

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.318:616.5]-006.6:615.849.1

## КРИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ КОЖИ ЩЕКИ

**И.Н. Пустынский, А.И. Пачес, С.И. Ткачев, М.А. Кропотов, С.Б. Алиева,  
А.С. Ягубов, Г.А. Бажутова, С.В. Сланина**

*ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва  
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: [inpustynskij@yandex.ru](mailto:inpustynskij@yandex.ru)*

Разработан способ лечения больных с местнораспространенными формами рака кожи щеки, включающий сочетанное криолучевое воздействие, показания и противопоказания к его применению. Проведен комплексный анализ результатов криолучевого лечения у 21 больного базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи щеки T<sub>2-4</sub> и местнораспространенными рецидивами опухоли. В результате криолучевого лечения отмечены хорошие отдаленные, эстетические и функциональные результаты при отсутствии местных и общих осложнений, в том числе у лиц пожилого возраста и больных с тяжелой сопутствующей патологией.

Ключевые слова: криолучевое лечение, местнораспространенный рак кожи щеки.

### CRYORADIOTHERAPY FOR PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BUCCAL SKIN CANCER

I.N. Pustynskiy, A.I. Paches, S.I. Tkachev, M.A. Kropotov, S.B. Alieva,

A.S. Yagubov, G.A. Bazhutova, S.V. Slanina

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

*24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia, e-mail: [inpustynskij@yandex.ru](mailto:inpustynskij@yandex.ru)*

The new method of combined cryogenic and radiation therapy for patients with locally advanced buccal skin cancer was devised. The comprehensive analysis of results of cryoradiotherapy for 21 patients with basal cell and squamous cell buccal skin cancer (T<sub>2-4</sub>) and local recurrence was carried out. The treatment resulted in favorable long-term, cosmetic and functional results without local and general complications in these patients including elderly patients and patients with severe concomitant diseases.

Key words: cryoradiotherapy, locally advanced buccal skin cancer.

Базальноклеточный и плоскоклеточный рак являются наиболее распространенными морфологическими формами злокачественных эпителиальных опухолей кожи. В 74–91 % случаев новообразования поражают область головы и лица, при этом кожа щеки является одной из наиболее частых локализаций [1, 8, 10, 12, 25]. Несмотря на наружную локализацию, нередко встречаются распространенные, запущенные формы заболевания [2, 13, 17]. Местнораспространенные формы рака кожи щеки тесно прилежат или вовлекают в опухолевый процесс органы и анатомические структуры средней зоны лица: нос, нижнее веко, угол глаза, губы и угол рта, имеющие особое эстетическое и функциональное значение.

Лечение больных с местнораспространенными формами рака кожи лица, как правило, включает

выполнение сложных реконструктивных хирургических вмешательств, непосредственные и отдаленные результаты которых не всегда бывают удовлетворительными [11, 15, 18, 20]. Близость жизненно важных органов может лимитировать возможности отступа от края опухоли в пределах здоровых тканей при хирургическом иссечении, что сопряжено с повышенным риском рецидива [1]. В то же время в связи с большой функциональной и эстетической значимостью органов и анатомических образований лица любые нарушения их формы и функций, заметные рубцовые деформации существенно отражаются на качестве жизни и реабилитации пациентов после лечения [22, 24].

Лучевая терапия (ЛТ) больных раком кожи лица позволяет сохранять форму местных тканей, однако в самостоятельном плане она эффективна при

ограниченных, начальных формах заболевания. У больных с распространенным базальноклеточным или плоскоклеточным раком кожи ЛТ используется в плане комбинированного лечения или в случае невозможности хирургического удаления опухоли [7, 9, 21, 23, 26, 27]. Самостоятельное лучевое лечение больных с местнораспространенным раком кожи приводит к полной и стойкой регрессии опухоли менее чем в половине наблюдений [15, 18, 19]. Одним из путей повышения эффективности лучевого лечения является использование радиомодификаторов, повышающих чувствительность новообразования к лучевому воздействию [5, 14].

В экспериментальных и клинических исследованиях отмечено, что локальное охлаждение способно повышать чувствительность клеток новообразования к лучевой терапии [3, 5, 16]. Данные экспериментальных исследований показали, что в механизмах ответа клеток на охлаждение играют роль изменения биохимических процессов, уменьшение выработки антиоксидантов [5], изменения клеточных мембран [4]. Также показано, что стимуляция местного иммунитета при раке кожи оказывает положительное влияние на результаты лечения [5, 6].

С целью повышения эффективности лечения больных с местнораспространенными формами рака кожи нами был разработан криолучевой способ, включающий сочетание локального охлаждения опухоли с последующим лучевым воздействием. Непосредственно перед каждым сеансом лучевой терапии производится локальное криовоздействие до достижения температуры замораживания тканей на границе опухоли и здоровых тканей, что соответствовало температуре 0... -5 °С. При разработанных режимах охлаждения не возникало необратимых криогенных повреждений в окружающих опухоль тканях и не развивался их отек, границы новообразования оставались доступными для клинического контроля в процессе лечения.

#### **Материал и методы**

Локальное охлаждение опухоли производили с помощью отечественных медицинских криогенных аппаратов («КРИО-02», «КРИО-05», «КРИО-01 Еламед») паром азота с регулируемой температурой криогенного воздействия. Температура тканей на поверхности опухоли составляла от -70 до -100 °С, что регистрировалось игольчатыми термоматчиками. Облучение опухоли производилось

непосредственно вслед за охлаждением разовой очаговой дозой 2–2,5 Гр с использованием фотонного или электронного излучения, генерируемого линейными ускорителями. Энергия фотонов была 6 мV, а электронов – в пределах 8–12 мV. Криолучевое воздействие проводили 5 дней в неделю, при этом осуществляли контроль регрессии новообразования. В случае полной регрессии опухоли при дозе облучения 45–50 Гр лечение продолжали по радикальной программе до общей дозы 64–68 Гр.

С 1998 по 2011 г. криолучевое лечение было проведено 21 больному с местнораспространенными формами базальноклеточного (n=15) и плоскоклеточного (n=6) рака кожи щеки. Среди больных было 12 мужчин и 9 женщин в возрасте от 52 до 86 лет, средний возраст пациентов составил 65 лет. Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологическим исследованием опухоли. По распространенности новообразования распределялись следующим образом: у 8 больных опухоль соответствовала по размерам символу T<sub>2</sub> (TNM классификация злокачественных опухолей, 6-я редакция). Однако следует отметить, что во всех случаях опухоль имела выраженный инфильтративный рост, в связи с чем невозможно было полностью исключить поражение мышц лица. Опухоли, соответствующие символу T<sub>3</sub>, были у 4 пациентов, T<sub>4</sub> – у 6, в 3 случаях имелись местнораспространенные рецидивы рака кожи.

Показаниями к проведению криолучевого лечения являлись местнораспространенные формы рака кожи с выраженным инфильтративным компонентом, нечеткими клиническими границами опухоли. Во всех случаях новообразование поражало 2 и более анатомических областей. Так, у 8 больных рак кожи щеки распространялся на область наружного носа, в 7 наблюдениях были поражены ткани подглазничной области и нижнего века, у 4 пациентов опухоль распространялась на угол рта и кожу нижней губы, в 2 случаях опухоль распространялась на кожу подчелюстной области.

Криолучевой метод лечения не применяли в случаях, если ранее больному проводилась лучевая терапия по поводу данной опухоли, после чего возник продолженный рост или рецидив новообразования. Это связано с тем, что, по нашим наблюдениям и данным литературы, повторное лучевое лечение при раке кожи не только не приводит к полной регрессии опухоли, но способствует ее метастазии

в более агрессивные формы с упорным рецидивированием заболевания, несмотря на последующее широкое иссечение. Также не проводили криолучевое лечение при поражении костной ткани и при наличии инфильтративного компонента опухоли в области основания черепа, недоступного для контролируемого локального охлаждения.

Первично-множественные злокачественные опухоли наблюдались у 5 (23,8 %) больных. У 2 пациенток отмечались синхронные очаги распространенного рака кожи лица, которые одновременно подвергались криолучевому лечению. У одного больного базальноклеточный рак кожи бедра возник через 5 лет после лечения по поводу базальноклеточного рака кожи щеки и был подвергнут криодеструкции. Во всех случаях первично-множественного рака после лечения была достигнута полная и стойкая регрессия новообразований. Один пациент поступил на лечение рака кожи через 7 лет после операции по поводу рака легкого без признаков рецидива заболевания, и у одного больного рак пищевода возник через 5 лет после криолучевого лечения по поводу распространенного рецидива базальноклеточного рака кожи щеки.

### Результаты и обсуждение

После криолучевого лечения полная регрессия новообразований была зарегистрирована у 20 пациентов, что позволило закончить лечение по радикальной программе без операции. При частичной регрессии опухоли у одного больного с базальноклеточным раком кожи II стадии была выполнена криодеструкция остаточной опухоли с полной регрессией новообразования. При последующем наблюдении за пациентами в сроки от 2 до 14 лет (медиана – 6 лет) рецидивы рака кожи были диагностированы у 3 (14,3 %) больных. В 2 случаях рецидивная опухоль была удалена хирургически, и один больной получал химиотерапию в связи с категорическим отказом от хирургического вмешательства. У одной больной с распространенным рецидивом плоскоклеточного рака возникли регионарные и отдаленные метастазы в печени и костях скелета, по поводу чего проводилось химиотерапевтическое лечение.

В результате криолучевого лечения 21 больного с местнораспространенным базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи высокого риска рецидива в 95 % случаях была достигнута полная регрессия новообразований, при этом у 80,9 % пациентов уда-



Рис. 1. Больной А., 80 лет. Диагноз: базальноклеточный рак кожи T2N0M0 правой щеки до лечения. Опухоль поражает угол рта



Рис. 2. Тот же больной через 3 года после криолучевого лечения. Полная регрессия опухоли. Имеется малозаметный рубец на правой щеке, форма и функции губ и угла рта полностью сохранены

лось достичь стойкого излечения без хирургических вмешательств. Одному больному потребовалось выполнение криодеструкции остаточной опухоли, в 2 случаях были выполнены хирургические вмешательства по поводу рецидивов заболевания.

Во всех наблюдениях после криолучевого лечения отмечалась полноценная регенерация тканей в зоне поражения с сохранением индивидуального анатомического рельефа и функций органов лица. Ни у одного из 10 больных среднего возраста (до 65 лет) заболевание не стало причиной инвалидности или значительных нарушений трудовой активности. Все пациенты, у которых криолучевое лечение привело к полной регрессии опухоли, оценивали эстетические и функциональные результаты как хорошие и отличные.

Криолучевое лечение с успехом проводилось лицам преклонного возраста и пациентам с вы-

раженными сопутствующими заболеваниями, при этом 10 больных были в возрасте старше 70 лет и 4 – старше 80 лет. В процессе криолучевого лечения, а также при последующем наблюдении за больными не было отмечено местных и общих осложнений со стороны общего состояния пациентов.

Применение криолучевого способа по разработанной методике у пациентов с местнораспространенными формами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи щеки создало ряд новых возможностей, позволяя достигать полной и стойкой регрессии новообразований при длительных сроках последующего наблюдения за пациентами (рис. 1, 2). Последующее стойкое излечение наблюдалось у 19 из 21 больного (90,5%). Неблагоприятные исходы заболевания (n=2) были связаны с категорическим отказом больного от хирургического вмешательства и метастазированием опухоли.

Относительно большое число (23,8%) первично-множественных злокачественных новообразований в группе больных с местнораспространенным раком кожи свидетельствует о необходимости постоянного наблюдения и обследования пациентов у онколога после проведенного лечения. В случае возникновения новообразований другой локализации своевременная диагностика и лечение позволяют достигать хороших лечебных результатов.

Таким образом, использование сочетания криогенного и лучевого воздействий по разработанной методике явилось эффективным методом лечения больных с местнораспространенными формами рака кожи щеки, позволяющим достигать полной регрессии новообразований с хорошими эстетическими и функциональными результатами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин Н.Н., Трапезников Н.Н., Алиев Д.А. Пластические операции при злокачественных опухолях кожи. М.: Медицина, 1979. 207 с.
2. Докур А.С. Лечение распространенного базальноклеточного рака комбинированными методами // Материалы II съезд онкологов стран СНГ. Киев, 2000. С. 123.
3. Календо Г.С., Бажутова Г.А., Сланина С.В. и др. Динамика восстановления популяции опухолевых клеток после применения слабого криогенного воздействия в качестве радиомодифицирующего фактора // Материалы III Международного симпозиума «Механизмы действия сверхмалых доз». М., 2002. С. 47.
4. Кацен А.Д. Морфологические изменения поверхности опухолевых клеток при низкотемпературном воздействии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1991. 20 с.
5. Кнышевская А.Г., Иванцкая В.И., Шантырь В.И. Лучевое лечение рака кожи. Киев: Здоровье, 1985. 86 с.
6. Коган М.Г., Беренбейн Б.А., Белецкая Л.В. и др. Особенности иммунологических нарушений при базалиомах кожи и их терапевтическая

коррекция // Вестник дерматологии и венерологии. 1986. № 2. С. 14–18.

7. Королева Л.П., Молочков А.Н., Хлебникова В.А. К эффективности околоопухолевой и внутриопухолевой интерферонотерапии базалиом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 5. С. 54–58.

8. Кубанова А.А., Мартынов А.А. Место злокачественных новообразований кожи в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации // Клини. дерматол. и венерол. 2007. № 5. С. 10–23.

9. Медведева Е.П. Влияние облучения электронами высоких энергий в зоне низких температур на свойства опухолевых клеток и процессы перекисного окисления: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1988. 26 с.

10. Молочков В.А., Хлебникова А.Н. Рак кожи: диагностика, профилактика, лечение // Вместе против рака. 2005. № 2. С. 23–27.

11. Овчинников Д.В., Залуцкий И.В., Жуковец А.Г. Хирургическое и комбинированное лечение больных с местно-распространенными первичными и рецидивными злокачественными опухолями кожи и мягких тканей головы // Российский онкологический журнал. 2002. № 2. С. 14–17.

12. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Практическая медицина, 2013. 478 с.

13. Позднякова В.В., Дашкова И.Р. Комплексное лечение больных местно-распространенным и рецидивным плоскоклеточным раком кожи // Сибирский онкологический журнал. 2009. Прил. № 1. С. 158–159.

14. Поляков П.Ю., Бычков О.А., Розаткин Д.А., Олтаржевская Н.Д. Результаты лучевого лечения рака кожи T2–3N0M0 с использованием радиомодификаторов // Онкохирургия. 2009. Т. 1, № 2. С. 28.

15. Попович В.И. Современные методы лечения больных раком орофарингеальной области, кожи и нижней губы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 48 с.

16. Приходько С.Г., Мартынюк В.В. Криохирургия злокачественных опухолей полости рта и кожи // Достижения криомедицины: Сб. науч. тр. СПб.: Наука, 2001. С. 50–52.

17. Удинцов Д.Б., Кропотов М.А., Соболевский М.А., Доброхотова В.З. Комбинированное и комплексное лечение рака слизистой оболочки щеки // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 3 (33). С. 69–78.

18. Al-Othman M.O., Mendenhall W.M., Amdur R.J. Radiotherapy alone for clinical T4 skin carcinoma of the head and neck with surgery reserved for salvage // Am. J. Otolaryngol. 2001. Vol. 22. P. 387–390.

19. Cooper J.S. Radiation therapy for cancers of the skin // Dermatol. Clin. 1991. Vol. 9 (4). P. 683–687.

20. Edgerton M.T. Advanced basal cell cancer. Prognosis and treatment philosophy // Amer. J. Surg. 1982. Vol. 144 (4). P. 392–400.

21. Hulyalkar R., Rakkhit T., Garcia-Zuazaga J. The role of radiation therapy in the management of skin cancers // Dermatol. Clin. 2011. Vol. 29 (2). P. 287–296.

22. Lawson V.G. Management of advanced and recurrent facial carcinoma // Arch. Otolaryngol. 1979. Vol. 105 (8). P. 471–474.

23. Pompucci A., Rea G., Farallo E. et al. Combined treatment of advanced stages of recurrent skin cancer of the head // J. Neurosurg. 2004. Vol. 100 (4). P. 652–658.

24. Poulsen M., Burmeister B., Kennedy D. Preservation of form and function in the management of head and neck skin cancer // World J. Surg. 2003. Vol. 27 (7). P. 868–874.

25. Sartore L., Lancerotto L., Salmasso M. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies // Oncol. Rep. 2011. Vol. 26 (6). P. 1423–1429.

26. Stulberg D.L., Crandell B., Fawcett R.S. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinomas // Am. Fam. Physician. 2004. Vol. 70. P. 1481–1488.

27. Westgate S.J. Radiation therapy for skin tumors // Otolaryngol. Clin. North. Am. 1993. Vol. 26 (2). P. 295–309.

Поступила 18.09.13