

А.М. Беляев^{1,2}, Г.Г. Прохоров¹, З.А. Раджабова¹, О.И. Байкалова¹

Обзор современных методов лечения плоскоклеточного рака кожи

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России,
²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком кожи. Опухоли эпителиального происхождения занимают первое место в структуре всех злокачественных новообразований кожи. Эпидермоидный рак является самой злокачественной эпителиальной опухолью кожи и слизистых оболочек с плоскоклеточной дифференцировкой. Общеизвестно, что плоскоклеточный рак кожи успешно лечится как хирургическим, так и лучевым методом. Зачастую после хирургического удаления требуется различного рода пластика дефекта. Заболеваемость увеличивается с возрастом, средний возраст заболевших приходится на 65 лет, в связи с этим зачастую арсенал возможных вариантов лечения ограничивается сопутствующей патологией. Однако рандомизированных контролируемых исследований, посвященных данной тематике, недостаточно. Малоинвазивные способы, в том числе криогенное воздействие, находят все большее применение, но их преимущество требует дополнительных доказательств. Включение в общепринятую схему лечения новых технологий, возможно, позволит улучшить результаты лечения.

В данной работе проведен обзор литературы, обобщение данных о различных методах лечения плоскоклеточного рака кожи. Выполнен комплексный и систематический поиск на основе баз данных MedLine, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Scopus и PubMed среди оригинальных статей и исследований за период с января 1974 до октября 2018г. включительно с использованием ключевых слов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, обзор, лечение, криодеструкция, лучевая терапия, фотодинамическая терапия

Актуальность

Опухоли эпителиального происхождения занимают первое место в структуре всех злокачественных новообразований кожи. При этом на долю плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) приходится около 20% [1, 2]. Эпидермоидный рак

является самой злокачественной эпителиальной опухолью кожи и слизистых оболочек с плоскоклеточной дифференцировкой [3]. ПКРК обладает деструктивным ростом с постепенным прогрессирующим ростом опухольного процесса и инфильтрацией подлежащих тканей, метастазированием в регионарные и отдаленные лимфатические узлы (в 85% случаев), а также гематогенным распространением метастазов (в 15% случаев) [2, 3, 4, 5].

Средний возраст заболевших варьирует в диапазоне от 60 до 70 лет, что нередко сочетается с выраженной сопутствующей патологией и ограничивает арсенал возможных вариантов лечения. Кроме того, у этой категории больных с учетом их физиологических особенностей рак диагностируется позже, что приводит к сравнительно низким показателям выживаемости. Для пациентов пожилого и старческого возраста характерно наличие гериатрических синдромов, объединенных понятием «старческая астения», а также полиморбидности, что откладывает отпечаток на выбор лечебной тактики и ведение больных старших возрастных групп. С возрастом снижаются регенеративные возможности кожи, замедляется заживление ран, ослабляется иммунный барьер. В настоящее время описано снижение резервных возможностей иммунологического гомеостаза у 6%-86% пожилых онкологических пациентов на фоне послеоперационного стресса и химиотерапии. У ослабленных больных со сниженными резервными возможностями возрастает риск послеоперационных и химиотерапевтических осложнений, а также смертности [6].

Приоритетным способом лечения остается иссечение, нередко с пластикой дефекта, что не исключает возможности развития рецидивов. Хирургическое лечение местнораспространенных форм рака кожи зачастую сопряжено со значительными косметическими дефектами и возможным нарушением функциональности, что существенно отражается на качестве жизни и реабилитации таких пациентов. Абсолютная частота случаев инвалидизации и уровень смертности от эпидермоидной карциномы практически не меняются. Включение в общепринятую схему лечения новых технологий, возможно, улучшает результаты лечения, но этот вопрос требует специального анализа.

Этиология и патогенез

При ПКРК наблюдается больше мутаций, чем при других опухолях. Чаще других наблюдаются поломки TP53, который является одним из ключевых генов-супрессоров опухолевого роста [7]. Следующее наиболее часто встречаемое повреждение при ПКРК — мутация гена регуляции клеточного цикла CDKN2A [8]. Далее по частоте встречаемости — мутации генов RAS, кодирующих белки, участвующие в сигнальном пути, и мутации Notch гомолога 1, гена-супрессора опухолевого роста, которые выступают как посредники в канцерогенезе ПКРК [9]. При ПКРК также наблюдается множество других мутаций. Кроме того, мутации в гене TP53, а также Ras были обнаружены в поврежденной солнцем коже (актинический кератоз) [10-13]. Это говорит о том, что повреждения в TP53, CDKN2A, а также Ras могут быть предшественниками, вызванными повреждением ультрафиолетовым светом.

Наиболее значимые факторы риска для ПКРК — солнце, возраст, светлая кожа и иммуносупрессия. Большинство авторов сходятся во мнении, что основной причиной развития плоскоклеточного рака кожи является ультрафиолетовое облучение коротковолновой части спектра (290-320 нм). Канцерогенное и мутагенное влияние ультрафиолета осуществляется в основном через воздействие на ДНК клетки, а также является фактором промоции онкогенов. Во многом изменения кожи под воздействием УФ излучения зависят от ее фототипа [14]. Наиболее предрасположенные к возникновению рака кожи люди с 1 и 2 фототипами по Фитцпатрику. ПКРК чаще всего встречается у белокожих людей и преобладает у мужчин по сравнению с женщинами (соотношение 3: 1). Заболеваемость увеличивается с возрастом, средний возраст заболевших приходится на 65 лет [15]. Хотя он менее распространен у латиноамериканцев, чернокожих и азиатов, ПКРК является наиболее часто встречающимся видом рака кожи в этих популяциях [16]. У чернокожих пациентов наблюдается высокая смертность от ПКРК (18%) из-за несвоевременной постановки диагноза и возникновения очагов ПКРК на месте предыдущих травм или рубцов, которые имеют худший прогноз [17]. Плоскоклеточный рак может развиваться на клинически неизменной коже, но чаще возникает на фоне различных патологических состояний: очагово-рубцовых атрофий, на рубцах после ожогов, травм и лучевых повреждений, веснушек, эластоза, телеангиэктазий, болезни Боуэна, эритроплазии Кейра, туберкулезной волчанки, актинических кератозов, скрофулодермы, пигментной ксеродермы, остроконечных кондилом, профессиональных образований кожи, красного

плоского лишая, гидраденита, крауроза, кератоакантомы, идиопатической атрофии кожи, красной волчанки, псориаза, хронических язв и т.д.

Иммуносупрессия играет важную роль в возникновении ПКРК, у реципиентов после трансплантации риск возникновения ПКРК в 65-250 раз выше, чем у населения в целом [18-20]. Риск возникновения ПКРК пропорционален дозе иммунодепрессантов, которые принимает реципиент в это время [18]. Реципиенты после трансплантации сердца и легких имеют более высокие риски ПКРК, чем после пересадки почек из-за более интенсивного режима иммуносупрессии и старшего возраста пациентов [21]. Риск развития ПКРК выше для реципиентов после пересадок органов в целом, чем для пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [22]. Больные с хроническим лимфоцитарным лейкозом, у которых скомпрометирован клеточный и гуморальный иммунитет, также имеют повышенный риск в 8-10 раз для развития ПКРК [23-25]. Исходя из этого видно, что ПКРК является иммуногенной опухолью и Т-клеточный противоопухолевый ответ может быть особенно полезен в лечении распространенных форм ПКРК. В настоящее время на 2 стадии находится исследование ингибитора PD1 для лечения ПКРК [26].

Активно исследуется роль экспрессии микроРНК (miR) в появлении и прогрессии плоскоклеточного рака кожи. В исследованиях было обнаружено, что уровень miR-34a значительно снижается в тканях, пораженных плоскоклеточным раком. Низкая экспрессия miR-34a связана с агрессивным прогрессированием ПКРК. Восстановление уровня miR-34a значительно подавляет пролиферацию, миграцию и инвазию клеток ПКРК. NMGB1 впоследствии был идентифицирован как целевой ген miR-34a, и его экспрессия была значительно повышена в тканях ПКРК [27, 28].

Понимание этих молекулярных механизмов может помочь в дальнейшем подобрать таргетную терапию для ПКРК, но огромное количество мутаций осложняет задачу. На данный момент нет специфичной терапии для ПКРК. Сейчас изучается терапия ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) для ПКРК.

Парадоксально, что таргетные препараты для других раковых заболеваний кожи, таких как меланома и базальноклеточный рак кожи, могут привести к возникновению ПКРК. К примеру, у пациентов, получающих Висмодегиб при распространенном базальноклеточном раке кожи риск появления ПКРК в 8 раз выше, чем для контрольной группы пациентов [29]. Лечение ингибиторами BRAF метастатической мелано-

мы связано с появлением кожных высыпаний в виде кератоакантом и появлением ПКРК, гипотетически всегда активируется МАРК сигнальный путь [30, 31].

Плоскоклеточный рак кожи ассоциирован с HPV-инфекцией кератиноцитов. ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35 и 45 вызывают плоскоклеточный рак вульвы, полового члена, анального канала и ногтевых валиков [32]. У реципиентов органов с ПКРК часто обнаруживают типы HPV 8, 9 и 15, что указывает на потенциальную роль ВПЧ в развитии ПКРК среди этой группы [33]. Однако ВПЧ не участвует в процессе транскрипции в ПКРК; если ВПЧ и играет роль в патогенезе, он, вероятно, принимает участие только в индукции ПКРК [34].

Первые исторические данные о причинах и клинических проявлениях плоскоклеточного рака кожи относятся к 1755 году, когда английский врач Персиваль Потт описал клиническую картину рака мошонки у лондонских трубочистов. Воздействие на кожу канцерогенных веществ, таких как сажа, парафин, мышьяк, каменноугольная смола, креозот, минеральные масла вызывают воспаление, гиперплазию и атрофию клеток на контактных участках кожи. На таком фоне появляются очаговые пролифераты, переходящие в злокачественную опухоль [35, 36].

Кроме того, любое воздействие ионизирующего излучения связано с более агрессивным течением ПКРК и с высокими показателями рецидива и метастазирования от 10% до 30% [37].

Наличие редких семейных синдромов, связанных с фоточувствительностью или дефектом репарации ДНК, может быть предрасполагающим фактором человека к множественному ПКРК в молодом возрасте [38].

ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Хирургическое лечение

Традиционное хирургическое удаление опухоли в пределах здоровых тканей с последующей пластикой или без нее при начальных стадиях заболевания (T1N0M0) дает хорошие результаты и практически полное отсутствие рецидивов. При T2-T3N0M0 частота рецидивов может достигать 13,8%, поскольку определяемые визуально края опухоли зачастую не соответствуют ее фактическому распространению. Результат хирургического удаления зависит также от размера и расположения поражения, что приобретает особое значение при локализации опухоли в области лица. Адекватный объем иссечения может быть не достигнут из-за косметических требований или опасности последующих функциональных нарушений. Поэтому, например, хирургическое иссечение в области губы

при первой стадии сопровождается рецидивом у 3,0% пациентов [39].

Обзор проблемы, проведенный Lansbury et al. [40], включает анализ 12 специальных исследований, посвященных стандарту хирургического удаления ПКРК. В основном это ретроспективные наблюдения с разным временем послеоперационного наблюдения. Авторы сообщают о средней частоте локального рецидива в 5,4% случаев при отступе 2-10 мм. О нерадикальном иссечении сообщалось в 8,8% случаев.

В 1992 г. Brodland et Zitelli сообщили, что 4 мм отступ по Мохсу [41] достаточен в 95% случаев всех иссечений. Для низкодифференцированных опухолей высокого риска или превышающих в диаметре 2 см такой же результат (чистый край в 95%) обеспечивал отступ в 6 мм. В целом это совпадает с рекомендациями NCCN: при стандартном хирургическом иссечении опухолей с низким риском рецидивирования показан отступ 4-6 мм.

В важных косметических зонах при образованиях высокого риска предпочтительным является метод микрографической хирургии, разработанный в 1936 г. Фредериком Мохсом (Mohs). В дальнейшем этот метод был модифицирован по технике Tromovitch and Stegman [42, 43], которая включает в себя контролируемое серийное микроскопическое исследование ткани. При операции по Мохсу проводится послойное удаление ПКРК, параллельно осуществляется гистологическое исследование криостатных срезов каждого удаленного слоя, благодаря чему удаление опухолевых клеток производится полностью при максимальном сохранении окружающей здоровой ткани. Показатель излечения чрезвычайно высок и достигает 97,9% [44]. По данным Rowe et al. частота локального рецидива в течение 5 лет составляет 3,1% [16]. В то время как после электрокоагуляции и кюретажа, стандартного хирургического иссечения и лучевой терапии — 3,7%; 8,1% и 10,0% соответственно. При лечении опухолей высокого риска по методу Мохса также получены более низкие показатели рецидивирования в сравнении с обычным иссечением: 25,2% против 41,7% при размере очага более 2 см; 32,6% против 53,6% при низкодифференцированном ПКРК и 0% против 47% в случаях перинеуральной инвазии [45, 46]. Но применение данного метода ограничено из-за больших затрат времени и средств, а также из-за необходимости в специально обученном медицинском персонале для проведения морфологического исследования. К настоящему времени не опубликованы результаты ни одного рандомизированного или проспективного когортного исследования, сравнивающего метод Мохса с другими методами лечения ПКРК.

Плоскоклеточный рак часто склонен к поражению лимфатических узлов. При отсутствии признаков лимфогенного метастазирования операция ограничивается иссечением первичного очага, но в случаях наличия подозрения на поражение регионарного лимфоколлектора рекомендовано выполнение биопсии из подозрительного узла. При морфологическом подтверждении диагноза, всем пациентам с резектабельными метастазами рака кожи в регионарных лимфоузлах рекомендована лимфаденэктомия. При наличии множественного поражения лимфоузлов или прорастании капсулы лимфатического узла рекомендуется провести лучевую терапию на регионарный лимфатический коллектор и рассмотреть возможность проведения химиотерапии. В проведенных исследованиях показано, что лучевая терапия в монорежиме при лечении пораженных регионарных лимфоузлов имеет худший прогноз по сравнению с хирургическим лечением в комбинации с адьювантной лучевой терапией [47]. Тем не менее, не все случаи с местнораспространенным и рецидивным плоскоклеточным раком кожи поддаются лечению [40].

Травматичность хирургического лечения, функциональные потери сочетаются с достаточно высокой смертностью [39, 40]. Показатели 5-летней выживаемости при первой стадии T1N0M0 составляют 86,1%, при T2N0M0 — 81,9%, при T3N0M0 — 48,1%, а при T4N0M0 — только 23,1% [45]. Это объясняет попытки использовать менее травматичные и, возможно, более эффективные способы лечения.

Нехирургические методы лечения

Лучевая терапия ПКРК основана на относительно высокой чувствительности опухоли к лучевому лечению [48], она широко применяется как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения. При небольших первичных очагах поражения применяется близкофокусное рентгеновское облучение. При распространенном процессе — дистанционная гамма-терапия. При стадии T3 и T4 лучевую терапию чаще используют в качестве пред- и послеоперационного лечения, но по данным литературы у каждого четвертого больного развивается рецидив, резистентный к повторным курсам лучевой терапии [49]. Метод эффективен при глубокой инвазии опухоли, а также в дополнение к хирургическому методу больным с высоким риском метастазирования. К недостаткам лучевой терапии относится возможное развитие периоститов, дерматитов, перихондритов костей, конъюнктивита, катаракты, неудовлетворительных в косметическом отношении рубцовых деформаций [50, 51].

Электрокоагуляция и кюретаж регулярно используется в повседневной практике для лечения ПКРК низкого риска и наиболее часто — в сложных анатомических зонах. В вышеупомянутом систематическом обзоре Lansbury et al. было найдено 8 ретроспективных исследований, которые касались данной методики [40]. Объединенный анализ 1131 наблюдений выявил общую частоту рецидива в 1,7% и увеличение этого значения при опухолях больше 2 см в диаметре или при локализации в области уха. Странники названной методики свидетельствуют о ее эффективности, но признают, что результаты зависят также и от опыта оператора [52]. К тому же гистологическая верификация опухоли возможна только на этапе диагностики, а получение интраоперационного материала с оценкой краев раны невозможно из-за высокотемпературной коагуляции тканей. Данный метод неприемлем для очагов, расположенных на участках кожи, покрытых волосами, в связи с повышением риска неадекватного удаления опухоли, распространяющейся на фолликулярные структуры. Также метод связан с длительным временем заживления и не обеспечивает достаточный косметический результат по сравнению со стандартным хирургическим иссечением из-за гипертермического повреждения близлежащих нервов, частого формирования гипертрофических и келоидных рубцов [3, 39].

Лазерное воздействие также относится к гипертермическим способам лечения. Способ лазерной вапоризации по механизму воздействия на опухоль практически не отличается от электрокоагуляции. Использование низкоэнергетических излучений инфракрасного спектра также приводит к высокотемпературному воздействию, но не вызывает обугливания тканей. Оптическая непрозрачность тканей нейтрализует когерентные свойства лазерного излучения, что блокирует генерацию синглетного кислорода и снижает потенциальные возможности метода. Основным минусом данной методики является невозможность мониторинга процедуры и гистологической оценки краев [45, 53]. О лечении ПКРК при помощи лазерной деструкции сообщается в одном ретроспективном исследовании. В связи с крайне скудным опытом применения, данная методика не включена в рекомендации по лечению [40].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — двухкомпонентная терапия, состоящая из введения фотосенсибилизатора локально (5-аминолевулиновой кислоты (ALA), метиламинолевулинат (MAL)) либо системно с дальнейшим облучением фотосенсибилизированной ткани лазером с определенной длиной волны. По мнению авторов методики, образующийся в опухоли ци-

тотоксичный синглетный кислород приводит к селективному разрушению клеточных мембран опухолевых клеток [54, 55]. Однако проблема некогерентности остается. Спектральный анализ показывает несовпадение зон поглощения фотосенсибилизаторов используемой длины волн излучения медицинских лазеров. Кроме того, любой из фотосенсибилизаторов не обладает тропностью к опухолям. По имеющимся данным ФДТ, как отдельный метод лечения, обладает недостаточной эффективностью по сравнению с другими методиками лечения ПКРК [40]. Доклады отдельных клинических случаев показывают [72], что ФДТ можно применять в адьювантном режиме в комбинации с другими методами лечения, такими как кюретаж [56] и хирургия [51], но в таких случаях требует специального изучения конкретная роль ФДТ в достижении позитивного результата.

Химиотерапия ПКРК может включать местное использование мазей: 5% фторурациловая, 5-10% фторафуровая, 30-50% проспидиновая мази, 30% глицифонозная или 0,5-10% омаиновая (колхаминовая) мазь. Эффективность метода довольно низкая, а степень рецидива высокая. Применение 5-FU обычно приводит к появлению таких нежелательных явлений как эритема, эрозии, корки, которые сохраняются длительное время [73]. После местного применения крема имиквимод также часто наблюдается выраженная воспалительная реакция в месте его применения. Кроме того, использование имиквимода при большой площади поражения может приводить к системным проявлениям, включающим усталость, гриппоподобные симптомы, миалгию и головную боль. Местное лечение имиквимодом, 5-фторурацилом и ФДТ в рекомендациях по лечению ПКРК не включено в рекомендованную терапию [57].

Представляют интерес единичные случаи успешного местного применения имиквимода и 5-фторурацила для повышения иммунного статуса пациентов [40, 48, 58].

Системная терапия ПКРК включает три основных комбинации: производные платины + фторурацил; производные платины + таксаны (паклитаксел или доцетаксел); производные платины + таксаны + фторурацил ± кальция фолиат. Наиболее эффективной считается комбинация паклитаксел + карбоплатин. Комбинации полихимиотерапии могут иметь более двадцати вариантов [59].

Криодеструкция — давно известный метод разрушения опухолевой ткани путем применения хладагентов. Не выявлено ни одного вида злокачественных клеток, включая ПКРК, которые были бы устойчивы к криогенному воздействию или приобретали бы к нему резистентность, если

соблюдаются все правила деструктивного криодействия [63]. В частности, криодеструкция опухоли проводится в несколько циклов, но числом не менее двух. Распространение ледяного фронта на здоровую кожу обязательно и зависит от размеров опухоли. Механизмы криогенного разрушения клеток и правила выполнения процедуры подробно изучены в фундаментальных исследованиях [5, 60, 61]. Показано, что критической температурой для полного повреждения опухолевых клеток является уровень ниже минус 40°C, а повторные циклы замораживания сопровождаются максимальной деструкцией клеток [42].

Криогенный метод лечения имеет ряд особенностей, к которым относятся полноценная регенерация тканей с формированием малозаметных рубцов, хорошие эстетические и функциональные результаты, возможность выполнения процедуры без анестезии, физиологичность и хорошая переносимость криогенного воздействия. При этом метод не дает тяжелых осложнений и может быть использован на фоне выраженной сопутствующей патологии, а также для одномоментной девитализации нескольких опухолевых очагов при первично-множественном раке кожи [64]. Однако в литературе представлено мало сведений о применении криодеструкции при ПКРК [40]. По данным зарубежных исследований частота рецидивов при использовании криогенных технологий находится в пределах 0-4 % для инвазивных форм [47]. В 2004 г. E.G. Kuflik опубликовал свой опыт лечения методом криодеструкции пациентов с БКРК и ПКРК, локализованных на всех частях тела более чем за 30 лет. В данное исследование вошли 2932 пациента, в том числе с первичным и рецидивирующим ПКРК. В качестве хладагента применяли жидкий азот. Процедуру контролировали путем измерения температуры ткани, которая снижалась до -60°C. Общий 30-летний показатель излечения составил 98,6% и был практически неизменен для всех локализаций. Последний 5-летний контроль излечения в 522 случаях составил 99,0%, отмечено 5 пациентов с рецидивом [65].

Обширные поражения, нередко встречающиеся у данной группы больных, зачастую требуют многоэтапного лечения. В 2009 г. J. Gonçalves опубликовал исследование о преимуществах фракционной многоэтапной криодеструкции при распространенных поражениях кожи лица. По данной методике были пролечены 9 пациентов с ПКРК лица, у которых процесс локализовался периокулярно и имел размеры от 9 до 45 мм. Все случаи были излечены безрецидивно, максимальный срок наблюдения составил 4,5 лет [66]. Позже (2011) автор опубликовал результаты

лечения распространенных форм ПКРК конечностей. В исследовании участвовали 48 пациентов. Всем пациентам ранее была предложена ампутация. В результате применения криогенного способа было вылечено 86% пациентов, с последующей длительностью наблюдения от 1 до 8 лет [67].

Turjansky et Stolar представили опыт лечения 2480 пациентов со злокачественными поражениями кожи конечностей. В 12 случаях при распространенном ПКРК удалось избежать ампутации [68].

Важно, что локальное охлаждение способно повышать чувствительность клеток новообразования к лучевой терапии. И.Н. Пустынский и соавторы описывают результаты успешного лечения местно-распространенных форм ПКРК щеки и свода черепа криохирургическим и криолучевым методами. При этом была доказана высокая эффективность комбинации применяемых методик, достигнут полный регресс опухолей, относящихся к группе высокого риска рецидива. Последующие публикации авторов показали отличные результаты при криогенном лечении ПКРК красной каймы губ [64, 69].

При лечении больных с метастатическим поражением и опухолями труднодоступных локализаций в последние годы все чаще используется методика пункционной криодеструкции [70]. С. Lee et al. сообщили об успешном лечении 4 пациентов с ПКРК при помощи пенетрационной криодеструкции. Первоначально через дугообразно изогнутую инъекционную иглу 18G, проведенную через опухоль, прокачивали жидкий азот. Дополнительный сеанс внутритканевой криодеструкции либо спрей жидкого азота применяли при сохранении резидуальной опухоли в течение последующего месяца. Никто из пролеченных пациентов не нуждался в анальгетической терапии, не было отмечено раневой инфекции. Полная ремиссия была достигнута у всех пациентов через 2 месяца от начала лечения, срок последующего наблюдения составил от 1,4 до 9,5 лет [71].

В последние годы на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для криоабляции опухолей орофарингеальной зоны была успешно применена технология пункционной криодеструкции с использованием медицинской криотерапевтической системы (МКС), в которой доставка хладагента в опухолевый очаг осуществляется в закрытом контуре при помощи криозондов диаметром 1,5 мм, с ультразвуковым контролем [70]. При этом проявились такие качества методики, как техническая простота, малоинвазивность, бескровность, органосохранность и допустимость проведения лечения в амбулаторных условиях. Кроме того, специальные исследова-

ния показали, что криогенная терапия при раке кожи оказывает положительное влияние на общий иммунный статус пациентов [69,70].

Заключение

Рак кожи занимает лидирующее место среди онкологической заболеваемости повсеместно. ПКРК является самой злокачественной формой среди немеланомных опухолей кожи. Максимум заболеваемости раком кожи приходится на больных в возрасте 70 лет и старше, поэтому зачастую арсенал возможных методов лечения оказывается существенно ограниченным сопутствующей соматической патологией. Недостаточное количество опубликованных исследований, посвященных лечению ПКРК, оставляют множество вопросов. Анализ доступной литературы показал, что криодеструкция является эффективным методом при лечении опухолей низкого риска и местнораспространенного ПКРК различных локализаций. Во всех описанных случаях был достигнут регресс образований при хорошем косметическом и функциональном результате. Проведение данного метода лечения не сопровождается существенным болевым синдромом и не требует общей анестезии, что особенно актуально для пациентов с выраженной сопутствующей патологией. Криодеструкция является крайне перспективным методом для лечения ПКРК. Обобщение накопленного опыта и проведение дополнительных исследований, вероятно, позволят начинать разработку алгоритма ведения пациентов для достижения лучших результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с. [Davidov MI, Axel EM. Statistica zlokhachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012. Izdatelskaya gruppa RONC. 2014 (In Russ).]
2. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика: (традиционные методы, новые информационные технологии) : руководство для врачей. Издание второе, дополненное, СПб.: ООО «ИПК «КОСТА» 2015. — 223 с. [Merabishvili VM. Onkologicheskaya statistika: (tradicionnie metodi, novie informacionnie tehnologii): rukovodstvo dlya vrachei. 2015. 223].
3. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. Кацамбаса А.Д., Лотти Т.М. Пер. с англ. 3-е изд. М. — 2014. [European Handbook of Dermatological Treatments edited by A.D.Katsambas, T.M.Lotti. 3rd ed. 2014].
4. Анищенко И.С., Важенин А.В. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, лечение. Челябинск, 2000. — 144 с. [Anishenko IS, Vashenin AV. Ploskoletochnyi rak kozhi: klinika, diagnostika, lechenie. 2000; 144].

5. Minton TJ. Contemporary Mohs surgery applications. *Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg.* — 2008;4: P.376-380.
6. Онкогеронтология: руководство для врачей/ под ред. Анисимова В.Н., Беляева А.М.. — СПб: Издательство АННМО «Вопросы онкологии» — 2017 — 511 с. [Onkogerontologiya: rukovodstvo dlya vrachei. Ed by Anisimov VN, Belyaev AM. 2017; 511].
7. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015 Sep;51(14):1989-2007. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.110.
8. South AP, Purdie KJ, Leigh IM, et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2630-2638.
9. Pickering CR, Zhou JH, Frederick MJ, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20:6582-6592.
10. Nelson MA, Einspahr JG, Bozzo PO, et al. Analysis of the p53 gene in human precancerous actinic keratosis lesions and squamous cell cancers. *Cancer Lett.* 1994;85:23-29.
11. Nakazawa H, English D, Yamasaki H, et al. UV and skin cancer: specific p53 gene mutation in normal skin as a biologically relevant exposure measurement. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:360-364.
12. Campbell C, Quinn AG, Rees JL, et al. p53 mutations are common and early events that precede tumor invasion in squamous cell neoplasia of the skin. *J Invest Dermatol.* 1993;100:746-748.
13. Spencer JM, Kahn SM, Weinstein IB, et al. Activated ras genes occur in human actinic keratoses, premalignant precursors to squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1995;131:796-800.
14. Mateus C. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Rev Prat.* 2014 Jan;64(1):45-52.
15. Xiang F, Lucas R, Neale R, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1063-1071.
16. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* — 1992;26(6): P.976-990
17. Mora RG, Pernicario C. Cancer of the skin in blacks. I. A review of 163 black patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1981;5:535-543.
18. Forchetti G, Suppa M, Del Marmol V. Overview on non-melanoma skin cancers in solid organ transplant recipients. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014 Aug;149(4):383-7.
19. Webber T, Wolf JM. Squamous cell carcinoma of the hand in solid organ transplant patients. *J Hand Surg Am.* 2014 Mar;39(3):567-70. doi: 10.1016/j.jhssa.2013.
20. Thompson AK, Kelley BF, Baum CL, et al. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and metaanalysis. *JAMA Dermatol.* 2016;13:1-10.
21. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:253-261.
22. Omland SH, Gniadecki R, Omland LH, et al. Skin cancer risk in hematopoietic stem-cell transplant recipients compared with background population and renal transplant recipients: a population-based cohort study. *JAMA Dermatol.* 2016;152: 177-183.
23. Velez NF, Karia PS, Schmults CD, et al. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol.* 2014;150:280-287.
24. Mehrany K, Weenig RH, Otley CC, et al. High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs' surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Dermatol Surg.* 2005;31:38-42.
25. Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an update. *Dermatol Surg.* 2007; 33:885-899.
26. ClinicalTrials.gov website. Study of REGN2810 in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760498?term=PD-1+squamous&rank=3>. Accessed November 8, 2017.
27. Xu N, Zhang L, Meisgen F, Harada M, Heilborn J, Homey B, Grand r D, St hle M, Sonkoly E and Pivarcsi A: MicroRNA125b downregulates matrix metalloproteinase 13 and inhibits cutaneous squamous cell carcinoma cell proliferation, migration, and invasion. *J Biol Chem* 287: 2989929908, 2012.
28. Dotto GP and Karine L: miR34a/SIRT6 in squamous differentiation and cancer. *Cell Cycle* 13: 10551056, 2014.
29. Mohan SV, Chang J, Chang AL, et al. Increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma after vismodegib therapy for basal cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2016;152: 527-532.
30. Harvey NT, Millward M, Wood BA. Squamoproliferative lesions arising in the setting of BRAF inhibition. *Am J Dermatopathol.* 2012;34:822-826.
31. Zhang C, Spevak W, Bollag G, et al. RAF inhibitors that evade paradoxical MAPK pathway activation. *Nature.* 2015;526: 583-586.
32. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancer: a brief historical account. *Virology.* 2009;384: 260-265.
33. Dang C, Koehler A, Pawlita M, et al. E6/E7 expression of human papillomavirus types in cutaneous squamous cell dysplasia and carcinoma in immunosuppressed organ transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;155:129-136.
34. Aldabagh B, Angeles JG, Arron ST, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and human papillomavirus: is there an association? *Dermatol Surg.* 2013;39(1 pt 1):1-23.
35. Torchia D, Massi D, Fabbri P, et al. Multiple cutaneous precanceroses and carcinomas from combined iatrogenic/- professional exposure to arsenic. *Int J Dermatol.* 2008;47:592-593. Kauvar AN, Arpey CJ, Hruza G, Olbricht SM, Bennett R, Mahmoud BH. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol Surg.* 2015 Nov;41(11):1214-40. doi: 10.1097/DSS.0000000000000478.
36. Edwards MJ, Hirsch RM, Ames FC, et al. Squamous cell carcinoma arising in previously burned or irradiated skin. *Arch Surg.* 1989;124:115-117.
37. Jaju PD, Ransohoff KJ, Sarin KY, et al. Familial skin cancer syndromes: increased risk of nonmelanotic skin

- cancers and extracutaneous tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:437-451.
38. Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Атнабаев Р.Д. Клинический случай хирургического лечения плоскоклеточного рака кожи на фоне гипертрофического рубца. Креативная хирургия и онкология. — 2012 — 28 января. [Lipatov ON, Menshokov KV, Atnabaev RD. Klinicheskaya sluchai chirurgicheskogo lecheniya ploskosletochnogo raka kozhi na fone gipertroficheskogo rubca. 2012. (In Russ)].
 39. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* — 1992;27(2 Pt 1):P.241-248.
 40. Tromovitch TA, Stegeman SJ. Microscopically controlled excision of skin tumors. *Arch Dermatol.* — 1974;110(2): P.231-232
 41. Tromovitch TA, Stegman SJ. Microscopic-controlled excision of cutaneous tumors: chemosurgery, fresh tissue technique. *Cancer.* — 1978;41(2): P.653-658.
 42. Chaqas F. S., Silva Bde. S. Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases // *An. Bras.Dermatol.* — 2012, Apr. — Vol.87(2). — P.228-234.
 43. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 томах. Пер. с англ. Под общ. ред. Кубановой А.А. — М.: Издательство Панфилова — 2013. [Fitzpatrick's in clinical dermatology. 2013].
 44. Франциянц Е.М., Позднякова В.В., Ирхина А.Н. Лечение больных местнораспространенным и рецидивным плоскоклеточным раком кожи. Сибирское медицинское обозрение. — 2010 — 3(63) — с. 88-91 [Franciyanc EM, Pozdnyakova VV, Irhina AN. Lechenie bol'nih mestnorasprostranennim i recidivnim ploskokletochnim rakom kozhi. 2010; 3(63): 88-91 (In Russ).]
 45. National Comprehensive Cancer Center. NCCN clinical practice guidelines in oncology; Squamous Cell Skin Cancer (V2.2018 — October 5, 2017). at:www.nccn.org.
 46. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ.* — 2013;347:P.61-53.
 47. Fischbach AJ, Sause WT, Plenk HP. Radiation therapy for skin cancer. *West J Med.* -1980;133:5:P.379-382.
 48. Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Intern J of Rad Oncol Biol Phys.*- 2004;60(2):P.406-411.
 49. Veness M, Richards S. Role of modern radiotherapy in treating skin cancer. *Australas J Dermatol.* — 2003; №44; P.159-166.
 50. Goldman G. The current status of curettage and electrodesiccation. *Dermatol Clin.* -2002;20(3):P. 569-578.
 51. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol.* — 2005;53(2): P.253-260.
 52. Гамаюнов С.В., Калугина Р.Р., Шахова Н.М. и др. Анализ предикторов эффективности фотодинамической терапии рака кожи. Российский биотерапевтический журнал 2012; №11 С.12 [Gamaunov SV, Kalugina RR, Shahova NM et al. Analiz predictorov effektivnosti fotodynamicheskoi terapii raka kozhi. 2012; (11);12 (In Russ).].
 53. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С., Шубина А.М., и др. Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.- 2014 -№3,-с. 9-14. [Kapinus VN, Kaplan MA, Spichenkova IS, Shubina AM. Fotodinamicheskaya terapiya epiteliy'al'nih zlokachestvennih novoobrazovaniy kozhi. Fotodynamicheskaya terapiya i fotodiagnostika. 2014; (3): 9-14. (In Russ)].
 54. Jambusaria-Pahlajani A, Ortman S, Schmults CD, Liang C. Sequential curettage, 5-fluorouracil, and photodynamic therapy for field cancerization of the scalp and face in solid organ transplant recipients. *Dermatol Surg.* — 2016;42(Suppl 1):P66-72.
 55. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. Work Group; Invited Reviewers. *J Am Acad Dermatol.* — 2018 Jan 3.
 56. Dirschka T, Schmitz L, Bartha A. Clinical and histological resolution of invasive squamous cell carcinoma by topical imiquimod 3.75%: a case report. *Eur J Dermatol.* — 2016;26(4): P.408-409.
 57. Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича // Ред. А.Н. Стуков, М.А. Бланк, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Беляев. СПб: Издательство АНМО «Вопросы онкологии» — 2017 — 502 с. [Farmakoterapiya opuholei. Posvyachaetsya pamyati Michaila Lazarevicha Gershanovicha. Ed by Stukov AN, Blank MA, Semiglazova TU, Belyaev AM. 2017; 502 (In Russ)].
 58. Жмакин А.И. Физические основы криобиологии. — СПб.: Наука, 2008.- 260 с. [Gmakin AI. Fizicheskie osnovi kriobiologii. 2008; 260 (In Russ)].
 59. Задорожный Б.А. Криотерапия в дерматологии (Библиотека практического врача) / Б.А.Задорожный. — М.: Здоровье. — 1985. -72 с. [Zadorozhnyi BA. Krioterapiya v dermatologii. 1985; 72 (In Russ)].
 60. Bahner JD, Bordeaux JS. Non-melanoma skin cancers: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol* — 2013 Nov-Dec;31(6):P.792-8.
 61. Пустынский И.Н., Ткачев С.И., Таболиновская Т.Д., Алиева С.Б. Криохирургическое и криолучевое лечение больных раком кожи свода черепа. Опухоли головы и шеи. — 2015. Т.5, с. 24-30 [Pustinskii IN, Tkachev SI, Tabolinovskaya TD, Alieva SB. Kriohirurgicheskoe i krioluchevoe lechenie bol'nih rakom svoda cherepa. 2015; T.5: 24-30 (In Russ)].
 62. Kuflik EG Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg.* -2004 Feb;30(2 Pt 2):P.297-300.
 63. Gon alves JCA Fractional cryosurgery for skin cancer. *Dermatol Surg.* - 2009 Nov;35(11): P.1788-96.
 64. Gon alves JCA Advanced cancer of the extremities treated by cryosurgery. *G Ital Dermatol Venereol.* — 2011 Aug;146(4):249-55.
 65. Turjansky E, Stolar E. Criocirurgia en cancer cutaneo. *Casuistica. Lesiones de Piel y Mucosas. Tecnicasterapeuticas.* Edama: Buenos Aires — 1995.
 66. Пустынский И.Н., Пачес А.И., Ткачев С.И., Кропотов М.А., Алиева С.Б., Ягубов А.С., Бажутова Г.А., Сланина С.В. Криолучевое лечение больных местнораспространенным раком кожи щеки. Сибирский онкологический журнал. 2013 №6 (60). [Pustinskii IN, Paches AI, Tkachev SI, Kropotov MA, Alieva SB, Yagubov AS, Bagutova GA, Slanina SV. Krioluchevoe lechenie bolnih

- mestnorasprostranennim rakom kozhi cheki. 2013; 6(60) (In Russ)].
67. Прохоров Г.Г., Беляев А.М., Прохоров Д.Г. Основы клинической криомедицины. СПб-М., изд-во «Книга по требованию» — 2017- 608 с. [Prohorov GG, Belyaev AM, Prohorov DG. Osnovi klinicheskoi kriomedicini. 2017; 608 (In Russ).]
 68. Lee CN, Pan SC, Lee JY, Wong TW. Successful treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with intralesional cryosurgery: Case report. *Medicine (Baltimore)*. — 2016 Sep;95(39).
 69. Wang Y, Yang Y, Yang Y, Lu Y. Surgery combined with topical photodynamic therapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the lip. *PhotodiagnosisPhotodynTher* — 2016; №14; P. 170-172.
 70. Todorovic-Zivkovic D, Zalaudek I, Longo C, De Pace B, Albertini G, Argenziano G. Successful treatment of two invasive squamous cell carcinomas with topical 5% imiquimod cream in elderly patients. *Eur J Dermatol*. — 2012;22(4): P.579-580.

Поступила в редакцию 12.11.2018 г.

*A.M. Belyaev^{1,2}, G.G. Prokhorov¹, Z.A. Radzhabova¹,
O.I. Baykalova¹*

Contemporary treatment approach of squamous cell skin cancer: review

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the
Ministry of Health of the Russian Federation,

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University,
Saint-Petersburg

Abstract. The incidence of skin cancer is a steady increasing around the world. Tumors of epithelial origin occupy the first place in the structure of all skin malignancy. Epidermoid carcinoma is the most malignant epithelial tumor of the skin and mucous membranes with squamous differentiation. Generally, squamous cell carcinoma is successfully treated by surgical and radiological methods. Often a different kind of plastic defect reconstructions are required after surgical removal. The incidence of epidermoid carcinoma increases with age (average age of patients falls on 65 years) therefore variants of treatment options is limited by comorbidities. However, surgical oncologist do not have enough data and randomized controlled studies on this theme. Minimally invasive methods, especially cryotechnology are increasingly used, but unfortunately their advantage requires additional evidence. We suppose inclusion in the conventional treatment of new technologies may possibly improve the results of treatment.

We reviewed the literature, summarizing data on various methods of treating squamous cell skin cancer. Comprehensive and systematic search was based on MedLine, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Scopus and PubMed among original articles for the period from January 1974 to October 2018.

Key words: cutaneous squamous cell carcinoma, review, treatment, cryodestruction, radiation therapy, photodynamic therapy