол-х	Степень распространения опухоли			
		T2N0M0	T2N1M0	T3N0M0	T4N0M0
Нос	2	2	-	-	-
Носогубная ск.	1	1	-	-	-
Подбородок	2	2	-	-	-
Щека	5	2	-	2	1
Скула	3	3	-	-	-
Околоушная	3	2	1	1	-
Височная	5	5	-	-	-
Лоб	2	-	-	-	1
Теменная	2	1	-	-	-
Зад.повер. шеи	2	2	-	-	-
Нижняя губа	3	3	-	-	-
Верхняя губа	2	2	-	-	-
Ушная раковина	1	1	-	-	-
Веки	2	2	-	-	-
<b>Всего</b>	<b>30(100%)</b>	<b>25(83,3%)</b>	<b>1(3,3%)</b>	<b>3 (10%)</b>	<b>2(6,4%)</b>

Как видно из таблицы №3.2 опухоль чаще всего локализовалась в области кожи лица.

В этой группе больных 16 - (53,3%) произведено широкое иссечение (иссечение опухоли отходя от её краев на 5 см и больше в сторону здоровых тканей) и 14 (46,7%) местное иссечение (иссечении опухоли отходя от её краев на 2-3 см в сторону здоровой кожи). У 2 (6,25%) больных образовались обширные послеоперационные дефекты кожи лица.

Объем оперативного вмешательства у 24 больных (75%) имел радикальный характер, у 7 (21,87%) - паллиативный и у 1 (3,12%) - условно радикальный характер. Комбинированные операции и операции на регионарных лимфатических узлах в этой группе больных не производилась.

Больные прослежены от 3 месяцев до 5 лет. При базально-клеточном раке данных за рецидив и метастаз не было. При плоскоклеточном раке рецидив-5 (16,7%) - больных в сроках от 9 до 18 месяцев обнаружен рецидив опухоли, средний срок рецидивирования - 13,5 месяцев. У 8 (25%) - больных в сроке 22 месяцев появились метастазы в регионарных лимфатических узлах. Лечение рецидива заключалось в широком иссечении опухоли у 5(15,62%) больного, и у 3 (9,36%) проведена лучевая терапия. Тактика лечения метастаза заключалось в ФФИ клетчатки шеи у 3 (9,37%), и у 5 (15,62%) проведена лучевая терапия.

**Таб. № 3.2. Оценка эффективности хирургического лечения при раке кожи головы и шеи. (n-30)**

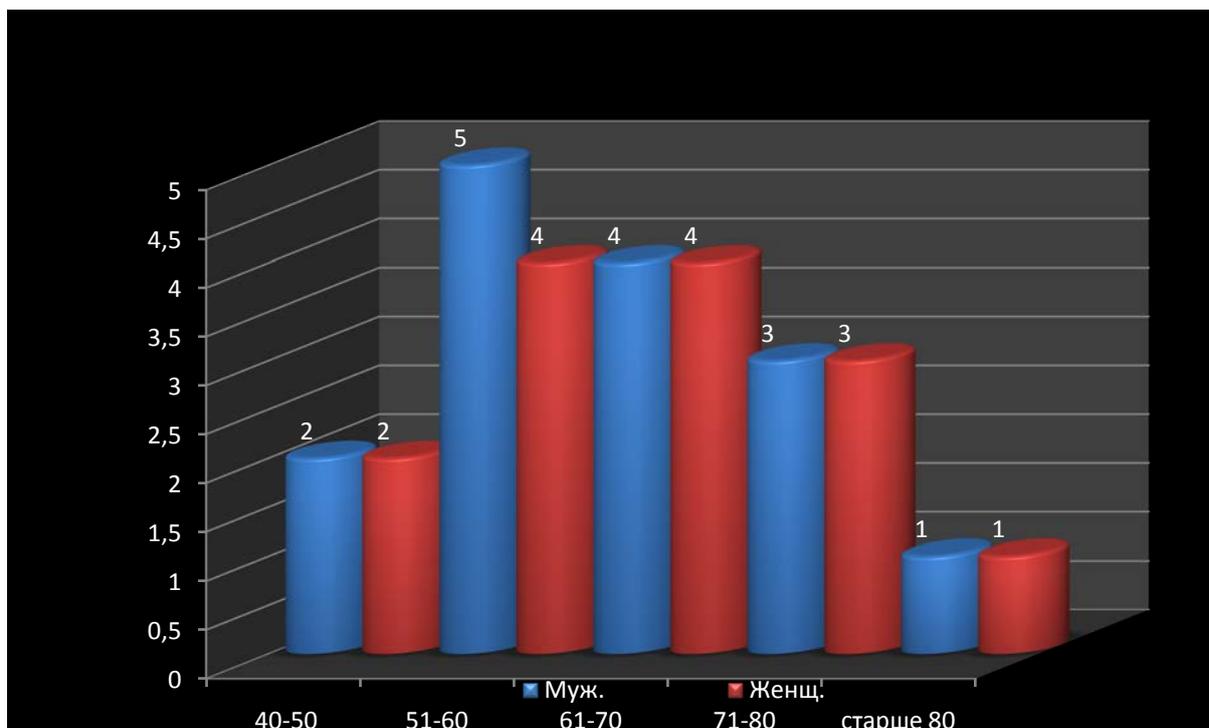
<b>Гистологические варианты</b>	<b>Количества больных</b>	<b>Рецидив</b>	<b>Метастаз</b>
Базально-клеточный рак	13 (43,3%)	-	-
Плоскоклеточный неороговевающий рак	8 (26,7%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Плоскоклеточный ороговевающий рак	9 (30%)	3 (10%)	3 (10%)

Проведенный статический анализ показал, что показатели 5-х летний выживаемость составил при базально-клеточным раке 100%, при плоскоклеточном неорогевающий раке 98,72%, при плоскоклеточном ороговающий раке 90,3% соответственно.

#### ГЛАВА-4 ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА КОЖИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ.

В этой главенами описывается 29 больных получившие лучевую терапию. Из 29 больных мужчин было 15 (51,52 %), а женщин 14 (48,48 %) больных. Возраст составлял от 40 до 97 лет и в среднем составила 68,5 лет.

**Рис. №1 Распределение больных по полу и возрасту.(n-29)**



Длительность анализа заболевания составила от 2 месяцев до 5 лет и в среднем составила 31 месяцев. При поступлении в клинику у 29 больных (100%) отмечена первичная опухоль.

При анализе локализации опухоли установлено, что у 5 больных (17,24%) локализация на коже носа, у 3 (10,34%) в носогубной складки, у 3 (10,34%) – в щеке, у 2 (6,89%) - в скуловой области, у 1 (3,45%) в заушной область, у 4 (13,8%) в височной области, у 1 (3,45%) в лобной области, у

2(6,89%) в теменной области, у 3 (10,34%) в нижней губы, у 4 (13,8%) в ушной раковины.

У 29 больных диагноз был верифицирован цитологическим и гистологическим методом. При анализе гистологического строения опухоли установлено, что у 10 больных (34,5%) было плоскоклеточный неорогововающий рак, у 12 больных (41,4%) плоскоклеточный орогововающий рак и у 7 больных (24,1%) базально–клеточный рак.

**Таб. № 4.1. Распределение больных в зависимости от локализации и гистологической структуры опухоли.**

Локализация	Количество больных	Гистологическая структура		
		Плоскоклеточный орог. рак	Плоскоклеточный неорог.рак	Базально-клет. Рак
Нос	3	3	-	2
Носогубная ск.	3	2	1	-
Щека	3	1	1	1
Скула	2	-	2	-
Околоушная	1	-	1	-
Височная	4	1	-	3
Лоб	1	-	1	-
Теменная	2	1	1	-
Нижняя губа	3	2	1	-
Ушная раковина	4	1	2	1
Заушная	1	1	-	-
<b>Всего</b>	<b>29(100%)</b>	<b>12(41,4%)</b>	<b>10(34,5%)</b>	<b>7(24,1%)</b>

При пальпации опухоли из 14 больных у 6 (37,5%) больных отмечалась боль. Поверхность опухоли при осмотре установлено у 12 (41,4%) бугристая, у 9 (31,03) кровоточащая и у 8 (27,6%) – бугристая с кровотечением.

Размеры опухоли составлял от 3 см до 4,5 см и в среднем составлял 3,75 см. При осмотре опухоли у 7 больных (24,12%) с четкими контурами и у 12 (41,4%)- с нечеткими контурами

При анализе форм роста опухоли у 50,% больных опухоль была язвенно-инфильтративная, у 35% – инфильтративная, у 10% – язвенная форма и у 5%- папиллярная форма опухоли.

Степень распространения опухоли оценена Международной классификации по системе TNM( 2010 г). При этом у 51,4%- больных она оценена как T2N0M0, у 41,7%- T3N0M0, у 6,9%T2N1M0.

**Таб. №4.2. Распределение больных в зависимости от степени распространения и локализации опухоли.**

Локализация	Кол-во бол-х	Степень распространения опухоли		
		T2N0M0	T2N1M0	T3N0M0
Нос	2	1	-	1
Носогубная ск.	1	-	-	1
Подбородок	2	1	-	1
Щека	1	1	-	-
Скула	1	-	1	-
Околоушная обл.	3	2	-	1
Височная	3	1	-	2
Лоб	2	1	-	1
Теменная	2	1	-	1

<b>Зад.поверх. Шей</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
<b>Ниж.губа</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Ушная раковина</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>Веки</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>Заушная</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Всего</b>	<b>29</b>	<b>15</b> <b>51,4%</b>	<b>2</b> <b>6,9%</b>	<b>12</b> <b>41,7%</b>

Как видно из таблицы №4.2. количество больных со степенью распространенности опухоли шеи T2N0M0 превышало, чем T3N0M0.

При осмотре больных установлено, что из 29 больных у 12 (41,7%) отмечалось прорастание опухоли в подлежащие ткани.

В группе больных лучевого лечения все 29 больных получили близкофокусную рентгенотерапию по радикальной программе. Лучевая терапия проводилась на аппарате «Рентген ТА» с разовой очаговой дозой 300рентген и суммарной 6000 рентген.

Режим лучевой терапии у 20 больных ( 68,96%) был непрерывным и у 9 ( 31,03%) расщепленным.

**Таб.№ 4.3. Оценка эффективности лечения лучевой терапии при раке кожи области головы и шеи.**

<b>Гистологические варианты</b>	<b>Количества больных</b>	<b>Рецидив</b>	<b>Метастаз</b>
Базально-клеточный рак	7 (24,1%)	3 (10,3%)	-
Плоскоклеточный неороговевающий рак	10 (34,5%)	5 (17,3%)	2 (6,9%)
Плоскоклеточный ороговевающий рак	12 (41,4%)	6 (20,6%)	3 (10,3%)

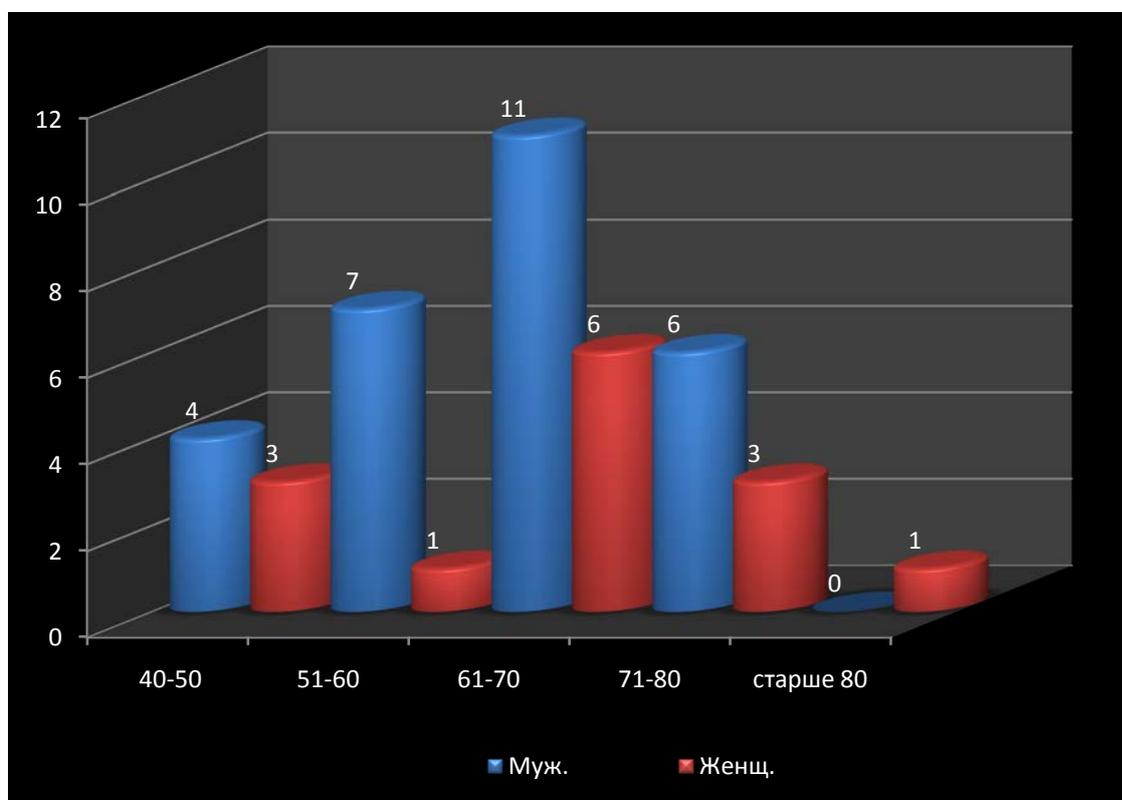
После проведения лучевого лечения в этой группе больные были прослежены от 3 месяцев до 5-х лет. Определялось в 3 (10,3%) случаях рецидива базально-клеточного рака, а метастазов не было. При плоскоклеточном неороговевающем раке рецидивов 5 (17,3%), метастазов 2 (6,9 %). При плоскоклеточном ороговевающем раке рецидивов 6 (20,6%), метастазов 3 (10,3%). Лечение рецидива и метастазов заключалось в продолжении лучевой терапии. После проведенной лучевой терапии из 29 больных у 6 (20,68%) больных наблюдались осложнения после лечения. У 5 (17,24%) больных - лучевая реакция и у 2 (6,9 %) больных - алопеция волосистой части головы.

Проведенный статический анализ показал, что показатели 5-х летней выживаемости составили при базально-клеточном раке 100%, при плоскоклеточном неороговевающем раке 79,3%, при плоскоклеточном ороговевающим раке 75,9% соответственно.

## ГЛАВА 5. ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ РАКА КОЖИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Под нашим наблюдением находились 22 больных, из них мужчин составляли 12 (54,54%) а женщин 10 (45,45%). Возраст больных составлял от 40 лет и до 80 лет.

**Диаграмма № 1. Распределение больных по полу и возрасту**



Как видно из Диаграммы № 1, что большинство больных были в возрасте старше 60 лет при чем в группе мужского пола. Длительность анамнеза заболевания составила до первичного обращения к врачу от 2 месяцев до 5 лет. При поступлении в клинику у 16 больных (72,7%) отмечена первичная опухоль и у 6 больных (27,8%) рецидивная. При этом больные с рецидивной опухолью были оперированы в неонкологических учреждениях. У 8 больных (36,4%) с опухоль развивалась полученной ранее травмы кожи.

До, первичного обращения в клинику 14 больных (63,64 %) лечились самостоятельно консервативными методами.

При анализе локализации опухоли установлено что у 1 (4,55%) больных она локализовался в области носа, у 1 (4,55%) - в носогубной складке, у 2 (9,1%) – в области щеки, у 2(9,1%) – в скуловой области, у 2(9,1%) – в затылочной области, у 1 (4,55%) – в околоушной области, у 2(9,1%) - в заушной области, у 4 (18,2%) - в височной области, у 1(4,55%) – в лобной области, у 3 (13,64%) – в теменной, у 2(9,1%) – в задней поверхности области шеи, у 1(4,55%) – в нижней губе и у 1(4,55%) – в области ушной раковины. Все больные были верифицированы морфологическим методом. Анализ гистологического строения опухоли показал, что у 7 больных (31,81%) выявлен базально-клеточный рак, у 9 (40,9%) – плоскоклеточный неороговевающий рак, и у 6 (27,8%) плоскоклеточный рак.

**Таб.№5.1. Распределение больных в зависимости от локализации и гистологической структуры опухоли.**

Локализация	Количество больх	Гистологическая структура		
		Плоскоклето чный орог. Рак	Плоскоклето чный неорог.рак	Базально- клет. рак
Нос	1	-	-	1
Носогубная ск.	1	-	-	1
Щека	2	1	1	-
Скула	2	-	-	2
Околоушная обл.	1	-	1	-
Заушная область	2	1	-	1
Височная область	4	1	2	1
Лоб	1	-	1	-
Теменная область	3	1	1	1
Зад.поверх. шеи	1	-	1	-
Нижняя губа	2	1	1	-

<b>Ушная раковина</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Затылок</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Всего</b>	<b>22 (100%)</b>	<b>6(27,8%)</b>	<b>9(40,9%)</b>	<b>7(31,81%)</b>

При локальном осмотре опухоли и пальпации окружающих тканей у 4 (18,2%) больных отмечалась боль и инфильтрация кожи. Поверхность опухоли у 17 (77,27%) - больных была бугристая, у 3 (13,64%) - бугристая с кровотечением, у 1 - (4,55%) гладкая и у 1(4,55%) – больных кровоточащая.

Размеры опухоли составляли, от 3 см до 6 см и у 12 больных опухоль была четкими границами.

Форма роста опухоли у 11 (50%) больных была язвенно-инфильтративная, у 5 (22,73%) больных – папиллярная, у 4 (18,2 %) – язвенная и у 2( 9,1 %) - инфильтративная форма опухоли.

Степень распространения опухоли оценена по Международной классификации системе TNM( 2012 г.) У 8(36,4%) больного оценена как T2N0M0, у 3 (13,6 %)- как T3N0M0, у 5 (14,28%)- как T4N0M0, у 3 (13,6 %)- как T2N1M0 и у 3 (13,6 % %) - как T3N1M0.

**Таб. №5.2. Распределение больных в зависимости от степени распространения и локализации опухоли.**

Локализация	Кол-во бол-х	Степень распространения опухоли					
		T2N0M0	T2N1M0	T3N0M0	T3N1M0	T4N0M0	T4N2M0
		0	0	0	0	0	0
<b>Нос</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Носогубная ск.</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Щека</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Скула</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Околоушная</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

<b>я обл.</b>							
<b>Заушная область</b>	<b>2</b>	-	-	<b>1</b>	-	<b>1</b>	-
<b>Височная область</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	-	-	<b>1</b>	<b>2</b>	-
<b>Лоб</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	-	-	-	-	-
<b>Теменная область</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	-	-	-	<b>2</b>	-
<b>Зад.поверх. Шей</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	-	-	-	-	-
<b>Нижняя губа</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	-	-	-	-
<b>Ушная раковина</b>	<b>1</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	-
<b>Затылок</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	-	-	-	-	-
<b>Всего</b>	<b>22</b>	<b>8</b> <b>36,4%</b>	<b>3</b> <b>13,6 %</b>	<b>3</b> <b>13,6 %</b>	<b>3</b> <b>13,6 %</b>	<b>5</b> <b>22,73%</b>	-

В этой группе у 22 – больных проведена предоперационная лучевая терапия с последующим иссечением опухоли. Иссечение характеризовалась, в удалении опухоли отходя от краев опухоли на 2-3 см.

Лучевая терапия проводилась на аппарате «Рентген ТА» с разовой очаговой дозой 400 рентгенисуммарной очаговой дозой 6000 рентген.

Характер операции заключалась в 7 (31,8%) случаях местное иссечение, у 10 (45,5 %) случаях широкое иссечение и у 5 (22,7 %) случаях произведены комбинированные операции.

Комбинированные операции заключались в одномоментном удалении регионарных лимфатических узлов (фасциально–футлярное иссечение клетчатки шеи).

Объем оперативного вмешательства у 19 (86,4%) больных имел радикальный характер, у 2 (9,1%) – условно радикальный и у 1 (4,5%) – паллиативный характер.

**Таб.№ 5.3. Эффективность лечения при предоперационной лучевой терапии с последующим хирургическим лечением рака кожи области головы и шеи.**

<b>Гистологические варианты</b>	<b>Количества больных</b>	<b>Рецидив</b>	<b>Метастаз</b>
Базально-клеточный рак	7 (31,8%)	-	-
Плоскоклеточный неороговевающий рак	9 (40,9%)	2 (9,1%)	1 (4,6%)
Плоскоклеточный ороговевающий рак	6 (27,3%)	1 (4,6%)	1 (4,6%)

Как видно из Таб. № 5.3. из 22 больных после комбинированного лечение базально-клеточном раке данных за рецидив и метастаз не было. При плоскоклеточном неороговевающим раке рецидив-2 (9,1%), метастаз-1 (4,6%). При плоскоклеточном ороговевающим раке рецидив-1 (4,6%), метастаз- 1 (4,6%). Лечение рецидива заключалось в проведена лучевая терапия.Проведенный статический анализ показал, что показатели 5-х летний выживаемость составил при базально-клеточним раке 100%, при плоскоклеточном неорогевающий раке95,5%, при плоскоклеточном ороговеающий раке 95,5% соответственно.

После проведенного комбинированного лечения у 6 (27,3%) больных наблюдались осложнения. У 4 (18,2%) - больных дефект операционного поля и у 2 ( 9,1 %) больных - аллопеция волосистой части головы.

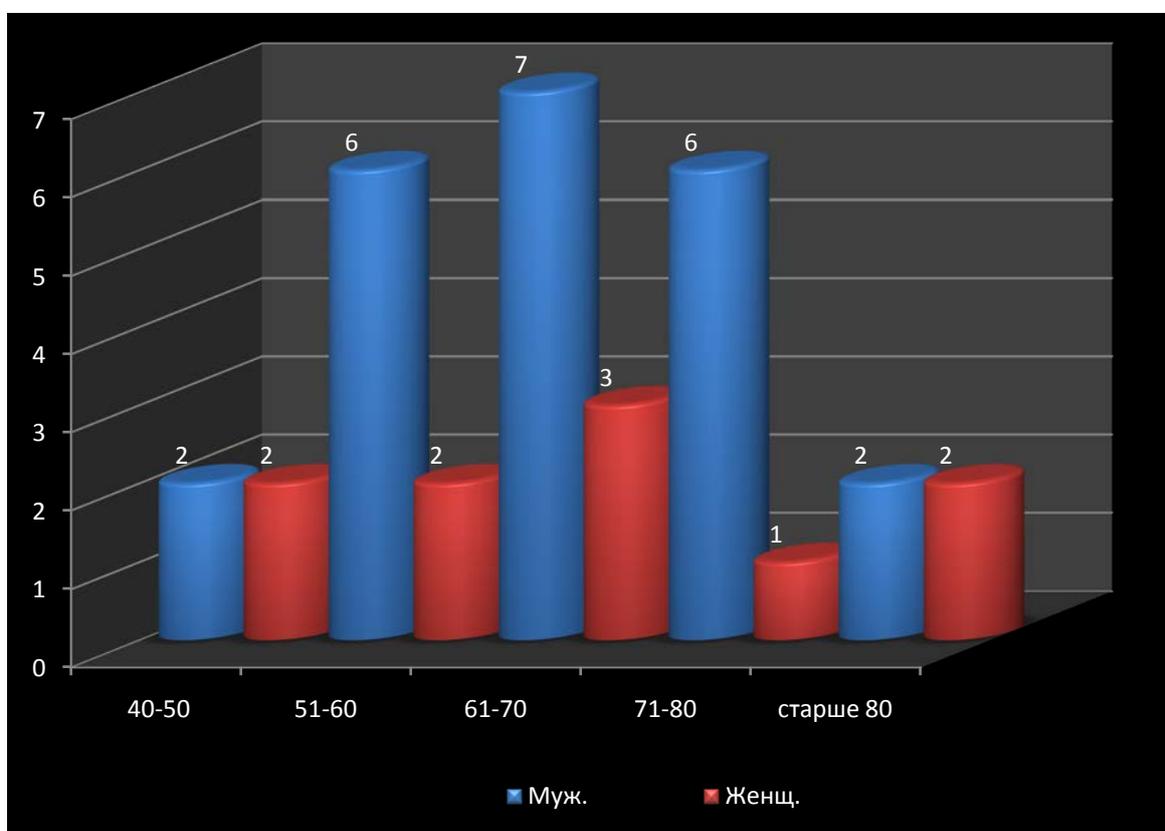
## ГЛАВА 6. ДЛИТЕЛЬНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА КОЖИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В этой главе нами анализируются результаты длительной внутриартериальной регионарной химиотерапии (ДВАРХ) с последующей лучевой терапией при местно распространенных формах рака кожи области головы и шеи (II-III ст.)

Как было уже отмечено в предыдущей главе под нашим наблюдением находились 23 больных с раком кожи головы и шеи. Из 23 больных мужчин составляла 14 (60,87%) и женщин 9 (39,13%).

Возраст больных составлял от 45 лет до 82 лет, и в среднем составил 63,36 лет. Большинство больных были в возрасте 50 до 79.

**Диаграмма № 1. Распределение больных по полу и возрасту**



Как видно из диаграммы № 1, наиболее часто опухоль встречалась в возрасте 51-80 лет, что составило 75,8%. При этом в этой группе преобладали лиц мужского пола.

Длительность анамнеза заболевания больных до первичного обращения к врачу составляло от 4 месяцев до 24 месяцев.

При поступлении в клинику у 23(100%) больных отмечена первичная опухоль. У 12 (52,2%) больных с опухоль развивалась на полученной ранее травмы кожи.

До, первичного обращения в клинику 20 (86,94%) больные лечились самостоятельно консервативными методами и народными методами

При анализе локализации опухоли установлено, что у 2 (8,7%) больных области носа, у 3 (13,04 %) – в области щеки, у 1 (4,35%) – в скуловой области, у 5 (21,74%) - в височной области, у 2 (8,7 %) – в лобной области, у 7 (30,43 %) – в теменной, у 2 (8,7 %) – в нижней губе и у 1 (4,35 %) – в области верхней губы.

Все больные были верифицированы морфологическим методом. Анализ гистологического строения опухоли показал что у 6 (26,1%) больных базальной - клеточный рак, у 9 (39,1%) – плоскоклеточный неороговевающий рак, у 8 (.34,8%) плоскоклеточный ороговевающий рак.

**Таб.№ 6.2. Распределение больных в зависимости от локализации и гистологической структуры опухоли.**

Локализация	Количество больных	Гистологическая структура		
		Плоскоклеточный орог. рак	Плоскоклеточный неорог.рак	Базально-клет. рак
Нос	2	-	1	1
Щека	3	1	1	1
Скула	1	1	-	-
Височная область	5	1	3	1
Лоб	2	1	-	1

Теменная область	7	3	2	2
Нижняя губа	2	-	2	-
Верхняя губа	1	1	-	-
Всего	23(100)	8 (34,8%)	9 (39,1%)	6 (26,1%)

При локальном осмотре опухоли и пальпации окружающих тканей у 7 (30,43%) больных отмечалась боль и инфильтрация подлежащих тканей и кожи. Поверхность опухоли у 8 (34,8%) - больных был бугристый, и у 3 (13,04%) – больных бугристая с незначительным кровотечением.

Размер опухоли составляли от 3 см до 10 см, и у 12 (52,17%) больных опухоль были не четкими границами. У 21 (91,3%) количество опухолевых очагов солитарное и у 2 (8,7%) больных множественными.

Форма роста опухоли у 6 (18,18%) больных была язвенно-инфильтративной, у 5 (15,15%) больных – папиллярной, у 3 (9,09%) – поверхностно-распространенной и у 3 (9,09%)- инфильтративная форма опухоли.

Степень распространения опухоли оценена по Международной системе TNM( 2012 г.) У 11 (47,8%) - T3N0M0, у 9 (39,16%) -T4N0M0 и у 3 (13,04%)-T3N1M0.

**Таб. №-6.3. Распределение больных в зависимости от степени распространения и локализации опухоли.**

Локализация	Кол-во бол-х	Степень распространения опухоли					
		T2N0M0	T2N1M0	T3N0M0	T3N1M0	T4N0M0	T4N2M0
Нос	2	-	-	1	-	1	-
Щека	3	-	-	2	-	1	-

Скула	1	-	-	1	-	-	-
Височная область	5	-	-	1	2	2	-
Лоб	2	-	-	-	1	1	-
Теменная область	7	-	-	5	-	2	-
Нижняя губа	2	-	-	1	-	1	-
Верхняя губа	1	-	-	-	-	1	-
Всего	23(100)	-	-	11(47,8%)	3(13,04%)	9(39,16%)	-

Проращение в подлежащие ткани в этой группе больных отмечена у 8 больных.

Таким образом, с целью улучшения лечения рака кожи области лица и волосистой части головы для подведения химиопрепаратов не посредственно в опухолевой очаг. При этом выбор уровня катетеризации зависел от локализации опухоли. Произведена катетеризация наружной сонной артерии выше уровня разветвления язычной артерии открытым способом с перевязкой дистальной части артерии.

Химиотерапия проведена с препаратом метотрексат в дозе 100 мг кв. м в виде 6-часовой непрерывной инфузии. После окончания введения химиопрепарата через 48 часов, больные подвергались близкофокусной лучевой терапии. Лучевая терапия проводилась на аппарате «Рентген ТА» с разовой очаговой дозой 300рентген и суммарной очаговой дозой 3000 рентген.

**Таб.№ 6.4. Эффективность лечения при длительной внутриартериальной регионарной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией рака кожи области головы и шеи.**

Гистологические	Количества	Рецидив	Метастаз
-----------------	------------	---------	----------

<b>варианты</b>	<b>больных</b>		
Базально-клеточный рак	6 (26,1%)	-	-
Плоскоклеточный неороговевающий рак	9 (39,1%)	1 (4,3%)	-
Плоскоклеточный ороговевающий рак	8 (34,8%)	-	-

Как видно из таб. №6.4 из 23 больных всего у 1 (4,3%) больного был рецидив. Прогрессирование заболевания в этой группе больных не наблюдалась. Проведенный статический анализ показал, что показатели 5-х летний выживаемость составил при базально-клеточным раке 100%, при плоскоклеточном неорогевающий раке 95,6%, при плоскоклеточном ороговеающий раке 100% соответственно.

После проведенного лечения у 5 (21,74%) больных наблюдались осложнения. При этом у 2 (8,6%)-больных аллопеция волосистой части головы, у 1(4,4%)-больных- кровотечение, у 1 (4,4%)-стоматит и у 1 (4,4%)-печеночно-почечная недостаточность.

### **ВЫВОДЫ:**

1. После хирургического лечения при плоскоклеточном раке кожи рецидивов наблюдалось 16,7%, метастазы обнаружены 13,3% случаев в регионарные лимфатические узлы.

2. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного (операция + лучевой терапия) лечения показал, что радиотерапия уменьшает частоту рецидивов на 48% , задерживает развитие метастазов на 14% , связанное непосредственно с прогрессированием опухолевого процесса.

3. Внутривенная химиотерапия позволяет уменьшить частоту рецидивов и метастазов на 89%, и улучшает показатели выживаемости при местно-распространенном раке кожи головы и шеи.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При использовании хирургического лечения базально-клеточного рака кожи рецидива и метастаза не было, при плоскоклеточном

неороговевающем раке кожи после хирургического лечения наблюдалось 25% рецидива, 12,5% метастаза, при плоскоклеточном ороговевающем раке кожи после хирургического лечения наблюдалось 33 % рецидива, 33 % метастаза. При базально-клеточном раке кожи хирургический метод лечения является наиболее оптимальным методом лечения.

2. В работе лечебных учреждений онкологического профиля для лечения больных раком кожи в области головы и шеи с II-III стадиями заболевания предлагается комплексная терапия, включающая предоперационную лучевую терапию с последующим хирургическим лечением или длительной внутриартериальной регионарной химиотерапией в сочетании с лучевой терапией, которые позволяют повысить качество жизни данной категории пациентов, не ухудшая при этом показатели общей выживаемости по сравнению с лучевой терапией.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айвазов А.Г. Совершенствование методов диагностики и лечения базальноклеточного рака кожи: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - Тверь, 2002. - 19с.

2. Айтанов З.Н., Филатова Е.Г., Киндалов В.М. Рак кожи в области рубцов грахеостомы у ребенка. // Журнал ушных, носовых, горловых болезней. - 1976. -N.3. - С. 107.
3. Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. // Int. J. Immunorehabil. - 1996. - N.2. - С.60-65.
4. Анщенко И.С., Важенин А.В. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика и лечение. - Челябинск, 2000. - 144с.
5. Апатенко А.К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. - М.: Медицина, 1973. - С. 161-200.
6. Апатенко А.К. Опухоли кожи. Руководство по патологической анатомии опухолей человека: 4-е изд. - М.: Медицина, 1992. - Т. 2. - С.527-530.
7. Арагон С., Майерс А. Опухоли головы и шеи. В кн.: М. Вуд, П. Бани. Секреты гематологии и онкологии. - М-СПб.: Бином - Невский Диалект, 2001. - С.369-377.
8. Астраханкина Т.А. Фотодинамическая терапия рака кожи: Дис....канд. мед.наук. - М., 1995.- 117с.
9. Баделлино Ф., Блинов Н.Н., Деи Л. и др. TNM классификация злокачественных опухолей: 5-е изд.. перераб. и доп. - М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 1998. 190с.
10. Барышев В.П. Опыт амбулаторной хирургии базальноклеточного рака кожи. // Лазерная медицина - 2002. - Т.6. Вып.4. - С. 10-12.
11. И. Беренбейн Б.А., Вавилов А.М. Опухоли кожи. // Ю.К. Скрипкии. Кожные и венерические болезни: Рук-во для врачей. - М.: Медицина, 1996. - С. 148-219.
12. Важенин А.В., Бехтерева Е.И, Бехтерева С.А. Очерки первичной множественности злокачественной опухоли. - Челябинск: Медицина, 2000. - 313с.

13. Владимирская Е.Б. Апонтоз в регуляции клеточного равновесия и формировании опухолевого роста. // Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. - 2003. - Т.2, N. 1.
14. Волгин В.Н. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи наружного носа. // Научно-практический журнал для клиницистов. - 2006. — N.1.
15. Воробьев Ю.М., Лимарова И.В. Лучевая терапия рака кожи (варианты фракционирования и методики). // Вопросы онкологии. — 1995. - Т.4i, N.2. - С.90-91.
16. Воробьев Ю.М., Лимарова И.В. Методические рекомендации по короткодистанционной Рентген ТАотерапии в онкологии и дерматологии. - М.: Медицина, 1982. -28с.
17. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология. - М.: Медицина, 2004. - 870с.
18. Гараев Р.С., Гильмутдинова В.Р., Куклин В.Т., Студенцова И.А. Глицифоновая мазь в лечении первично-мужского базальноклеточного рака кожи. // Terramedica. - 2002. N.4. - С.23-24.
19. Гарашенко Т. И. Справочник по препаратам фирмы «БиологишеХайльмиттельХеельГмбх» - М.: ЗАО «Арыебия», 2003-2004. - 83с.
20. Гармонов А.А. Некоторые аспекты патогенеза базальноклеточного рака кожи и его лечение с помощью радиохирургии и иммунокоррекция интерфероном: Авторсф.дис....канд. мед. наук - М., 1995. - 17с.
21. Гильмутдинова В.Р. Оптимизация методов применения глицифоновой мази для лечения базальноклеточного рака кожи: Автореф.дис...канд. мед. наук. - Казань, 2002. -21с.
22. Жвиташвили Ю.Б., Пожариский К.М. Гистологическая классификация опухолей ВОЗ (2006)7/ Амбулаторная хирургия. - Сб., 2008. - N.2. - С. 10-12.

23. Головченко Д.Л., Нсдобой1П.Н., Королева Т.С. Множественный рак кожи у больных с псориазом и лимфогрануломатозом. // Вестник дерматологии. - 1987. -N.7. - С.71-72.
24. Давыдова И.А., Молочков В.А., Васильев А.В. и др. // Рос.журн. кож. и вен. болезней. - 1098. - N.2. - С. 16-21.
25. Давыдова И.Л., Васильев А.В., Тсрских В.В. Клинико-морфологические особенности базальноклеточного рака кожи у жителей Московской области. // VII Российский съезд дерматологов, тезисы. - Казань, 1996.-С.5-6.
26. Денисов Л.Е., Курдина М.И. Лечение эпителиом. // Хирургия. - 1994. - N.3. — С.54-56.
27. Денисов Л.Е., Курдина М.И. Активнос выявление злокачественных новообразований кожи. - М.: Медицина, 1995.-233с.
28. Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. - Тверь: Триада, 2002. - 342с.
29. Ежова М.Н., Молочков В.А., Третьяков Е.И. Клинико-эпидемпологические данные о больных базальноклеточным раком кожи в Московской области и их компьютерная обработка. // Проллиферативные заболевания кожи. М., 1996. - С.64-67.
30. Ежова М.Н. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 1998. - N.2. - С.8-12.
31. Ежова М.Н., Третьякова Е.И. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 1998. - N.4. - С. 17-20.
32. Журавель В.Г. Диагностика и прогнозирование течения базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи (клинические и оптические критерии): Дне....д-ра мед.наук. - М.,1997. -256с.
33. Ильин И.И., Бехтерева Е.И., Бивалькевич В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований кожи. // Проллиферативныс заболевания кожи. - М.,1988. - С.101-105.

34. Коган М.Т. Совершенствование методов лечения множественных базалиом кожи на основании изучения их иммунологических особенностей: Авторсф. дис... канд. мед. наук. - М., 1984. - 20с.
35. Королева Л.П. Поверхностная и нодулярная базалиома кожи. Клинико-морфологические особенности и совершенствование иммунотерапии: Дис... канд. мед. наук. - М., 2007. — 116с.
36. Куницына Т.А., Дмитриев Ю.А. Динамика злокачественных новообразований кожи в Саратовской области. // Проллиферативные заболевания кожи. - М., 1988. - С. 112-114.
37. Курдина М.И., Денисов Л.Е., Виноградова Н.Н. Группы повышенного онкологического риска рака кожи. // Вопросы онкологии. - 1994. - Т.40. N.4-5-6. - С.216-220.
38. Курдина М.И. Злокачественные опухоли кожи - заболеваемость и смертность. // Вестник дерматологии. - 1993. - N.3. - С.27-32.
39. Кусов В.В. Сравнительная оценка частоты и причин рецидивирования базальноклеточного рака кожи в зависимости от метода лечения первичного очага. // Проллиферативные заболевания кожи. - М., 1988. - С.26-30.
40. Ламоткин И.А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи. - М.: Бином. Лаборатория знаний, 2006. - 165с.
41. Летковская Т.А., Фурманчук А.А., Черствой З.Д. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи. // Черствой З.Д., Кравцова Г.И., А.В. Фурманчук. Опухоли и опухолеподобные поражения у детей. - Минск: Асар, 2002. - С.348-358.
42. Линденбраген Л.Д., Короток И.П. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и терапии). - М.: Медицина, 2000. - 544с.
43. Лимник Л.Ф. Эффективность лазерного и комбинированного лечения новообразований век. // Тезисы научно-практической конференции «Опухоли и опухолевые заболевания органов зрения». - М., 1998. - С. 108-109.

- 44.Макаров В.Н. Патогистологические и иммунологические сдвиги у больных с предраком и раком кожи, вопросы диспансеризации. // Диспансеризация больных с заболеваниями нервной системы. - Ставрополь, 1990. - С.169-172.
- 45.Малышевская Н.П. Клиническая эффективность некоторых методов лечения и реабилитации больных с базалиомами кожи. // Пролиферативныс заболевания кожи. - М., 1996. - С.11-12.
- 46.Молочков В.А. Кератоакаптома и ее трансформация в плоскоклеточнын рак кожи: клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, лечение: Автореф.дис....д-ра мед. наук. - М.,1993. -31с.
- 47.Молочков В.А., Аитоньев А.А. Ксратоакантома как профессиональное заболевание кожи. // Вестник дерматологии. - 1995. - N.2. - С.46-48.
- 48.Молочков В.А., Снарская Е.С. К проблеме дифференциальной диагностики метатипического рака кожи. // Вестник РАМН. - 1994. - N.4. - С. 50-52.
- 49.Молочков В.А., Хлебникова А.Н. Опыт лечения кератоакантомы и базалиомы препаратами интрон А. // Пролиферативные заболевания кожи. - М.,1996. - С.6-7.
- 50.Молочков В.А., Хлебникова А.Н. Рак кожи: диагностика, профилактика, лечение. // Вместе против рака. - 2005. N.2. - С.23-27.
- 51.Новиков В.П., Стрнжкова Л.А. Лучевое лечение рака кожи и нижней губы. // Научно-практическая конференция, посвященная Омскойклинической больнице. Омск, 1995. - С.237-238.
- 52.Нуреев Т.Г., Абдиллин А .С. Структура, диагностика и лечение предраковых заболеваний кожи. // Пролиферативные заболевания кожи. - М., 1998. -С.106-111.
- 53.Нуров А.У., Гайдарова У.М., Дестебекова Э.Н. О возникновении злокачественных новообразований кожи. // Вестник дерматологии. - 1991. - N.2. - С.33-37.

54. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. — М.: Медицина, 2005. -424с.
55. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Каданцева И.Н. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи. - М.: Медицина, 2004. - 436с.
56. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. - М.: Медицина, 2000. - 480с.
57. Петровичев Н.Н. Признаки, влияющие на прогноз при плоскоклеточном раке кожи туловища и конечностей. // Совершение методов профилактики, диагностики и лечения злокачественных новообразований. - Ашхабад, 1989. - С. 188-190.
58. Пискалова Т.П., Ковалев Ю.Н., Истомина С.М., Шевченко В.Н. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 1998. - N.5. - С.9-10.
59. Пискалова Т.П., Гаврилюк М.П. Сочетание базальноклеточного рака кожи с другими новообразованиями. И Проллиферативные заболевания кожи. - 1996.-N.4. -С18.
60. Питеркина А.В. Анализ ассоциации антигена системы HLAсбазалиомой кожи. // Вестник дерматологии. - 1991. - N.8. - С. 10-12.
61. Погосян А.М. Плоскоклеточный рак кожи туловища и конечностей (дифференциальная диагностика, лечение, прогноз): Дис....канд. мед.наук. - М., 2004.- 154с.
62. Приходько С.Г., Мартынюк В.В. Модулярная базалиома кожи. // Вестник дерматологии. - 1990. - N.3. - С.67-68.
63. Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 1999. -N.1. - С.8-12.
64. Смирнов В.А. Материалы, по злокачественным опухолям в Казахстане (естественная ультрафиолетовая радиация в генезе и профилактики рака, базалиомы, меланомы): Дис.Д.м.н.М1971-267с.

- 65.Снарская Е.С. Клинические и иммуноморфологические критерии диагностики метатипического типа базалиомы кожи и его лечение: Автореф.дис....канд. мед. наук. - М., 1994. - 20с.
- 66.Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. - М: Медицина, 2003-136с.
- 67.Снарская Е.С. Базалиома (современное представление о патогенезе, клинико-морфологической картине и лечении). // Медицинскаяпомощь. - 2003.-N.6.-С. 16-21.
- 68.Снарская Е.С. Лечение базальноклеточного и метатипического рака кожи внутритканевым введением препаратов интерферона. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005 С 8-16.
- 69.Снарская Е.С. Иммунологические аспекты патогенеза, дифференциальной диагностики и иммунотерапия язвенной разновидности базальноклеточного и метатипического рака кожи: Автореферат дис.... д-ра мед.наук. - М., 2005. - 48с.
- 70.Сгранадко Е.Ф., Рябов М.В. Результат первых этапов клинического применения фотодинамической терапии для лечения злокачественных новообразований ФДТ. // Материалы Всероссийского симпозиума. - М., 1999. - С.72-82.
- 71.Сухова Т.Е. Особенность клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка методов фотодинамической терапии базалиом на основе отечественного фотосенсибилизатора фотосенса: Автореф.дис....канд. мед. наук. - М., 2001. - 25с.
- 72.Сухова Т.Н., Третьякова Е.И., Хлебникова А.Н., Белова Н.И. Опыт лечения первичной и рецидивирующей базалиомы в Московской области. // Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы терапии ИГТПП и хронических дерматозов». Тезисы научных работ. - Екатеринбург, 2002. - С.65-69.
- 73.Сырким А. Б. Общие сведения по химиотерапии злокачественных опухолей. // Краткое руководство «Химиотерапия опухолевых

- заболеваний». Под ред. Н. И. Переводчиковой. - М.: Медицина, 2000. - С.5-11.
74. Томас П. Хэбиф. Кожные болезни. Диагностика и лечение: Пер. с англ. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 671с.
75. Уолш П. Немеланомный рак кожи. И М. Вуд П. Бани. Секреты гематологии и онкологии: Пер. с англ. - М.-СПб.: Бином — Невский Диалект, 2001. - С.447-450.
76. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология: Атлас-справочник: Пер. с англ. - М.: Практика, 2007. - 1248с.
77. Хлебникова А.Н. Пролиферативная активность, экспрессия белков цитоскелета и кожно-специфического гена К51 в базальноклеточном и метатипическом раке кожи: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 1994. - 19с.
78. Хлебникова А.Н. Гистологические вопросы базальноклеточного рака кожи. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2000. - N.6. - С.68-73.
79. Цветкова Г.М., Мордовцева В.Н., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи: Рук-во для врачей. - М.: Медицина, 2003. - 252с.
80. Цветкова Г.М., Мордовцева В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. - М.: Медицина, 1986. - 300с.
81. Чиссов В.И., Сидоренко Ю.С., Старинский В.В. Проблемы организации онкологической помощи на современном этапе. // Вопросы онкологии. - 1995. - Т.41. - N.2. - С.11-18.