

С.А. Хатырев, А.А. Погосян, Т.К. Харатишвили

ЛЕЧЕНИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, НИИ клинической онкологии

SUMMARY

Early squamous-cell cutaneous carcinoma can be successfully treated by surgery and radiation therapy. Cryoradiation is most efficient in advanced disease, particularly if localized on the head and neck (T₃, T₄). Photodynamic therapy is a new treatment for skin malignancies and requires further study. The progress in molecular biology and biotechnology opens new prospects for development of new treatment approaches. Monoclonal antibodies can destroy particular tumor cells. The role of drugs based on monoclonal antibodies will increase.

Key words: *cutaneous carcinoma, cryoradiation, photodynamic therapy.*

Плоскоклеточный рак кожи ранних стадий развития успешно лечится как хирургическим, так и лучевым методом. При запущенных формах опухоли, особенно локализующихся в области головы и шеи (T₃ и T₄), наиболее эффективным является криолучевой метод. Фотодинамическая терапия является новым методом лечения злокачественных опухолей кожи и требует дальнейшего изучения. Прогресс в молекулярной биологии и биотехнологии открыл огромные возможности для развития новых подходов. Использование моноклональных антител позволит целенаправленно уничтожать опухолевые клетки. Роль препаратов, созданных на этой основе, будет возрастать.

Ключевые слова: *рак кожи, криолучевой метод, фотодинамическая терапия.*

Плоскоклеточный рак в литературе обозначается часто как спиноцеллюлярный рак, спинолиома или плоскоклеточная эпителиома и, согласно классификации ВОЗ, определяется как злокачественная инвазивная опухоль с наличием плоскоклеточной дифференцировки (ВОЗ, Женева, 1995).

За последнее десятилетие во всем мире отмечается стремительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи. В некоторых странах эти показатели вышли на лидирующие позиции. Так, заболеваемость раком кожи в Германии уступает у мужчин только раку легких, у женщин — раку молочной железы и составляет соответственно 93,4 и 55,8 на 100 тыс. населения. По данным Немецкого дерматологического общества, численность заболевших раком кожи удваивается каждые 15 лет.

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения России в 2000 г. злокачественные заболевания

кожи занимали третье место, уступая лишь раку легкого и желудка. Рак кожи у мужчин составлял 7,5%. Женщины страдали злокачественными заболеваниями кожи в 1,6 раза чаще, чем мужчины. Рак кожи занимает в структуре онкопатологии второе место (после рака молочной железы) [1]. На рак кожи у женщин приходилось 11,8% из всех впервые выявленных злокачественных новообразований. При этом в целом по России начиная с 1993 г. как у мужчин, так и у женщин отмечается тенденция к росту заболеваемости раком кожи с темпом прироста в среднем 3,4% в год. Максимальная заболеваемость раком кожи отмечена в возрасте более 70 лет.

Хирургический метод лечения плоскоклеточного рака кожи является ведущим [2]. Так, при T₁N₀M₀ хирургический метод применяется в 16,4%; T₂N₀M₀ — в 26,5%; T₃N₀M₀ — в 41,8%; T₄N₀M₀ — в 15,1% случаев. Рецидивов опухоли при T₁N₀M₀ после иссечения опухоли не отмечено. Частота рецидивов при T₂N₀M₀–T₃N₀M₀ может достигать 13,8%. [11]. Показатели пятилетней выживаемости составляют при T₁N₀M₀ — 86,1%, при T₂N₀M₀ — 81,9%. Неудовлетворительными следует признать показатели пятилетней выживаемости при T₃–T₄, которые составляют 48,1 и 23,1% соответственно [19].

До сих пор особого внимания заслуживает метод микрографической хирургии, разработанный в 1936 г. доктором Фредериком Мохсом. Этот метод обеспечивает контролируемое серийное микроскопическое исследование ткани. Однако применение метода Мохса требует больших затрат времени и средств, кроме того, необходимы подготовленный персонал и специалист для проведения морфологического исследования. Несмотря на это, микрографическая хирургия по Мохсу является самым аккуратным методом удаления злокачественной опухоли. Она в настоящее время считается более эффективной при лечении опухолей лица, т.е. важных в косметическом отношении локализаций, поскольку с помощью метода Мохса можно удалить опухоль с минимальным ущербом для окружающей здоровой кожи. Этот метод идеально подходит для лечения рецидивирующих опухолей кожи. Показатель излечения чрезвычайно высок — 97,9% [17].

Одним из ведущих методов в хирургии опухолей кожи по праву является криогенный [4; 14; 24]. Лечение небольших по размерам и поверхностно расположенных форм рака кожи (T₁) обычно проводится способом криоаппликации с одного или нескольких полей, как правило, амбулаторно. Выполняется не менее трех циклов замораживания — оттаивания опухоли. Граница планируемой зоны криодеструкции должна выходить не менее чем на 0,5–1,0 см за границы опухоли, т.е. захватывать прилежащие здоровые ткани. Криогенный способ лечения позволяет максимально сберечь местные ткани и органы, что особенно важно при локализации опухоли на лице. Эффективность этого метода при T₁N₀M₀ и T₂N₀M₀ составляет 97% при сроках наблюдения от 1 до 10 лет.

Одним из важнейших критериев для определения показаний и противопоказаний к криогенному лечению является локализация опухоли. Частота применения криогенного метода при локализации опухолей в области го-

ловы и шеи, по данным различных авторов, может достигать 86%.

При локализации опухолей на верхних и нижних конечностях, туловище, криогенный метод применяется соответственно в 7,0; 3,7; 3,2% наблюдений [10; 11]. Для лечения распространенных форм рака кожи, соответствующих критериям T₃–T₄, применяется криолучевое воздействие. Данный способ лечения включает замораживание опухоли до температур, не вызывающих непосредственной гибели опухолевых клеток, но приводящих к изменениям, повышающим радиочувствительность опухоли. Лучевая терапия проводится на электронном ускорителе, реже применяется гамма-терапия. Разовая очаговая доза составляет 2–3 Гр, суммарная — 60–65 Гр. Наиболее часто криолучевой метод применяется для лечения опухолей головы и шеи. Полная регрессия опухоли при применении данного метода отмечена в 90% случаев.

Лучевая терапия может применяться для лечения рака кожи и как самостоятельный метод. По данным различных авторов, плоскоклеточный рак кожи следует относить к категории опухолей с относительно высокой чувствительностью к лучевому лечению [11]. После радикального лучевого лечения рака кожи при T₁–T₂ стадиях показатели пятилетней выживаемости могут достигать 97%. Лучевая терапия как самостоятельный метод применялась при T₁–T₂ стадиях заболевания, по данным различных авторов, в 70% наблюдений [11; 28]. Лучевая терапия при T₃ и T₄ стадиях чаще использовалась в качестве пред- и послеоперационного лечения — в 20,3% случаев [11; 28]. Однако в последующем, в течение первых 12 мес., у 21,4% больных наблюдались рецидивы рака независимо от гистологического строения опухоли. Следует подчеркнуть, что рецидивы были резистентны к повторным курсам лучевой терапии.

Фотодинамическая терапия является принципиально новым методом в лечении злокачественных опухолей кожи и основана на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в ткани опухолей. При локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерируется синглетный кислород, способный оказывать цитотоксическое действие. Достоинством метода является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флюоресцентной диагностики.

В качестве фотосенсибилизаторов применяются производные гематопорфирина. Источники лазерного излучения — обычный He–Ne лазер, криптоновый лазер (длина волны 647–675 нм), лазер с электронно-лучевой накачкой (длина волны 670–674 нм). Доза лазерного облучения за один сеанс составляет не менее 100 Дж/см² при плотности мощности 120–300 мВт/см². Полная регрессия наблюдалась в 75% случаев, частичная — до 25% наблюдений. Отсутствие эффекта было отмечено в 6% наблюдений [7].

Лекарственное лечение злокачественных новообразований и, в частности, плоскоклеточного рака кожи, в последнее время приобретает большую значимость, так как это заболевание относится к химиорезистентным опухолям [11; 16].

Наиболее активно при лечении плоскоклеточного рака кожи применяются цисплатин, 5-фторурацил и блеомицин, которые используются в различных сочетаниях [19; 20; 34].

Противоопухолевый антибиотик блеомицин — один из самых высокоэффективных препаратов для лечения плоскоклеточного рака кожи и впервые был использован японскими врачами. В результате применения блеомицина можно добиться полного излечения от 24 до 72,4% больных [19; 34].

Используя препараты платины, адриамицин и блеомицин при лечении плоскоклеточного рака кожи, можно получить непосредственный эффект (полная + частичная регрессия) в 55% случаев [23] с длительностью ремиссии для общей группы больных — 6 мес., при этом полная регрессия опухоли отмечалась в 33% случаев. Эта схема обладает высокой эффективностью и в смысле непосредственного эффекта, и в плане субъективных ощущений — уменьшения болей, улучшения самочувствия.

Многие авторы указывают на успешное лечение больных распространенными формами плоскоклеточного рака кожи различных локализаций производными цисплатины как в режиме монотерапии, так и в сочетании с адриамицином, блеомицином, интерферонами, 5-фторурацилом [15; 19; 20; 22; 25; 34].

Использование цисплатины в дозе 100 мг/м² (1 день), 5-фторурацила 650 мг/м² (1–5 дни), блеомицина 15 мг/м² (1 день) у пациентов с плоскоклеточным раком кожи туловища позволяет получить эффект, по данным различных авторов, — до 64,6%, из них полных регрессий — до 25%.

Изучение мнения ряда исследовательских групп показало, что единого взгляда на проблему лечения рака кожи нет. В последние годы для лечения рака кожи предлагаются различные режимы, в том числе с использованием препаратов, влияющих на дифференцировку опухолевых клеток. Применение комбинации интерферона-α, 13-сис-ретиноевой кислоты (13cRA) и цисплатина в лечении локализованного плоскоклеточного рака кожи показало высокую эффективность этой схемы [33; 36; 37]. Больные получали интерферон-α 5 млн ЕД (в виде подкожной инъекции 3 раза в неделю) + 13cRA (1 мг/кг, перорально, ежедневно) + цисплатин (20 мг/м², внутривенно, еженедельно). При применении этой схемы полные регрессии были достигнуты в 38% случаев при локализованном плоскоклеточном раке кожи.

Особое значение в патогенезе злокачественных неоплазий придается изучению эпидермальных факторов роста — эпидермального EGFR, HER2, HER3 и HER4 [35]. Исследование показало, что изолированное выражение HER2 и EGFR/HER2 были выявлены в нормальной коже, в то время как HER2/HER3 и тройное выражение EGFR/HER2/HER3 были выявлены в злокачественных опухолях. Активация HER3, в дополнение к EGFR и HER2, может быть связана со злокачественным фенотипом.

Встреченное нами единственное сообщение о попытке лечения генерализованного рака кожи с использованием 5-фторурацила, цисплатина и герцептина не кажется уди

вительным [35]. Однако авторы признают, что первый опыт оказался неудачным.

Таким образом, подводя итоги, следует сказать, что плоскоклеточный рак кожи на ранних стадиях развития успешно лечится как хирургическим, так и лучевым методами. При запущенных формах опухоли, особенно локализующихся в области головы и шеи (T₃ и T₄), наиболее эффективным является криолучевой метод. Метод микрографической хирургии, разработанный Фредериком Мохсом, является самым аккуратным методом удаления злокачественных опухолей лица, обеспечивает контролируемое серийное микроскопическое исследование ткани. Однако этот метод требует больших затрат времени, средств, что является сдерживающим фактором.

Фотодинамическая терапия является новым методом в лечении злокачественных опухолей кожи и требует дальнейшего изучения. Прогресс в молекулярной биологии и биотехнологии открыл огромные возможности для развития новых подходов. Использование моноклональных антител позволит целенаправленно уничтожать опухолевые клетки. Роль препаратов, созданных на этой основе, будет возрастать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований (заболеваемость, смертность, тенденции, социально-экономический ущерб, продолжительность жизни) в России в 2000 году. — М., 2002. 308 с.
2. Анищенко И.С. Варианты хирургического лечения рака кожи конечностей // Новые технологии в медицине: Труды научн. конф. (13–17 мая 1996 г.). Трехгорный, 1996. С. 55–57.
3. Апатенко А.К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. — М.: Медицина, 1973.
4. Базаров Н.И., Хабибулаев Ш.З., Шенталь В.В., Баротов З.З., Хусейнов З.Х., Нишонов Д.К. Методика криогенного лечения злокачественных опухолей // Актуальные проблемы клинической онкологии. — Душанбе, 1996.
5. Беренбейн Б.А. Псевдорак кожи. — М.: Медицина, 1980. 274 с.
6. Блинов Н.Н., Кожевников С.Ю. Принципы улучшения ранней диагностики злокачественных новообразований // Вопр. онкол. 1990. Т. 36. № 3. С. 335–41.
7. Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика у больных раком кожи головы и шеи. VI ежегодная Российская онкологическая конференция: Сб. материалов. Москва, 26–28 ноября 2002 г. С. 44–45.
8. Голдобенко Г.В., Глеков И.В. Применение нетрадиционных схем фракционирования при лучевой терапии злокачественных опухолей // Детская онкология. 1995. № 3. С. 38–42.
9. Голдобенко Г.В. Лучевая терапия // Детская онкология. Под ред. Л.А. Дурнова, Г.В. Голдобенко, Курмашова В.И. — М.: Литера, 1997. С. 46–48.
10. Гырдев П., Влахов Н., Никодимова Р. Возможности криохирургического метода в лечении карцином кожи // Вопр. онкол. 1989. Т. 35. № 8. С. 1484–85.
11. Дарьялова С.Л., Чиссов В.И. Диагностика и лечение злокачественных опухолей. — М., 1993. С. 129–130.
12. Злокачественные новообразования в СССР / Под ред. Н.Н. Трапезникова, В.В. Двойрина. — М.: ВОНЦ АМН СССР, 1990. 148 с.
13. Трапезников Н.Н., Амирасланов А.Г., Шадыев Х.Н. Определение групп онкологического риска при некоторых дерматозах // Вопр. онкологии. 1988. Т. 34. № 3. С. 310–314.
14. Шенталь В.В., Пустынский И.Н., Ткачев С.И., Пачес А.И., Птуха Т.П. Современные возможности криогенного лечения рака кожи: VI ежегодная Российская онкологическая конференция: Сб. материалов. Москва, 26–28 ноября 2002 г. С. 42–43.
15. Adamson P.C., Reaman G., Finklestein J.Z. et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of all-trans-retinoic acid administered on an intermittent schedule in combination with interferon-alpha-2a in pediatric patients with refractory cancer. // J. Clin. Oncol., 1997; 15: 3330–37.
16. Alam M., Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma // N. Eng. J. Med. 2001, 344: 975–983.
17. Brown C.W. Jr, Goldstein G.D., Birkby C.S. Auto-Mohs. Dermatol. Surg. 2001; Nov.; 27(11): 975–8.
18. Cho K.J., Khang S.K., Koh J.S., Chung J.H., Lee S.S. Sebaceous carcinoma of the eyelids: frequent expression of c-erbB-2 oncoprotein. // J. Korean Med. Sci., 2000. 15(5): 545: 50.
19. Denic S. Preoperative treatment of advanced skin carcinoma with cisplatin and bleomycin. // Am. J. Clin. Oncol., 1999 22: 32–34.
20. Dhingra K., Talpaz M., Dhingra H.M. et al. A phase I trial of recombinant alpha-2a interferon (Roferon-A) with weekly cisplatin. Invest. New Drugs. 1991, 9: 37–9.
21. DiPaola R.S., Ran M.M., Vyas V. et al. Phase I clinical and pharmacologic study of 13-ci. t-retinoic acid, Interferon-alfa, and Paclitaxel in patients with prostate cancer and other advanced malignancies. // J. Clin. Oncol., 1999; 17: 2213–2218.
22. Fleming G.F., O'Brien S.M., Hoffman P.C. et al.: Phase I study of treatment with oral 13-cis-retinoic acid, subcutaneous Interferon alfa-2a, cisplatin and 24-hour infusion 5-fluorouracil/leucovorin // Cancer. 1997. Chemother Pharmacol. 39: 227. 32.
23. Holoye P.Y., Byers R.M., Gard D.A. et al. Combination chemotherapy of head and neck cancer. Cancer. 1978. 42: 1661–69.
24. Holt P.J. Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 1999; Mar.; 12(2): 126–32.
25. Guthrie T.H., Porubsky E.S., Luxenberg M.N. et al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinoma of the skin: Results in 28 patients including 13 patients receiving multimodal therapy // J. Clin. Oncol. 1990. 8: 342–346.
26. Karagas M.R., Greenberg E.R., Spencer S.K. et al. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA: New Hampshire Skin Cancer Study Group // Int. J. Cancer. 1999. 81: 555–9.
27. Lotan R., Clifford J.L., Lippman S.M. Retinoids and interferons: Combination studies in human cancer, in Livrea MA (ed.): Vitamin A and Retinoids: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. — Basel, Switzerland, Birkhauser Verlag, 2000. P 221–230.
28. Lippman S.M., Shimm D.S., Meyskens F.L. Nonsurgical treatments for skin cancer: Retinoids and alpha-interferon // J. Dermatol. Surg. Oncol. 1988, 8:862–9.

29. Lippman S.M., Kessler J.F., Meyskens F.L. Jr. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents. *Cancer. Treat. Rep.* 1987. 71: 391–405; 493–515.
30. Lippman S.M., Kavanagh J.J., Paredes-Espinoza M. et al. 13-cis-retinoic acid plus interferon-alpha-2a: in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix // *J. Natl. Cancer Inst.* 1993. 85: 499–500.
31. Lippman S.M., Parkinson D.R., Itri L.M. et al. 13-cis-Retinoic acid and interferon alpha-2a: Effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. // *J. Nat. Cancer Inst.* 1992 – 84:235–41.
32. Motzer R.J., Schwartz L., Murray Law T. et al.: Interferon alfa-2a: and 13-cis-retinoic acid in renal cell carcinoma: Antitumor activity in a phase II trial and interactions *in vitro* // *J. Clin. Oncol.* 1995. 13: 1950–7.
33. Motzer R.J., Murphy B.A., Bacik J. et al. phase III trial of interferon alfa-2a: with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma – 2000 // *J. Clin. Oncol.* 18: 2972–80.

34. Sadek H., Azii N., Wendling J.L. et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-FU and bleomycin. *Cancer.* 1990. 66: 1692–95.
35. Shin D.M., Lotan R., Lippman S.M. Chemotherapy and biologic response modifiers for advanced disease, part III: Squamous cell carcinoma // Miller S.J., Maloney M.E. (eds) *Cutaneous Oncology: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Maiden, MA, Black-well Science, 1998. P. 558–64.
36. Tsukada M., Schroder M., Roos T.C. et al. 13-cis-Retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors // *J. Invest. Dermatol.* 2000; 115: 321–7.
37. Wadler S., Schwartz E.L. Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies: A review. *Cancer. Res.* 1990. 50: 3473–86.

© Демидов Л.В., Харатишвили Т.К., Периханян Ф.К., 2003
УДК 616-006.81-07

Л.В. Демидов, Т.К. Харатишвили, Ф.К. Периханян

АКРАЛЬНАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

SUMMARY

Melanoma is a visually locatable tumor and can be detected without any diagnostic equipment. The diagnosis of melanoma is unsatisfactory so far, especially in early disease and particularly in acral melanoma that responds well to treatment if timely diagnosed.

Key words: *melanoma, acral melanoma, diagnosis, interferon.*

Меланома относится к опухолям визуальной локализации и может быть диагностирована без применения како-

го-либо диагностического оборудования. До сих пор нельзя признать удовлетворительным положение дел с диагностикой меланомы, особенно с распознаванием ранних форм заболевания, в частности — акральной меланомы, которая при своевременной диагностике хорошо поддается лечению.

Ключевые слова: *меланома, акральная меланома, диагностика, интерферон.*

В 70-х гг. прошлого столетия Reed впервые выделил акральную лентигинозную меланому или лентиго-меланому конечностей как самостоятельную клинико-морфологическую форму заболевания [8].

Акральная меланома (синоним: акрально-лентигинозная меланома) — особая форма меланомы, возникающая на ладонях, подошвах, ногтевых ложах. Обычно она проявляется в виде коричневых или черных пятен на не имеющей волосных фолликулов коже конечностей. Составляет около 8% всех меланом. У лиц с темной кожей (негроидной расы, азиатов и латиноамериканцев) на ее долю приходится 50–70% [7].