

УДК 616.5-006.699:615.37

A.U. Panova, N.A. Ognerubov

CONTEMPORARY APPROACH TO THE TREATMENT OF PRIMARY MULTIPLE SKIN CANCER

¹Regional Clinic Oncology Dispansery, Voronezh

ABSTRACT

The article presents the result of treatment patients with primary multiple skin cancer through low doses x-ray therapy with local chemotherapy of glycyphonic ointment or intratissue administration reaferon. Clinical cure was achieved in all cases. The treatment procedure developed by the authors.

Key words: primary multiple skin cancer, reaferonotherapy, glycyphonic ointment.

А.Ю. Панова¹, Н.А. Огнерубов²

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА КОЖИ

¹Областной клинический онкологический диспансер, Воронеж²Медсанчасть № 97 КБХА, Воронеж

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты лечения первично-множественного рака кожи с помощью комбинации сниженных доз рентгенотерапии и местной химиотерапии глицифоновой мазью или внутритканевым введением реаферона. Во всех случаях достигнуто клиническое излечение. Приведенная методика разработана авторами.

Ключевые слова: первично-множественный рак кожи, реаферонотерапия, глицифоновая мазь.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в мире наблюдается значительный рост заболеваемости раком кожи. Как отмечают многие авторы [9; 12; 13; 14; 15; 16], это приобретает эпидемический характер, причем участились случаи первично-множественного рака кожи, встречающегося в 10–22 % случаев. [1; 3; 6; 8; 10]. В Воронежской области заболеваемость первично-множественным раком кожи за последние 5 лет увеличилась в 5 раз, составляя 9,97 на 100000 населения в 2002 г. и 50,1 на 100000 населения в 2006 г.

На сегодняшний день для лечения рака кожи предложено много методов, таких, как короткодистанционная рентгенотерапия, криотерапия, хирургическое лечение (включая микрографическую хирургию по Mohs), иммунотерапия, местная химиотерапия, лазеротерапия и фотодинамическая терапия. Несмотря на разнообразие методов, ни один из них не дает 100% излечения. Вероятность развития рецидивов в течение 3 лет по окончании лечения состав-

ляет от 8,4 до 48 % [4; 5; 9; 10]. Высокая частота рецидивирования связана с биологическими особенностями опухолей, в частности, с тем, что ее реальные границы превышают видимые. Именно этот факт не позволяет адекватно подобрать площадь для проведения специальной терапии. Наличие большого количества опухолевых очагов ограничивает возможности применения существующих методов лечения. Например, традиционно применяемая короткодистанционная рентгенотерапия увеличивает лучевую нагрузку на организм и повышает риск развития стохастических эффектов, выражающихся в нестабильности генома, повышая тем самым риск развития вторичных опухолей [11]. Кроме того, она приводит к формированию косметических недостатков в виде де- и гиперпигментированных рубцов, появлению телеангиоэктазий и атрофии дермы, что ухудшает качество жизни больных [2; 7].

Таким образом, постоянный рост заболеваемости первично-множественным раком кожи, отсутствие

высокоэффективных методов обуславливает разработку новых методов терапии, позволяющих существенно снизить частоту развития местных рецидивов, одномоментно пролечить большее количество очагов, а также улучшить косметические результаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 200 больных первично-множественным раком кожи (302 очага). У всех пациентов цитологически диагностирован базальноклеточный рак. Возраст больных колеблется от 35 до 85 лет, медиана – 75 лет.

Для терапии основной группы – 100 больных (152 очага) – использовались комбинированные методы лечения, заключающиеся в последовательном применении местной химиотерапии глицифоновой мазью и сниженных доз короткодистанционной рентгенотерапии, а также внутритканевые инъекции реаферона с последующим облучением сниженными дозами. Контрольную группу составляли 100 пациентов (150 очагов), получающих традиционную короткодистанционную рентгенотерапию в монорежиме до радикальных доз.

Доза при комбинированных методах была снижена почти в 2 раза.

При отсутствии четких границ опухоли лечение начинали с нанесения тонкого слоя глицифоновой мази 1 раз в день, которая способствовала выявлению реальных границ опухоли (7–10 аппликаций) с последующей короткодистанционной рентгенотерапией сниженными дозами; суммарная очаговая доза (СОД) = 31–45 Гр, ВДФ 40–50 ЕД за 6–10 фракций.

При выраженном инфильтрационном вале, когда толщина краев значительно превышала толщину опухоли в центре, лечение начинали с короткодистанционной рентгенотерапии аналогичными дозами с последующими аппликациями глицифоновой мазью ежедневно, 1 раз в день (8–10 аппликаций).



Рис.1. Больная Б. до лечения

В случаях рецидива опухоли или после неадекватного оперативного лечения больным интратуморально вводился реаферон по 3 000 000 МЕ, разведенный в 1 мл воды для инъекций 1 раз в день, каждые 5 дней, курсом, состоящим из 5 инъекций с последующей короткодистанционной рентгенотерапией сниженными дозами.

Для лечения пациентов контрольной группы применялась короткодистанционная рентгенотерапия (КДР) в режиме традиционного фракционирования. При планировании терапии данной группы больных мы использовали от 71 до 104 Ед ВДФ. Суммарные очаговые дозы находились в диапазоне от 49 до 87 Гр.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами изучены особенности клинического течения регрессии опухолей в зависимости от комбинации лечебных агентов. В группе комбинированного лечения, где отмечались нечеткие границы опухолевого очага, глицифоновая мазь в 100 % случаев позволила определить край опухоли, который отличался от первоначальных видимых границ очага. Реальные границы превышали видимые на 0,5–1,0 см, что позволило в дальнейшем адекватно подобрать площадь облучения (рис. 1 и 2). Вследствие воздействия короткодистанционной рентгенотерапии как первого этапа комбинированного лечения приподнятые края опухоли уплощались за счет уменьшения инфильтрации подлежащих тканей. По окончании лучевой терапии на остаточную опухоль наносили глицифоновую мазь. После аппликаций ею (8–10 процедур) происходила дальнейшая регрессия опухоли, появлялись эрозии (рис. 3 и 4).

Для комбинированной терапии с использованием внутритканевых инъекций реаферона и короткодистанционной рентгенотерапии характерна регрессия опухоли с явлениями крупноглубчатого шелушения на ее поверхности без образования эрозий.



Рис. 2. Та же больная после местной химиотерапии глицифоновой мазью



Рис.3. Больная Д. до лечения



Рис. 4. Та же больная по окончании лечения

Эффективность методов лечения первично-множественного рака кожи оценивалась по длительности лучевых реакций по завершении терапии. Ее продолжительность сравнивалась с лучевыми реакциями после лечения традиционным методом – короткодистанционной рентгенотерапией (см. таблицу). Согласно полученным данным начальные проявления лучевой эритемы во всех исследуемых группах отмечались на 12–14-й день от начала лечения. Длительность стойкой лучевой эритемы при комбинированном лечении оказалась достоверно меньшей ($p < 0,01$), чем при короткодистанционной рентгенотерапии в самостоятельном варианте. Явления влажного эпидермита и кровоточивости также оказались достоверно меньшими ($p < 0,01$) при комбинированном лечении.

Также оценивалась степень проявления лучевой эритемы при комбинированных методах (от слабой до выраженной). Так через 2 нед по окончании лечения выраженная лучевая эритема при комбинированных методах развивалась в 3,9 % наблюдений, а при короткодистанционной рентгенотерапии – в 94,7 % ($p < 0,01$).

Экссудативный эпидермит развивался в контрольной группе через 2 нед по окончании лечения в 96,7 %

случаев, при использовании комбинированного лечения он наблюдался в 26,3 % через неделю по окончании лечения, и к концу 2-й нед клинические проявления его сохранились лишь в 3,3 % наблюдений ($p < 0,01$).

Для оценки косметического эффекта нами использовалась классификация постлучевых рубцов, учитывающая состояние структуры кожи, пигментации и состояние сосудистой сети в области облучения.

Согласно данной классификации рубец считается хорошим, если сохранена структура кожи и зона облучения практически не отличается от окружающих нормальных тканей, нет признаков атрофии и не изменен сосудистый рисунок; удовлетворительным – кожа в зоне облучения истончена, структура и пигментация ее частично потеряны, сосудистый рисунок отсутствует; неудовлетворительным – структура кожи потеряна, произошла деформация кожи за счет атрофии дермы и возникновения телеангиоэктазий.

Косметический эффект оценивался ежемесячно на протяжении 6–8 мес после окончания лечения. По истечении данного времени регистрировался конечный результат (рис. 5–8).

Длительность лучевых реакций при различных методах лечения первично-множественного базально-клеточного рака кожи (дни)

Критерии лучевой реакции	Длительность реакции				P
	КДР + Глицифоновая мазь	Глицифоновая мазь + КДР	Реаферон + КДР	КДР	
Начало эритемы от 1-го сеанса	13,48±4,3	12,8±3,6	12,01±4,6	14,12±5,2	p=0,96
Стойкая лучевая эритема	15,8±2,2	16,1±2,3	10,4±2,4	24,6±6,3	p<0,01
Экссудативный эпидермит	5,4±2,3	7,5±4,4	4±1,2	15,4±7,5	p<0,01
Кровоточивость	5,95±3,8	5,1±3,2	3,79±2,8	10,04±8,2	p<0,01



Рис. 5. Больная Н. до лечения



Рис. 6. Та же больная после комбинированного лечения. Хороший косметический эффект



Рис. 7. Больная Г. Состояние после комбинированного лечения. Удовлетворительный косметический результат



Рис. 8. Больная К. Состояние после короткодистанционной рентгенотерапии. Неудовлетворительный косметический результат

Косметически хорошие рубцы были получены в 70,1 % наблюдений в группе с применением комбинированного лечения и в 26,3 % случаев при использовании только лучевой терапии. Удовлетворительные постлучевые рубцы отмечались в 23,8 % случаев при различных вариантах комбинированного лечения, в 38 % наблюдений при короткодистанционной рентгенотерапии в самостоятельном варианте ($p < 0,05$). Неудовлетворительные рубцы достоверно чаще (в 5,9 раз) формировались при короткодистанционной рентгенотерапии в монорежиме ($p < 0,01$).

Нами изучены отдаленные результаты лечения больных первично-множественным раком кожи при различных вариантах комбинированной терапии. В

группе комбинированного лечения рецидивы заболевания выявлены у 5 больных (3,3 %), а при традиционной короткодистанционной рентгенотерапии – у 13 (8,7 %) ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированные методы могут применяться для лечения первично-множественного базальноклеточного рака кожи. Комбинация и последовательность применения терапевтических компонентов обусловлена характером опухоли. Комбинированные методы позволяют уменьшить длительность и остроту проявлений лучевых реакций, увеличить безрецидивную вы-

живаемость, а также улучшить косметические эффекты и уменьшить лучевую нагрузку на нормальные ткани, окружающие опухоль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анищенко И.С., Важенин А.В., Кондратьев Л.Н. О первично-множественном раке кожи // Клиническая медицина. – 1991. – № 6. – С. 89-91.
2. Ветлова Е.Р. Мультифракционирование дозы излучения при короткодистанционной рентгенотерапии базальноклеточного рака кожи: Дис. ... канд. мед. наук; М. РОНЦ им Блохина РАМН. – М., 2005. – 142 с.
3. Гараев Р.С., Гилаев А.В., Студенцова И.А. Эффективность глицифоновой мази при лечении рецидивов карциномы кожи головы и шеи // Тез. Докладов III Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 1996. – С. 99.
4. Давыдова И.Л. Культура клеток кожи в дифференциальной диагностике базальноклеточного рака и его лечения: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 166 с.
5. Ежова М.Н. Современные методы терапии различных форм базально-клеточного рака кожи // Рос. журн. кож. и вен. болезней – 1998. – № 2. – С. 8–12.
6. Заболотская Е.Г. Особенности заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в условиях индустриального центра: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – Башкир. гос. мед. Университет. – Уфа, 2003. – 16 с.
7. Огнерубов Н.А., Ветлова Е.Р. Применение модели ВДФ при короткодистанционной рентгенотерапии рака кожи // «Науч.-техн. прогресс отечественной лучевой диагностики и лучевой терапии»: мат. конф. посвященной 80- летию Рос. науч. центра рентгенрадиологии МЗ РФ. – М., 2004. – С. 168-9.
8. Писклакова Т.П. Современные подходы к лечению и диспансерному наблюдению больных базально-клеточным раком кожи // Новые технологии в дерматовенерологии: мат. конференции посвященной 55-летию дерматовенерологической службы Челябинской обл. – 2001. – С. 159-60.
9. Снарская Е.С. Молочков В.А. Базалиома – М.: Медицина, 2003. – 136 с.
10. Сухова Т.Е. Особенности клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка метода фотодинамической терапии базалиомы на основе отечественного фотосенсибилизатора фотосенса: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 151 с.
11. Цыб А.Ф. Радиация и патология : учеб. пособие. – М.: Высш. шк., 2005. – 341 с.
12. Christenson L.J. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years // JAMA. – 2005. – 294(6). – P. 681-90.
13. Demers A.A. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – 53(2). – P.320-8.
14. Ohtsuka H., Nagamatsu S. Changing trends in the number of deaths from nonmelanoma skin cancer in Japan, 1955-2000 // Dermatology. – 2005. – 210(3). – P. 206-10.
15. Sabatini M.M. Skin cancer: the silent pandemic // Dermatol. Nuss. – 1995. – 7(1). – P. 45-50.
16. Vucic M. Distribution of malignant skin tumors in hospital cancer registry in two periods: Repot. Joint Meeting the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and 11. Jahrestagung Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) // H+G. – 2001. – 76(9). – P. 523.

Поступила 15.10.2007.