

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАЙКАЛОВА

Ольга Игоревна

**ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С
ПРИМЕНЕНИЕМ КРИОГЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

3.1.6 – онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Беляев Алексей Михайлович

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1	13
Обзор литературы.....	13
1.1. Молекулярно-генетические особенности плоскоклеточного рака кожи	13
1.2. Клиника и диагностика	16
1.3. Лечение	21
1.3.1. Хирургическое иссечение	22
1.3.2. Электрокоагуляция и кюретаж	25
1.3.3. Лучевая терапия	26
1.3.4. Лазерная вапоризация.....	26
1.3.5. Фотодинамическая терапия.....	27
1.3.6. Химиотерапия	27
1.3.7. Иммунотерапия	29
1.3.8. Криодеструкция	30
ГЛАВА 2.	46
Материал и методы исследования.....	46
2.1. Материал исследования	46
2.1.1. Клиническая характеристика больных	48
2.1.2. Стадирование и локализация	53
2.2. Методы исследования	58
2.3. Результаты клинического обследования пациентов.....	58

2.4. Методы оценки распространенности опухоли	59
2.4.1. Ультразвуковое исследование.....	59
2.4.2. Магнитно-резонансная томография.....	61
2.5. Методика криодеструкции	63
2.6. Методики контроля криовоздействия	68
2.7. Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения	68
2.8. Статистический анализ результатов	73
ГЛАВА 3.	75
Сравнительный анализ результатов криогенного и хирургического лечения плоскоклеточного рака кожи.....	75
3.1. Клинические особенности течения заболевания у пациентов основной и контрольной групп	75
3.2. Сравнительная характеристика хирургического и криогенного методов лечения у пациентов с опухолью T1.....	86
3.3. Особенности криогенного лечения при местнораспространенном плоскоклеточном раке кожи T3	87
3.4. Ближайшие и непосредственные результаты лечения	93
3.5. Оценка эффективности реабилитации больных с косметическими дефектами	100
3.6. Результаты лечения паллиативной группы больных.....	104
3.7. Общая и безрецидивная выживаемость больных плоскоклеточным раком кожи после лечения	108
Обсуждение результатов и заключение	114
Выводы.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123

Перспективы разработки темы	123
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Злокачественные опухоли кожи занимают лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости во всем мире.

Плоскоклеточный рак кожи (сквамозно-клеточная карцинома, плоскоклеточная эпителиома, эпидермоидный рак, спиноцеллюлярный рак) - злокачественная эпителиальная опухоль кожи с плоскоклеточной дифференцировкой [5]. Клинические проявления заболевания связаны с инфильтрацией и деструкцией подлежащих тканей, частым лимфогенным (в 85% случаев) и гематогенным (в 15% случаев) метастазированием [5, 164].

Опухоли эпителиального происхождения занимают первое место в структуре заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями кожи, на долю ПКРК приходится около 20% [3, 158, 159, 179].

В России злокачественные опухоли кожи в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2018 г. занимали 1 место (12,6%, с меланомой 14,4%), при этом частота рака кожи у мужчин составляла 10,2% и уступала опухолям легкого и предстательной железы. У женщин рак кожи встречался в 14,6%, занимая 2-е место после рака молочной железы [8]. Заболеваемость плоскоклеточным раком кожи составляет у мужчин 26 на 100 тысяч населения, у женщин – 21 на 100 тысяч [5]. За последние годы отмечается рост заболеваемости новообразованиями кожи [5, 13].

В структуре всех ЗНО по Санкт-Петербургу рак кожи (кроме меланомы) занимает второе место и составляет 8,87%. Среди женщин рак кожи (кроме меланомы) уступает только ЗНО молочной железы и встречается с частотой 9,48%. Среди мужчин рак кожи (кроме меланомы) в структуре заболеваемости занимает пятое место – 6,9% и уступает злокачественным опухолям предстательной железы, легкого, ободочной кишки и желудка [13]. Максимум заболеваемости раком кожи приходится на больных в возрасте 70 лет и старше,

поэтому использование традиционных методов радикального лечения ограничено сопутствующей соматической патологией [5].

По данным литературы заболеваемость ПКРК среди белого населения растет по всему миру [137]. Это связано с изменением образа жизни людей, ростом воздействия ультрафиолетового излучения на кожу, а также с увеличением численности пожилого населения [120]. По данным клиники Мейо, было выявлено 263% увеличение заболеваемости ПКРК между 1984 и 2000-2010 гг. [158]. В Канадском исследовании также отмечено увеличение годовой заболеваемости плоскоклеточным раком кожи более чем на 200% с 1960 по 2000 год [71]. В Соединенных Штатах регистрируется 200000-400000 новых случаев плоскоклеточного рака кожи, а смертность превышает 3000 случаев [114]. Заболеваемость ПКРК выше в южной и центральной части Соединенных Штатов, где смертность от ПКРК приблизительно равна таковой от почечного рака, орофарингеальной карциномы и меланомы.

По Европейским данным, заболеваемость ПКРК колеблется от 9 до 96 на 100 тысяч для мужчин и от 5 до 68 на 100 тысяч для женщин (по исследованиям за 2002-2007 годы) [39, 49, 117]. В Великобритании ПКРК болеют чаще мужчины – 62,7% (средний возраст- 80 лет), а заболеваемость выросла на 5% между 2013 и 2015 годами [209, 210]. В Австралии заболеваемость ПКРК составляет 499 на 100 000 для мужчин и 291 на 100 000 для женщин (2002г) [191]. В 2011 году уровень смертности от ПКРК в Австралии составлял 2 на 100 000 человек [60].

Существующие методы лечения больных с ПКРК нередко сопровождаются локальными рецидивами. При этом 10-летняя выживаемость при пораженных региональных ЛУ не превышает 20%, а при наличии отдаленных метастазов составляет менее 10 % [102].

Проблема остается актуальной, служит предметом исследований и многочисленных публикаций. Совершенствование методов диагностики и

лечения позволяет возвращаться к оценке существующих подходов лечебной тактики в сложных клинических ситуациях.

Степень разработанности темы исследования

Для плоскоклеточного рака кожи низкого риска существуют общепринятые методы лечения. В то же время результаты лечения местнораспространенных и рецидивных форм ПКРК показывают нерешенность проблемы: все существующие методы лечения не исключают возможность развития рецидивов заболевания. Особенную сложность представляют те категории пациентов, подверженные ПКРК, для которых объем хирургической помощи ограничен тяжелой сопутствующей патологией.

Криогенный метод часто упоминается в случаях базальноклеточного рака в области лица, но для лечения начальной стадии плоскоклеточного рака используется редко [21], и совсем не применяется при местнораспространенных формах. В литературе также не представлены данные об особенностях применения метода в зависимости от гистологического подтипа, локализации и распространенности опухоли, мало данных о возможности использования современных криогенных технологий в паллиативном лечении больных ПКРК. Современные критерии оценки качества жизни не учитывают особенностей криогенного воздействия и последствий его применения для коморбидных пациентов и больных, предъявляющих особые требования к косметическим результатам лечения.

При комплексном подходе к современному состоянию вопроса очевидны предпосылки для дальнейшего изучения возможностей улучшения результатов лечения больных ПКРК сочетанием современных методов криовоздействия с прецизионной визуализацией и мониторингом процедуры криодеструкции.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с плоскоклеточным раком кожи при помощи современных криогенных технологий и методов визуализации.

Задачи исследования

1. Сравнить результаты криогенного и хирургического методов лечения у больных плоскоклеточным раком кожи с первичной опухолью T1.
2. Определить возможности многоэтапной и пункционной криодеструкции при местнораспространенном раке кожи T3.
3. Оценить применимость локального криогенного воздействия в паллиативном лечении.
4. Разработать способ объективной оценки восстановления больных с косметическими дефектами.

Научная новизна в диссертационной работе

Радикальность криогенного вмешательства обеспечивается трехмерным определением границ опухоли, стереотаксическим планированием и непрерывным мониторингом процедуры с использованием комплекса современных диагностических методов.

Показана эффективность и безопасность многоэтапной криодеструкции и малоинвазивного пункционного криогенного лечения в случаях местнораспространенного плоскоклеточного рака кожи при лечении больных, имеющих высокий риск оперативного вмешательства.

Показана применимость локального криогенного воздействия для санации зоны опухолевого поражения в паллиативном лечении неоперабельных пациентов с ПКРК.

Разработан и применен на практике новый способ количественной оценки последствий криогенного лечения, который позволяет объективизировать эффективность реабилитации пациентов (патент №2722139).

Теоретическая и практическая значимость работы

Представлена возможность криогенного лечения больных плоскоклеточным раком кожи с первой стадией заболевания с минимальными косметическими потерями и результатами, равными хирургическим вмешательствам.

Показаны возможности ультразвукового и магнитно-резонансного исследований для оценки распространенности плоскоклеточного рака кожи и составлении трехмерного плана локального лечения.

Разработана технология многоэтапной и малоинвазивной криодеструкции при местнораспространенном поражении кожи для лечения и улучшения общего состояния больных с тяжелой сопутствующей патологией.

Доказана эффективность и безопасность применения криогенного метода в паллиативном лечении больных с запущенными формами плоскоклеточного рака кожи.

Методология и методы исследования

С использованием методов статистического анализа в рамках дизайна исследования «случай-контроль» проведено сравнительное изучение клинических наблюдений у 32 копи-пар больных и 16 некурабельных пациентов хосписа. В исследовании использовали архивные данные, результаты клинического обследования пациентов с использованием специальных методов оценки распространенности опухоли и контроля эффективности криовоздействия, были изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения, применены методы статистической обработки результатов.

Полученные результаты исследования обобщены, подвергнуты анализу и сопоставлены с результатами, описанными в мировой литературе.

Положения, выносимые на защиту

Применение современных методов ультразвуковой и магниторезонансной диагностики позволяет с высокой точностью определить границы опухолевого поражения кожи, осуществить точное трехмерное планирование и проведение процедуры криодеструкции.

Современные криогенные технологии при лечении больных плоскоклеточным раком кожи первой стадии снижают косметические потери и могут обеспечить хорошие отдаленные результаты, равные таковым при использовании традиционных оперативных вмешательств.

Особенностями криодеструкции в сравнении с хирургическими операциями являются: относительно легкое послеоперационное течение с менее выраженным болевым синдромом, хорошие эстетические и функциональные результаты, возможность амбулаторного режима лечения.

При лечении пациентов с местнораспространенными поражениями кожи и тяжелыми сопутствующими заболеваниями возможно достижение длительной ремиссии за счет последовательного неоднократного выполнения криодеструкции с использованием малоинвазивных пункционных технологий.

Паллиативное лечение ослабленных больных с обширными поражениями кожи с применением многоэтапного локального криовоздействия позволяет уменьшить объем опухолевой ткани, улучшить общее состояние и продолжительность жизни пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Адекватные методы статистической обработки репрезентативных выборок материала доказывают достоверность данного диссертационного исследования.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на научной конференции отделения общей онкологии и урологии, на IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи», на V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи», на XIII Санкт-Петербургских дерматологических чтениях, на международном онкологическом форуме «Золото Белых ночей».

По теме диссертации опубликовано 6 научных печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, отобран и проанализирован ретроспективный материал по результатам криогенного и хирургического лечения пациентов, страдающих плоскоклеточным раком кожи, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России. Автор лично участвовал в лечении, сборе клинических и инструментальных данных у пациентов, вошедших в проспективную часть исследования. Самостоятельно проведена статистическая обработка и анализ полученных данных с формированием выводов и практических рекомендаций, подготовлены и направлены в печать результаты исследования.

Внедрение результатов

Результаты исследования использованы при создании методического пособия ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России по выполнению криодеструкции опухолей кожи в амбулаторных условиях.

Практические рекомендации применяются в повседневной работе хирургического отделения опухолей костей, мягких тканей и кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность второго хирургического отделения СПб ГБУЗ Больницы Св. Георгия для лечения больных плоскоклеточным раком кожи, поступающих по скорой медицинской помощи с явлениями распада и кровотечений из опухоли.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Возможности лечения плоскоклеточного рака кожи с применением криогенных технологий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, конкретно пункту 4.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах и состоит из 3 глав, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 233 источника, из них 29 отечественных и 204 зарубежных изданий. Диссертация содержит 20 таблиц и иллюстрирована 35 рисунками.

ГЛАВА 1

Обзор литературы

Нозологическая форма – плоскоклеточный рак - включает клинические варианты опухолевого поражения, которые имеют существенные отличия. Течение заболевания зависит от локализации и гистологической принадлежности первичного очага. Крайними формами разнообразия являются: плоскоклеточный рак легкого, пищевода, слизистых полости рта, кожи области головы и шеи, туловища, промежности. Основное внимание в данной работе уделено наиболее простым формам эпидермальной карциномы с локализацией на коже.

1.1. Молекулярно-генетические особенности плоскоклеточного рака кожи

ПКРК относится к опухолям с высокой частотой мутаций [105, 63]. При ПКРК чаще, чем при других опухолях наблюдаются поломки в структуре гена *TP53*, который является одним из ключевых генов-супрессоров опухолевого роста [53]. Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли *TP53* и экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Активация заключается в приобретении способности связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, которые содержат в регуляторной области нуклеотидную последовательность, которая называется p53-response element. Повышенные уровни экспрессии мутантного p53 являются предиктором более агрессивного течения заболевания, а уровень экспрессии p53 имеет сильную связь с гистологической дифференцировкой и прогрессированием опухолевого процесса [173].

Прямой мишенью для белка p53 является ген *NOTCH*, который кодирует белок, относящийся к семейству NOTCH. Члены этого семейства представляют собой трансмембранные белки и играют роль в дифференцировке эпидермальных кератиноцитов. *NOTCH1* экспрессируется во всей толще эпидермиса, тогда как *NOTCH2* локализуется преимущественно в базальном слое. Мутации *NOTCH1* и *NOTCH2* выявлены в более чем 75% случаев ПКРК. Мутация *NOTCH1* считается ранним событием в плоскоклеточном канцерогенезе кожи [190].

Известно о повреждении и мутации в гене регуляции клеточного цикла *CDKN2A*. Гены-супрессоры опухолей *p16INK4a* и *p14ARF* являются альтернативными рамками считывания *CDKN2A*, где локус *9p21* часто удаляется при ПКРК. Удаление *p16INK4a* коррелирует с переходом от актинического кератоза к ПКРК [170, 213].

Мутации генов *RAS*, кодирующих белки, участвующие в сигнальном пути и мутации *NOTCH* гомолога 1, гена-супрессора опухолевого роста, выступают как посредники в канцерогенезе ПКРК [164]. При ПКРК также наблюдается множество других мутаций. Кроме того, мутации в гене *TP53*, а также *RAS* были обнаружены в поврежденной солнцем коже (актинический кератоз) [58, 163, 164]. Это говорит о том, что повреждения в *TP53*, *CDKN2A*, а также *RAS* могут быть предшественниками малигнизации, вследствие повреждения ультрафиолетовым светом.

Активно исследуется роль экспрессии микро-РНК (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 прогрессированием ПКРК. Восстановление уровня miR-34a значительно подавляет пролиферацию, миграцию и инвазию клеток ПКРК. *HMGB1* впоследствии был идентифицирован как целевой ген miR-34a, и его экспрессия была повышена в тканях ПКРК [74, 225].

Одной из причин онкогенных мутаций является воздействие внешних факторов. Безусловно, одним из самых важных внешних факторов, приводящих к развитию ПКРК, является ультрафиолетовое облучение, особенно в загар в солярии [155]. Ультрафиолетовым облучением индуцированы мутации в следующих генах при ПКРК: *TP53*, *CDKN2A*, *NOTCH1* и *NOTCH2*, *KMT2C*, *KMT2D*, *TET2* и мутации в TGFbeta рецепторах, приводящие к их инактивации [57, 63, 105].

Также отмечено, что плоскоклеточный рак кожи нередко ассоциирован с ВПЧ-инвазией в кератиноциты [60, 66]. У реципиентов органов с ПКРК обнаруживают типы HPV 8, 9 и 15, что указывает на потенциальную роль ВПЧ в развитие ПКРК среди этой группы [70]. Однако ВПЧ не участвует в процессе транскрипции в ПКРК; если ВПЧ и играет роль в патогенезе, он, вероятно, принимает участие только в индукции ПКРК [36].

Имеются данные о том, что курение является предрасполагающим фактором возникновения плоскоклеточного рака кожи [76, 178].

Кроме того, любое воздействие ионизирующего излучения сопровождается агрессивным течением ПКРК, с высокими показателями рецидива и метастазирования - от 10% до 30% [79]. Воздействие на кожу канцерогенных веществ, вызывающих воспаление, гиперплазию и атрофию клеток, также могут стать фоном для появления очаговых пролифератов, переходящих в злокачественную опухоль [202, 227].

Известно, что у пациентов с иммуносупрессией (реципиентов органов и костного мозга, ВИЧ-инфицированных) ПКРК встречается чаще и протекает более агрессивно [40, 86, 167, 168, 223].

Наличие редких семейных синдромов, связанных с фоточувствительностью или дефектом репарации ДНК, может быть предрасполагающим фактором человека к множественному ПКРК в молодом возрасте [107].

Парадоксально, что таргетные препараты для других злокачественных 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 [100, 154, 106]. Лечение ингибиторами BRAF метастатической меланомы часто вызывает появление новообразований кожи в виде кератоакантом и ПКРК, это связано с активацией MAPK сигнального пути [100, 232]. Стоит отметить, что монотерапия ингибиторами BRAF (Вемурафениб, Дабрафениб, Энкорафениб) имеет больший риск возникновения ПКРК по сравнению с комбинацией BRAF/МЕК ингибиторов [176].

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов канцерогенеза поможет найти таргетную терапию для ПКРК, несмотря на значительное число уже известных мутаций. На данный момент нет терапии специфичной конкретно для ПКРК. Хорошо себя зарекомендовали и уже активно применяются в лечении ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) для ПКРК. Сейчас изучаются возможности терапии PD-1 ингибиторами.

1.2. Клиника и диагностика

Для опытного онколога верификация диагноза плоскоклеточного рака, как правило, не представляет особенных трудностей даже при осмотре пациента. Однако в связи с многообразием доброкачественных, предраковых и других злокачественных новообразований диагностика может представлять непростую задачу.

Локализация предопределяет клинические проявления и частоту рецидивов. Относительно благоприятной локализацией считается поражение на открытых участках кожного покрова, за исключением губ и ушных раковин. Далее в порядке увеличения риска развития рецидивов и метастазирования: на

губах, на ушных раковинах, закрытых участках кожи (промежность, крестец, стопы), на месте радиационного или термического поражения, хронических язв или хронического воспаления [30, 199].

Размеры поражения и глубина инвазии требуют специальной оценки. В частности, увеличение диаметра опухоли более 2 см удваивает риск рецидива, утраивает риск метастазирования [182], увеличивает вероятность смерти, опосредованной заболеванием, в 19 раз [198].

Толщина опухоли по Бреслоу больше 2 мм в 10 раз увеличивает риск локального рецидива и распространение опухоли на подкожно-жировую клетчатку и имеет в 11 раз более высокий риск развития метастазов по сравнению с поверхностными опухолями [47, 198]. Поражение подкожно-жировой клетчатки сопровождается высоким уровнем локального рецидива (до 28%) и поражением регионарных лимфоузлов в 27% случаях [115].

При всех формах ПКРК, помимо тщательного сбора анамнеза и физикального осмотра всего кожного покрова и слизистой оболочки полости рта, необходимо также проводить оценку лимфатических узлов.

Дерматоскопия (эпильюминесцентная микроскопия, кожная поверхностная микроскопия) – неинвазивный диагностический метод визуальной оценки поражений кожи, позволяющий изучить глубокие слои дермы [181]. По данным разных авторов совпадение дерматоскопического результата с морфологическим диагнозом составляет около 90%. Дерматоскопия повышает точность неинвазивной диагностики и уменьшает потребность в выполнении биопсии, но может быть рекомендована к применению только обученным этому методу специалистам [216].

Цитологическое исследование мазков отпечатков и соскоба может давать как ложноположительные результаты, так и ложноотрицательные результаты в случае ПКРК [80].

Морфологическая диагностика новообразований кожи в настоящее время является «золотым стандартом» верификации новообразований кожи. Общая

гистологическая картина плоскоклеточного рака кожи характеризуется наличием глубоко проникающих в слои дермы пролиферирующих раковых клеток с эозинофильной протоплазмой, по типу клеток шиповатого слоя. Характерно отсутствие межклеточных связей, наличие гиперплазии и гиперхроматоза ядер, их полиморфизм, увеличенное число митозов, выраженное ороговение отдельных клеток с образованием роговых «жемчужин» [179]. Реакция стромы зависит от стадии процесса и выражается в виде скопления лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, полинуклеаров; в далеко зашедших случаях реакция стромы незначительна и почти полностью вытесняется опухолевыми клетками.

Первоначально Broders в 1920 г. выделил четыре гистологические степени злокачественности плоскоклеточного рака в зависимости от соотношения в опухоли зрелых (дифференцированных) и незрелых клеток, а также от степени их атипии и глубины инвазии [4,6]. На современном этапе различают две гистологические группы: 1) высокодифференцированную или умереннодифференцированную и 2) недифференцированную [163]. Низкая дифференцировка опухоли коррелирует с высокой частотой рецидивирования, метастазирования и влияет на безрецидивную и общую выживаемость [51, 97, 199].

В классификации ВОЗ (2018) указаны пять наиболее часто встречающихся гистологических типов плоскоклеточного рака: кератоакантома, веретенноклеточный, акантолитический, веррукозный, светлоклеточный и аденосквамозный, а также редкие варианты и ПКРК *in situ* (болезнь Боуэна).

Иммуногистохимические методы исследования являются наиболее информативными для диагностики низкодифференцированного ПКРК [217].

Дополнительные методы исследования включают проведение диагностической тонкоигольной аспирации и дополнительных визуальных методов исследования (рентгенография, компьютерная томография,

ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансное исследование) для обнаружения регионарных и отдаленных метастазов [12, 163, 165, 166, 185].

Формулировка диагноза учитывает один из вариантов классификации ПКРК. Общепризнанной международными правилами универсальной системы стадирования, включающей стратификацию риска, пока нет. До 2010 года ПКРК классифицировали AJCC с другими кожными злокачественными новообразованиями [94]. В седьмом издании руководства, которое было опубликовано в 2010, ПКРК рассматривался в главе «Плоскоклеточный рак кожи и другие кожные карциномы» [77]. В восьмом издании, ПКРК включен в главу «Плоскоклеточный рак кожи головы и шеи» [37]. Несмотря на то, что в главе основное внимание уделяется ПКРК, система применяется ко всем гистологическим типам карциномы, за исключением клеточной карциномы Меркеля. Стадирование рака кожи отличается в зависимости от анатомической области, таким образом, для рака кожи головы и шеи применяется AJCC 8 пересмотра [37], для рака кожи туловища и конечностей - TNM 8 пересмотра. [201].

В 2013 году Brunner et al. отметили гетерогенность группы, объединенной в IV стадию, а в 2014 году они же отметили, что данная классификация демонстрирует меньшую прогностическую значимость для ПКРК, чем для плоскоклеточного рака слизистой [54, 55]. AJCC8 более точная система, чем AJCC7 по результатам исследования Karja P.S et al., но требует дальнейших уточнений в связи с тем, что T4 соответствует очень небольшая группа опухолей, а в категорию T2 входят опухоли с плохим прогнозом [116]. В AJCC8 включена классификация лимфатических узлов, которая ранее применялась для плоскоклеточного рака слизистых головы и шеи, но по имеющимся данным имеет небольшую прогностическую значимость для ПКРК [136, 152, 189].

В 2013 году Jambusaria-Pahlajani et al. предложили альтернативную опухолевую классификацию для ПКРК на основе ретроспективного когортного

исследования [109]. На основании этого исследования Brigham and Women's Hospital (BWH) классифицировало опухоли по наличию факторов риска (таблица 1.1). Хотя система BWH не учитывает поражение лимфатических узлов и отдаленные метастазы, что учтено в классификации AJCC, зато обеспечивает прогнозирование для пациентов с локальными формами ПКРК. Текущие NCCN клинические рекомендации для ПКРК предоставляют стратификацию риска единую с базальноклеточным раком кожи [163] (таблица 1.2).

Таблица 1.1 -Классификация BWH

Категория	Условия
T0	In situ
T1	0 факторов риска
T2a	1 фактор риска
T2b	2-3 фактора риска
T3	4 фактора риска, либо костная инвазия

Факторы риска: диаметр > 2 см, низкодифференцированная опухоль, периневральная инвазия, инвазия глубже подкожно-жировой клетчатки (за исключением костной инвазии).

Таблица 1.2 – факторы риска рецидива и метастазирования NCCN

Параметры	Низкий риск	Высокий риск
Клинические		
Локализация\размеры	L<20 мм M<10 мм	L>20 мм M>10 мм Н
Границы	Четкие, ровные	Неопределенные
Рецидив	Первичный	Рецидив
Иммуносупрессия	нет	Да
На фоне ЛТ или хронического воспалительного процесса	Нет	Да
Быстрый рост	Нет	Да
Неврологическая симптоматика	Нет	Да
Морфологические		
Уровень	Высокодифференци	Низкодифференцированные

дифференцировки	рованные, умереннодифференцированные	
Гистологический подтип высокого риска (акантолитический, аденоквамозный, десмопластический, метапластический)	Нет	Да
Толщина, уровень инвазии	≤6 мм без инвазии в подкожно-жировую клетчатку	>6 мм или инвазия в подкожно-жировую клетчатку
Сосудистая, лимфатическая или периневральная инвазия	Нет	Да
L - туловище и конечности (исключая кисти, стопы, ногтевые фаланги и лодыжки); M - щеки, лоб, кожа головы, шеи и передняя поверхность голени; N - центральная часть лица, веки, брови, периорбитальная область, нос, губы, подбородок, нижняя челюсть, кожа уха, виска, гениталии, стопы и кисти.		

Roscher I. et al. провели сравнение разных систем стадирования ПКРК (AJCC7, AJCC8, BWH, Breuninger) и пришли к выводу, что BWH и Breuninger лучше определяют пациентов с высоким риском рецидива [50, 180]. Но все существующие системы стадирования не до конца удовлетворяют клинические запросы [31]. При сравнении AJCC8\UICC 8 с BWH несколько групп авторов пришли к заключению, что BWH лучше стратифицирует риск [104, 184].

1.3. Лечение

В настоящее время особое внимание уделено изучению молекулярно-генетической структуры опухоли и поиску эффективных таргетных препаратов. Тем не менее, остаются нерешенными вопросы, связанные с выбором лечебной тактики для пациентов старческого возраста и больных, отягощенных сопутствующими заболеваниями.

Существующие методы лечения плоскоклеточного рака кожи включают различные способы хирургических операций, лучевые и физические методы подавления опухолевого роста, химиотерапию и иммунотерапию.

1.3.1. Хирургическое иссечение

Общепризнано, что большинство случаев ПКРК успешно лечится хирургическим иссечением. Хирургическое удаление основано на иссечении опухоли в пределах здоровых тканей с последующей пластикой или без нее. К недостаткам данного метода относится потеря функциональности при калечащих операциях на конечностях, необходимость выполнения сложных реконструктивных вмешательств в послеоперационном периоде, которые не всегда приводят к удовлетворительным эстетическим результатам [12, 127]. Также визуально определяемые края опухоли зачастую не соответствуют фактическому распространению ПКРК. При стадии T1N0M0 рецидивирование после хирургического удаления не характерно, а при T2-T3N0M0 частота рецидивов может достигать 13,8 %. Показатели 5-летней выживаемости варьируют в зависимости от стадии: при T1N0M0 – 86,1%, T2N0M0 – 81,9%, при T3N0M0 – 48,1%, при T4N0M0 – 23,1 % [4]. Результат хирургического удаления зависит от размера и расположения ПКРК. Например, хирургическое иссечение ПКРК губы сопровождается частотой местного рецидива в 3,0% в течение 10 лет [52]. Адекватный хирургический отступ может быть не достигнут в связи с косметическими соображениями и возможным нарушением функциональности при крупных размерах поражения. Все это объясняет попытки использовать менее травматичные и, возможно, более эффективные способы лечения.

Широкий обзор имеющихся исследований, касающихся ПКРК, проведенный Lansbury et al. определил 12 исследований, посвященных стандарту удаления ПКРК. В основном это ретроспективные данные с разным временем послеоперационного наблюдения [127]. Авторы сообщают о средней

частоте локального рецидива в 5,4% случаев при отступе 2-10 мм и о нерадикальном иссечении в 8,8 % случаев. В 1992 г. Brodland и Zitelli сообщили, что 4 мм отступ достаточен в 95% случаев иссечений по Мосу [52]. В этом же исследовании для опухолей высокого риска (низкодифференцированных по результатам патоморфологического исследования или превышающих в диаметре 2 см) отступ 6 мм обеспечивал в 95% отрицательный край резекции.

По рекомендациям NCCN отступ 4-6 мм показан при стандартном хирургическом иссечении опухолей с низким риском рецидивирования.

При образованиях высокого риска в важных косметических зонах необходимо применение метода микрографической хирургии, разработанного в 1936 г., Фредериком Мосом (Mohs) [61]. В дальнейшем этот метод был модифицирован по технике Tromovitch and Stegman, где были устранены недостатки [204, 205]. Метод включает в себя контролируемое серийное микроскопическое исследование ткани. При операции по Мосу 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% [61]. Но по представленным данным нет, ни одного рандомизированного или проспективного когортного исследования, сравнивающего метод Моса с другими методами лечения ПКРК. По данным Rowe et al. частота локального рецидива в течение 5 лет при использовании названного метода составляет 3,1 % [183]. В то время как после стандартного хирургического иссечения и лучевой терапии 8,1 % и 10,0% соответственно. При лечении опухолей высокого риска по методу Моса также получены более низкие показатели рецидивирования: 25,2% против 41,7% при размере очага более 2 см; 32,6% против 53,6% при низкодифференцированном ПКРК и 0% против 47% при перинеуральной инвазии [127, 130]. Но применение данного

метода ограничено из-за больших затрат времени и средств, а также из-за необходимости в специально обученном медицинском персонале и в специалисте для проведения морфологического исследования.

1.3.1.1. Лимфаденэктомия

При отсутствии признаков лимфогенного метастазирования хирургическая операция ограничивается иссечением первичного очага, но при подозрении на поражение регионарного лимфоколлектора рекомендовано выполнение биопсии подозрительного узла. При морфологическом подтверждении диагноза, всем пациентам, с резектабельными метастазами рака кожи в регионарных лимфоузлах рекомендована лимфаденэктомия. При множественном поражении лимфоузлов или прорастании капсулы лимфатического узла рекомендуется провести лучевую терапию на регионарный лимфатический коллектор и рассмотреть возможность химиотерапии. Показано, что лучевая терапия в монорежиме при лечении пораженных регионарных лимфоузлов имеет худший прогноз по сравнению с хирургическим лечением в комбинации с адъювантной лучевой терапией [163].

Биопсия сторожевого лимфатического узла проводилась пациентам группы высокого риска для определения показаний для лимфаденэктомии либо адъювантной лучевой терапии [163]. По литературным данным ретроспективных и проспективных исследований, частота выявления скрытых метастазов при БСЛУ у пациентов группы высокого риска составляет 7-21% [34, 82, 121, 144, 197].

По данным ряда исследований [75, 92, 125, 197], пациенты с выявленными положительными узлами при БСЛУ имеют худший прогноз по сравнению с отрицательными, несмотря на проведение последующей лимфаденэктомии. Частота рецидивов и метастазов в этой группе колеблется от 33% до 45%, а 3-летняя скорректированная выживаемость значительно ниже по сравнению с пациентами с негативными сторожевыми лимфатическими узлами

[92, 197]. Также имеются данные о том, что определенный статус сторожевого лимфатического узла при БСЛУ не оказывает влияния на общую и безрецидивную выживаемость [132]. На данный момент БСЛУ пациентам с ПКРК не показана, за исключением применения в рамках клинических исследований [193]. Таким образом, не все случаи местнораспространенного и рецидивного плоскоклеточного рака кожи поддаются радикальному лечению [127].

1.3.2. Электрокоагуляция и кюретаж

Электрокоагуляция и кюретаж (С&Е) используется в повседневной практике для лечения ПКРК низкого риска и в сложных анатомических зонах. В вышеупомянутом систематическом обзоре Lansbury et al., было найдено 8 ретроспективных исследований, которые касались С&Е [127]. Объединенный анализ 1131 наблюдений выявил частоту рецидива в 1,7% (доверительный интервал 95%, 0,5-3,4). Частота рецидивов возрастает при поражениях более 2 см в диаметре или расположенных в области уха. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что С&Е является эффективным методом лечения для ПКРК низкого риска, хотя результаты зависят от опыта оператора [88].

К недостаткам данного метода относится невозможность гистологического контроля краев удаленной опухоли, в связи с чем требуется тщательное последующее наблюдение за больными. Данный метод неприменим для очагов, расположенных на участках кожи, покрытых волосами, в связи с повышением риска неполного удаления опухоли, распространяющейся на фолликулярные структуры [163, 219]. Также метод связан с длительным временем заживления и не обеспечивает достаточный косметический результат (высокий риск формирования гипертрофических рубцов, зон гипопигментации) по сравнению со стандартным хирургическим иссечением [4, 12].

1.3.3. Лучевая терапия

ПКРК относится к опухолям с относительно высокой чувствительностью к лучевому лечению [163]. Лучевая терапия применяется как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения. При небольших первичных очагах ПКРК применяется близкофокусное рентгеновское облучение, а при распространенном процессе – дистанционная гамма-терапия. При первичной опухоли T3 и T4 лучевую терапию используют в качестве пред и послеоперационного лечения, но у 1\4 больных развивается рецидив, резистентный к повторным курсам ЛТ [81]. Метод эффективен при глубокой инвазии опухоли, а также в дополнение к хирургическому методу больным с высоким риском метастазирования. Рекомендованные дозы: 45-50 Гр с фракциями по 2,5-3 Гр для опухолей меньше 2 см и 60-66 Гр с фракциями по 2 Гр или 50-60 Гр с фракциями 2,5 Гр для опухолей больше 2 см. Зона облучения должна охватывать всю видимую опухоль с захватом неповрежденных тканей, но быть щадящей для окружающих здоровых структур [83, 151]. К недостаткам лучевой терапии относится возможное развитие лучевых периоститов, дерматитов, перихондритов костей, конъюнктивита, катаракты, неудовлетворительных в косметическом отношении рубцовых деформаций [124, 211].

1.3.4. Лазерная вапоризация

Механизм лазеротерапии заключается в создании локального коагуляционного некроза тканей. Известно, что при использовании лазеров в инфракрасной полосе излучения достигается противоопухолевый эффект за счет гипертермии и генерации токсичного синглетного кислорода. Основными минусами методики является невозможность гистологической оценки краев [5, 150] и мониторинга процедуры. В заключении одного из ретроспективных исследований [127], данная методика не рекомендована к клиническому применению в связи с недоказанной эффективностью.

1.3.5. Фотодинамическая терапия

Один из способов сочетанной терапии - двухкомпонентная терапия, состоящая из введения фотосенсибилизатора локально (5-аминолевулиновой кислоты (ALA), метиламинолевулината (MAL)), либо системно с дальнейшим облучением фотосенсибилизированной ткани лазером с определенной длиной волны. В результате происходит переход триплетного кислорода в цитотоксичный синглетный кислород, что приводит к селективному разрушению клеточных мембран опухолевых клеток, без повреждения окружающих здоровых клеток [9]. Однако всякий фотосенсибилизатор обладает собственной токсичностью. Поскольку клеточные мембраны созданы природой по единому принципу, можно ожидать, что воздействие красителей, используемых в качестве фотосенсибилизаторов, вызывает аналогичные неблагоприятные явления во всех клетках организма. Также к недостаткам относится длительный период фотосенсибилизации всего организма, что требует строгого соблюдения светового режима.

По имеющимся данным ФДТ в монорежиме обладает недостаточной эффективностью по сравнению с другими методиками в лечении ПКРК [127]. Большинство литературных данных касаются применения ФДТ для лечения ПКРК *in situ*, где частота первичных полных ответов колеблется от 52% до 98% [64, 119, 138, 205].

Отдельные клинические случаи показывают, что ФДТ можно применять в адьювантном режиме в комбинации с другими методами лечения такими как кюретаж [110] и хирургия [214] при инвазивном ПКРК и у пациентов с высоким риском - реципиентов органов, но определить конкретный вклад ФДТ в результаты такого лечения затруднительно.

1.3.6. Химиотерапия

При местной химиотерапии ПКРК используются 5% фторурациловая, 5—10% фторафуровая, 30—50% проспидиновая мази, имиквимод, 30%

глицифоновая или 0,5—10% омаиновая (колхаминовая) мазь. Опубликованные исследования, посвященные использованию местной терапии для ПКРК, ограничиваются сообщениями о клинических случаях для имиквимода и о небольших сериях для 5-FU [73, 126, 140 199]. Использование 5-FU может сопровождаться такими нежелательными явлениями, как: эритема, эрозии, корки, которые сохраняются длительное время. После местного применения крема имиквимод наблюдается воспалительная реакция в месте его применения. Кроме того, использование имиквимода на большой площади поражения может приводить к системными проявлениям, включающим усталость, гриппоподобные симптомы, миалгию и головную боль. В итоге местное лечение с применением имиквимода, 5-фторурацила и ФДТ не включено в рекомендации по лечению инвазивного ПКРК, их применение возможно только для ПКРК *in situ* [95,]. Однако известны единичные случаи успешного местного применения имиквимода и 5-фторурацила для повышения иммунного статуса пациентов [127].

Системная терапия ПКРК включает три основных комбинации: производные платины + фторурацил; производные платины + таксаны (паклитаксел или доцетаксел); производные платины + таксаны + фторурацил ± кальция фолинат. Наиболее эффективной считается комбинация паклитаксел + карбоплатин. Комбинации полихимиотерапии могут иметь более двадцати вариантов [25].

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) высоко экспрессируется в очагах ПКРК [194]. Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста имеют низкую частоту ответа (25–45%) по сравнению с химиотерапией у которой частота ответа составляет 58–86%. Побочные эффекты ингибиторов EGFR менее выражены, чем токсичность химиотерапии на основе платины. Поскольку ПКРК поражает главным образом пожилых пациентов, при выборе системной терапии необходимо учитывать сопутствующие заболевания. Необходимо отметить, что комбинация Цетуксимаба с лучевой терапией имеет

более высокую частоту ответа (до 80%), чем монотерапия ингибиторами EGFR. [194.]. Ингибиторы EGFR могут быть более подходящими для поддержания качества жизни, чем химиотерапия на основе платины [87].

1.3.7. Иммуноterapia

Известно, что опухоли с высокой мутационной нагрузкой хорошо реагируют на ингибиторы контрольных точек, благодаря более высокой экспрессии неоантигенов [194]. Kamiya et al. исследовали экспрессию PD-L1 в опухолевых и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках и в 46 случаях ПКРК выявили высокую интенсивность экспрессии PD-L1 как независимого фактора риска для метастазирования в лимфатические узлы [113]. К таким же результатам пришли Amoils et al. при ретроспективном анализе гистологического материала 83 пациентов с ПКРК [38] и García-Pedrero et al. при иммуногистохимическом исследовании образцов 100 пациентов [85]. Другими авторами PD-L1 экспрессия была выявлена в 26 % первичных опухолей и в 50% метастатических опухолей [84, 187]. Varki et al. Изучили экспрессию PD-L1 в группах иммуносупрессивных и иммунокомпетентных пациентов с ПКРК, и выявили высокую экспрессию PD-L1 при локализации опухоли в области головы и шеи (56%). Однако анализ всех локализаций не выявил различий в экспрессии PD-L1 между группами с иммуносупрессией и без нее [207].

Высокая экспрессия PD-L1 у пациентов с ПКРК головы и шеи подразумевает, что ингибиторы PD-1 являются возможным вариантом лечения в этой популяции. Migden et al. [148] сообщили о результатах двух исследований применения цемиплимаба, человеческого моноклонального антитела, направленного против PD-1, в лечении местнораспространенного (n = 26) или метастатического (n = 59) ПКРК. В группе местнораспространенного процесса получено 13 частичных ответов. Из 59 пациентов с метастатической болезнью у 28 был получен ответ на терапию, из которых 23 (82%) продолжают

отвечать в течение 16 месяцев. Подобный ответ был отмечен у 45 пациентов с отдаленными метастазами (49%), и у 14 пациентов с регионарными метастазами (43%). Но в это исследование не были включены иммуносупрессированные пациенты.

На основании результатов 2 фазы мультицентрового исследования препарата Цемиплимаб Migden et al [149] опубликовал данные об его противоопухолевой эффективности и безопасности в лечении местнораспространенного ПКРК. Исследование этого препарата для лечения ПКРК продолжается [65].

1.3.8. Криодеструкция

Криодеструкция, как способ разрушения опухолевой ткани, известен с 1907 года. К преимуществам метода относится его простота, быстрота исполнения и стоимость. Злокачественные клетки обладают высоким содержанием воды, высоким метаболизмом и кровоснабжением и, следовательно, очень чувствительны к криогенному воздействию [41].

1.3.8.1. Механизм криоповреждения

Криогенный эффект достигается путем разрушения клеточных элементов, вследствие образования кристаллов льда внутри клеток в сочетании со сложными осмотическими эффектами, изменением конформационных свойств белковых соединений, острой ишемией. Однако при этом сохраняется структурный состав ткани, коллагеновые волокна и способность прилежащих тканей к регенерации, что имеет особое значение в заживлении [6, 7]. Превращение свободной воды в кристаллы приводит к резкому повышению концентрации электролитов, что проявляется «осмотическим шоком». Во время оттаивания тканей разрушение клеток прогрессирует, вследствие рекристаллизации льда [6]. Эффективность криодеструкции зависит от полноты охвата опухоли и температурно-временных параметров воздействия.

Исследования показали, что критической температурой для полного повреждения опухолевых клеток является уровень минус 40⁰С [93].

Под влиянием сверхнизких температур возникают микроциркулярные нарушения в виде сосудистого стаза. После криодеструкции в тканях возникает первичное поражение стенок сосудов микроциркуляторного русла, изменения реологических свойств крови, некроз тканей в области непосредственного контакта с криоаппликатором. Вторичные нарушения заключаются в развитии ишемического некроза ткани и воспалительной реакции. Повторные циклы замораживания сопровождаются максимальной деструкцией клеток. При этом сохраняется структурный состав ткани, коллагеновые волокна и способность к регенерации нервных волокон. Это обеспечивает органотипическое заживление раны после проведения криодеструкции [28].

1.3.8.2. Криогенные методы в лечении рака кожи

Холод является одним из самых старых методов лечения в истории человека. В 1899 году А.Сампбелл Уайт применил жидкий воздух в дерматологии, а в 1907 году Уайтхус, используя орошение опухоли кожи жидким азотом, добился излечения пациента. Важным шагом в развитии криохирургии стало применение аппликаторов, а затем и криогенных зондов с вакуумной термоизоляцией. В 1953 г. I.Коопер использовал зонд с жидким азотом, способный обеспечивать температуру воздействия –196 °С. Это положило начало эпохе прецизионного криогенного воздействия на опухоли и пункционной методике.

1.3.8.3. Методы криодеструкции рака кожи

Разработка криогенного метода лечения больных со злокачественными новообразованиями неразрывно связана с научными достижениями и техническим прогрессом. Не выявлено ни одного вида злокачественных клеток, включая ПКРК, которые при соблюдении всех правил деструктивного

криовоздействия были бы устойчивы к криогенному воздействию или приобретали бы к нему резистентность [41]. Механизмы криогенного разрушения клеток и правила выполнения процедуры подробно изучены в фундаментальных исследованиях [6, 7, 17]. Однако в литературе представлено мало сведений о применении криодеструкции при ПКРК [127]. По данным некоторых исследований [163], частота рецидивов для инвазивных форм при использовании криогенных технологий находится в пределах 0-4 %. По материалам ретроспективных исследований частота рецидивов после криогенного лечения для ПКРК *in situ* находится в диапазоне 1-13% [67, 103, 171] и 0-50% - по проспективным [33, 134, 156, 175]. Авторы связывают такие различия в результатах криодеструкции с подбором пациентов, временем наблюдения, различиями в методике выполнения процедуры и опыте оператора.

Криогенное воздействие может быть открытым - в виде прямого распыления жидкого азота при помощи спрея по поверхности опухоли (струйный метод) либо погружения в жидкий азот замораживаемого объекта (контактный метод) и закрытым, если к опухоли прикладывается металлический инструмент, внутри которого циркулирует жидкий азот (аппликационная, пенетрационная и пункционная методики).

При лечении рака кожи наиболее часто применяются струйная и аппликационные методики. Методические приемы криодеструкции плоскоклеточного рака кожи включают соблюдение всех особенностей выполнения процедуры.

При распылении жидкого азота по поверхности пораженной кожи происходит его закипание, формируется термоизолирующая пленка, и хладагент отражается множеством капель. Пока не произойдет смачивание кожи хладагентом, охлаждение осуществляется медленно. Теплопроводность эпидермиса низкая, в связи, с чем происходит широкое оледенение поверхностного слоя при медленном промораживании глубоких отделов. Для

локализации и усиления струйной криодеструкции используются посредники хладопередачи или сорбенты жидкостей.

При аппликационной методике для получения надежного и плотного теплового и механического контакта рабочей поверхности криоинструмента и ткани в ходе криодеструкции опухолей используется адгезивный эффект. Прилипание происходит вследствие наступления адгезии между охлажденным металлом и влажной поверхностью. При прилипании металла криоаппликатора к подлежащей криодеструкции ткани реализуются наилучшим образом все параметры лечебного замораживания и теплопередачи.

Для низкотемпературного разрушения злокачественной опухоли необходимо использовать источники холода, имеющие достаточную мощность и криогенный уровень. К криогенному уровню относится температура ниже минус 150°C [17]. Хладагентами, обладающими высокой мощностью, являются сжиженные газы при фазовом переходе из жидкого в газообразное состояние. Чаще всего применяется азот, как наиболее дешевое и негорючее вещество, но только в последние годы инженерам удалось создать аппараты, оснащенные мининвазивными инструментами. Новое аргон-гелиевое оборудование имеет высокую цену на одноразовые инструменты и существует в единичных экземплярах.

Критериями эффективности криодеструкции являются скорость охлаждения, экспозиция температуры на критическом уровне, скорость оттаивания, повторение циклов охлаждения, применение методов повышения чувствительности опухоли к замораживанию, использование криозащиты здоровых тканей [17, 34].

Установлено, что некроз тканей наступает при достижении так называемой «критической» температуры (для кожи - около минус 40 град. С) и развивается в последующие дни после глубокого охлаждения [93].

D. Buckley [56] сформулировал 23 требования к методике криодеструкции злокачественных опухолей кожи среди которых:

- специальная подготовка специалиста в вопросах криогенной технологии и наличие письменного информированного согласия пациента на выполнение процедуры;

- обязательная гистологическая верификация опухолевого процесса. При поверхностных поражениях глубина взятия материала должна быть не менее 2-3 мм, при узловых формах предпочтительно включать в препарат участок неизмененных тканей;

- край зоны оледенения должен выходить за видимую границу опухоли на 3 мм, если опухоль имеет диаметр до 1 см, на 6 мм при диаметре от 1 до 2 см, на 9 мм при рецидивных опухолях;

- экспозиция зоны замораживания в указанных пределах, по мнению автора, должна составлять 30 секунд, число циклов – два, интервал между циклами – 5 минут;

- предпочтительны режимы открытого спрея и выбор индивидуальных режимов охлаждения;

- температура на границе опухоли должна достигать минус 50°C;

- для прецизионной криодеструкции рекомендовано применение закрытых режимов охлаждения;

- при разрушении опухолей наружного уха, губы и мягких тканей носа промораживать ткани на глубину, при которой появляется заиндевание на противоположной стенке перегородки;

- послеоперационное ведение пациентов - предупреждение больного о развитии отека, лимфореи и болевом синдроме, о медленном отхождении струпа особенно в области голени и стопы, косметических потерях и необходимости контрольных осмотров через шесть месяцев и далее в течение двух лет, а ограничение инсоляции компенсировать приемом витамина D.

Описаны и более жесткие правила выполнения процедуры криодеструкции при обширных, рецидивных и распадающихся опухолях [18], в которых на основании собственных исследований рекомендована экспозиция

не 30 секунд, а 5 минут. При рецидивных формах опухоли отдается предпочтение пенетрационным способам криодеструкции. Для разрушения глубоких отделов опухоли контактным способом необходимо существенно увеличить площадь поверхностного охлаждения, а это неминуемо приводит к неадекватно обширному повреждению здоровых тканей. Поэтому для сложных случаев оптимальным способом криодеструкции может стать пункционное применение криозондов.

1.3.8.4. Методы контроля криодеструкции

Криодеструкция с визуальным и пальпаторным контролем возможна при поверхностном расположении опухолей кожи. Более точный мониторинг процедуры обеспечивает температурный и ультразвуковой контроль.

Термометрия позволяет регистрировать распространение ледяного фронта. При этом игольчатые термодатчики размещают в зоне предполагаемого криовоздействия и внутри криоинструмента [15, 16, 24]. Несмотря на простоту и доступность метода термометрии, у него есть существенные недостатки: данные о температуре в контрольных зонах не дают полной информации о температуре во множестве других точек зоны оледенения опухоли [18, 174], а избыточное охлаждение здоровых тканей может привести к их повреждению и послеоперационным осложнениям.

Ультразвуковое наблюдение в режиме реального времени впервые предложил Onik et al. [169], что увеличило эффективность и безопасность процедуры криоабляции. Почти 100% ультразвуковых волн отражаются от наружной поверхности ледяного шара [44, 45, 46, 186], что дает четкое представление о внешних границах оледенения. Однако лед, отражая ультразвуковые волны, закрывает своей массой глубокие и периферические отделы опухоли, а это приводит к переоценке зоны некроза, а затем к неполной гибели опухолевой ткани и возникновению рецидивов. Сравнение результатов прямой термометрии в конкретных точках при операциях криоабляции и

предполагаемого уровня охлаждения на основании ультразвукового сканирования показало, что полагаясь только на сонографические данные операторы ошибаются в среднем на 16°C [192]. Тем не менее, Nakada et al. [160, 161] производили экспериментальную криодеструкцию при помощи криозондов по методу двойного замораживания-оттаивания под ультразвуковым контролем, и во всех случаях границы гибели клеток совпадали с видимыми внешними границами ледяного шара. Аналогичные результаты получили Прохоров Г.Г. 2017, Edmunds T. et al. [17,78].

Mala T. et al. описали использование магнитно-резонансной томографии для оценки результатов криодеструкции [141]. Однако эти сведения можно получить только после развития криогенного некроза. То есть, не ранее третьих суток после вмешательства [135]. Особенно высоко авторы оценили этот метод для оценки ледяного фронта во время манипуляции.

Ряд авторов указывает на несовпадение реально существующих и видимых при разных методах контроля размерах ледяного шара. В зависимости от метода визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) ошибка каждого из них составляет от 4 до 8 мм [195]. Исчерпывающую картину процесса формирования ледяной сферы дают комбинированные методы контроля с одновременным использованием термометрии, ультразвукового сканирования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии [196].

1.3.8.5. Мировой опыт применения криогенных технологий

По результатам лечения больных с опухолевыми поражениями кожи области головы и шеи метод криодеструкции показал хорошие результаты. Так из общего числа пациентов 735 [29] у 115 больных был диагностирован плоскоклеточный рак, и у 27 из них выявлены распространенные формы опухоли. При наблюдении в течение 3 лет у больных с местнораспространенными поражениями рецидивы не развились у 70%, при локализованных формах рака кожи излечение составляло 100%.

А. М. Айрапетян [1] произвела в своем исследовании сравнительную оценку эффективности криогенного, хирургического и лучевого методов лечения в идентичных группах пациентов. Автором отмечена высокая эффективность криогенного лечения первичных форм рака кожи головы и шеи. Отдаленные результаты криодеструкции опухолей были не хуже, чем при хирургическом и лучевом лечении. Отмечен хороший косметический эффект, практически отсутствовали осложнения даже у лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Полученные данные позволили автору говорить о криогенном методе лечения больных раком кожи как об одном из наиболее эффективных. При сравнении методов следует учесть и такие факторы как малая травматичность, бескровность процедуры, возможность быстрого амбулаторного лечения, отсутствие лучевой нагрузки на ткани и другие преимущества.

Новые методы локальной оценки распространенности опухоли и мониторинга процесса оледенения получили развитие только в последние годы, что лишало хирургов возможности точно планировать и контролировать процесс криодеструкции. Это во многом определили сдержанное отношение к результатам, и в настоящее время криогенный метод лечения рекомендован только для лечения первичных опухолей T1 низкого риска.

В зарубежной литературе также представлены результаты лечения рака кожи различных стадий и локализаций.

Turjansky и Stolar представили опыт лечения 2480 пациентов до 1995 г. со злокачественными поражениями кожи конечностей. В 12 случаях, благодаря криодеструкции при распространенных формах ПКРК удалось избежать ампутации [206].

В 2004 г Kuflik EG опубликовал свои 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 с первичным и рецидивирующим ПКРК. В качестве криоагента применялся

жидкий азот. В основном применялась технология распыления, и проводился двойной цикл замораживания-оттаивания. Процедуру контролировали клинически, а также путем измерения температуры ткани с достижением уровня от -50 до -60 градусов Цельсия. 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 [123]. В своей работе автор не указывает объем дооперационного обследования, способ планирования операции и определения границ опухолевого распространения при ПКРК.

Обширные поражения, нередко встречающиеся у больных ПКРК, зачастую требуют многоэтапного лечения [32]. Впервые идею сегментарной криодеструкции предложил Zacarian SA [229] для опухолей на коже лица, которые не могут быть пролечены за один сеанс. Сегментарная криодеструкция применяется при обширных поражениях путем поэтапных сеансов криогенного лечения от периферии к центру каждые 3-4 недели до полного удаления опухолевой ткани. Таким способом были пролечены пациенты Albright [35] и Kuflik [122] в описанных клинических случаях множественного и распространенного базальноклеточного рака на коже лица.

В 2009 году J.C.Gonçalves опубликовал данные о преимуществах фракционной криодеструкции при округлых распространенных поражениях кожи лица также в случаях базальноклеточного рака. Криохирurgia выполнялась поэтапно. Сначала замораживали центр поражения, уменьшая его размер, затем процедуру повторяли по мере необходимости, пока диаметр опухоли не был менее 10 мм, после чего выполнялась стандартная криохирургическая процедура. Применение этой методики по мнению автора обусловило лучший косметический эффект в периорбитальной области по сравнению с сегментарной и традиционной криодеструкцией, а также хирургией. Представлены результаты лечения 87 пациентов с БКРК лица (65 из которых были орбитальные или периокулярные) размером от 9 до 45 мм. Кроме

того автор наблюдал 9 пациентов с ПКРК без точного указания распространенности процесса, которые были излечены им безрецидивно, и максимальный срок наблюдения составил 4,5 года. Во всех случаях многоэтапная криодеструкция при базальноклеточном раке при локализации очагов на коже лица позволила избежать формирования втянутого обезображивающего рубца [90].

Позже (в 2011г.) тот же автор опубликовал результаты лечения распространенных форм ПКРК конечностей. В исследовании участвовали 48 пациентов (31 женщина и 17 мужчин, средний возраст 79 лет), пролеченных двумя циклами замораживания-оттаивания жидким азотом с температурой около -50°C внутри опухоли и не менее -20°C на границе опухоли и окружающих тканей, температуру определяли с помощью специальных термомпар. У 2 пациентов наблюдалось ПМЗО: 2 синхронных ПКРК на руках, в итоге в исследовании было пролечено 50 опухолей. Локализация опухолей была следующая: 41 на верхней конечности (29 - дорсальная поверхность кисти, 2 - область возвышения большого пальца кисти, 3 - пальцы, 1 - запястье, 4 - предплечье) и 9 на нижних конечностях (голень – 6, ступня – 3). Всем пациентам предварительно была предложена ампутация. В результате было вылечено 86% пациентов, с последующей длительностью наблюдения от 1 до 8 лет. Заживление происходило вторичным натяжением через 4-8 недель, у одного пациента с локализацией рака на пятке понадобилась трансплантация кожного лоскута. У одной пациентки в результате лечения из-за инвазии опухолью было повреждено сухожилие, и сгибание кисти стало невозможным. У 3 пациентов отмечалось прогрессирование в виде отдаленных метастазов. Небольшие рецидивные очаги появились у 3 пациентов (у 1 через 3 года и у 2 через один год после лечения) и были пролечены тем же методом [91]. Автор во всех случаях использовал одномоментную обширную и травматичную криодеструкцию опухолевых очагов диаметром более 5 см, что потребовало регулярного и длительного ухода. Использованная тактика объясняется

отсутствием в дооперационном периоде точной и объективной информации о распространенности процесса, а также применением открытого орошения. Тем не менее, представленный автором опыт показал перспективность применения криодеструкции в экстремально сложных клинических ситуациях.

При лечении больных с метастатическим поражением и опухолями труднодоступных локализаций в последние годы все чаще используется методика пункционной криодеструкции [17]. Lee CN и соавторы сообщили об успешном лечении четырех пациентов с ПКРК\кератоакантомой при помощи внутритканевой криодеструкции. Авторы применяли обычную иглу 18G, соединенную с инжектором жидкого азота (Cry-AC; Brymill Cryogenic Systems, Basingstoke, United Kingdom), которой проходили через опухоль через центр поражения по длинной оси опухоли. Для поражений более 1,5 см, использовались две иглы, 2 цикла замораживания-оттаивания с захватом 5-10 мм здоровых тканей. Дополнительный сеанс внутритканевой криодеструкции проводили при сохранении резидуальной опухоли в течение месяца наблюдения, иногда использовали орошение рецидивной опухоли спреем жидкого азота. Никто из пролеченных пациентов не нуждался в анальгетической терапии, также 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 (в среднем 5,1 год) [129]. У пациентов, представленных в этой публикации, размеры опухоли составляли от 1 до 2,5 см, поэтому для этих опухолей явился достаточным представленный размер иглы. При рецидивных и местнораспространенных формах ПКРК для труднодоступных участков опухолевого роста необходимо применение пункционного оборудования с закрытым контуром циркуляции жидкого азота и другими параметрами, обеспечивающего радикальность манипуляции.

1.3.8.6. Особенности криогенного метода при лечении рака кожи

Криогенный метод лечения имеет ряд особенностей, к которым относится формирование малозаметных рубцов. Экспериментальные модели показали эффект органспецифической регенерации тканей, что способно обеспечить хорошие эстетические и функциональные результаты [34]. Кроме того, криогенное лечение вызывает минимальную общую реакцию организма, и это определяет возможность лечения большинства пациентов с ПКРК в амбулаторных условиях. При этом, как правило, не требуется специальной подготовки больного к вмешательству, и лечение можно провести за одно посещение. В настоящее время криогенный метод применяется у пожилых пациентов с сопутствующей соматической патологией [11, 15, 62, 90, 141]. Также успешно выполняется для одномоментной девитализации нескольких опухолевых очагов при первично-множественном раке кожи [22].

В экспериментальных и клинических исследованиях изучались особенности репаративных процессов после криогенного воздействия. Отмечено, что практически с первых суток после криодеструкции начинаются активные процессы восстановления утраченных тканей. Заживление происходит с минимальным образованием рубца и через 5-10 мес. после воздействия во многих случаях визуально трудно определить участок ткани, подвергнувшийся криогенному лечению. После разрушения холодом небольших новообразований 1-2 мм в диаметре никаких следов нет уже через 1-1,5 месяца. Хороший косметический результат является особенно важным при удалении новообразований кожи лица. Все вышеизложенные факторы обеспечивают адекватную реабилитацию пациентов после лечения [90].

Криодеструкция рака кожи в настоящее время широко применяется как в нашей стране, так и за рубежом. Отмечено, что ни один другой метод лечения не позволяет так сохранять здоровые ткани, как криогенный [16]. Однако, имеются данные, основанные на рандомизированном контролируемом исследовании, свидетельствующие о том, что криотерапия связана с худшими

косметическими результатами в сравнении с местным применением 5-ФУ в лечении ПКРК *in situ* [156].

Несмотря на то, что опухоли кожи относятся к видимым локализациями и их диагностика не требует дополнительных инструментальных исследований, у достаточно большой группы пациентов диагноз ПКРК устанавливается на стадии местнораспространенного заболевания, осложненного распадом и активным инфекционным процессом. А в связи с возрастными особенностями контингента больных ПКРК и связанной с этим выраженной полиморбидностью этим пациентам противопоказано агрессивное лечение [131]. В паллиативной медицине применяется криодеструкция экзофитного инфицированного компонента опухоли, и это всегда приносит больным временное облегчение. Имеются данные о криогенном лечении гнойных осложнений ран [10].

Результаты криодеструкции рецидивных инфильтративно-язвенных форм рака области лица были представлены онкологом J.C.Goncalves, который продемонстрировал положительные онкологические и косметические результаты криодеструкции обширных инфицированных опухолей лица, используя не только многоэтапные процедуры. Также J.C.Goncalves (2001) предложил различные способы криодеструкции распадающихся опухолей молочной железы. Основным приемом было распыление жидкого азота, что приводило к улучшению общего состояния пациенток, прекращению кровоточивости тканей и создавало условия для последующей некрэктомии. В отдельных наблюдениях после использования свободной аутодермопластики удавалось добиться эпителизации раны [89].

Пустынский И.Н. в своей работе, включавшей 462 больных базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи головы и шеи, произвел сравнительную оценку разных методов лечения. Криолучевое лечение по разработанной автором методике получили 100 больных с местнораспространенными формами базальноклеточного и плоскоклеточного рака

кожи. Во всех случаях новообразования имели инфильтративный характер роста и поражали эстетически и функционально важные органы и структуры головы и лица: нос, ушную раковину, губы, периорбитальную область. Противопоказаниями к проведению криолучевого лечения являлись рецидивы рака кожи после лучевой терапии. Криодеструкцию опухоли провели 236 больным базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи головы и шеи. Показаниями для выполнения криохирургического удаления являлись новообразования с четкими границами, без глубокой инфильтрации подлежащих тканей, имевшие экзофитную, поверхностную или узелково-язвенную клинические формы роста. Хирургическое удаление рака кожи головы и шеи выполнено у 126 больных. По результатам проведенного исследования автор приходит к выводу, что показанием для криохирургического лечения являются опухоли, соответствующие категории T1 и T2 и имеющие четкие клинически определяемые границы с поверхностным, экзофитным или узелково-язвенным типами роста без поражения экстрадермальных структур. По данным исследователя, криохирургическое лечение противопоказано при инфильтративном типе роста опухоли, нечетких границах, а также при местнораспространенных рецидивах базальноклеточного или плоскоклеточного рака. Автор считает, что для этих случаев оптимально применять криолучевое лечение [21]. Важно, что локальное охлаждение способно повышать чувствительность клеток новообразования к лучевой терапии. Также в своих работах Пустынский И.Н. и соавторы описывают результаты успешного лечения местнораспространенных 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. Подчеркнуты противопоказания к проведению радикального криолучевого лечения:

поражение опухолью костной ткани, структур основания черепа, а также рецидивы рака кожи после лучевой терапии [19, 22]. Основным методом криовоздействия в данном исследовании оставался аппликационный способ.

1.4. Заключение

Рак кожи занимает лидирующее место среди онкологической заболеваемости повсеместно. Опухоли эпителиального происхождения занимают первое место в структуре заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями кожи. ПКРК является самой злокачественной формой среди немеланомных опухолей кожи. Несмотря на наружную локализацию, уровень выявления запущенных стадий не снижается с годами.

Анализ литературы показывает нерешенность проблемы лечения плоскоклеточного рака кожи. Для лечения больных ПКРК используют различные способы. Выбор оптимального вида лечения производится индивидуально. Все существующие методы лечения не исключают возможность развития рецидивов заболевания, которые представляют наибольшую сложность.

Учитывая, возрастные особенности пациентов с этой нозологией стоит отметить, что арсенал терапевтических возможностей зачастую ограничен сопутствующей соматической патологией. Одним из методов, который может быть применен у этой тяжелой категории пациентов – это криодеструкция. Криохирургическое лечение, как и иные методы лечения, не всегда дает ожидаемые результаты. Вместе с тем, появление малоинвазивного оборудования с возможностью прецизионного разрушения глубоких отделов опухоли вселяет надежду на улучшение результатов лечения и расширение показаний к применению. Таким образом, требуют изучения возможности лечения плоскоклеточного рака кожи с применением криогенных технологий. В соответствии с этим мы определили целью своего исследования - улучшение

результатов лечения пациентов с плоскоклеточным раком кожи при помощи современных технологий криохирургии и новых методов визуализации.

Остаются, не изученными научные аспекты, в частности: не определен объем дооперационного обследования для планирования процедуры криодеструкции, требуют дальнейшего изучения возможности малоинвазивного пункционного криогенного лечения и многоэтапной криодеструкции у больных с местнораспространенным ПКРК. Также не изучено применение локальной криодеструкции у пациентов с плоскоклеточным раком кожи с паллиативной целью. Остается не ясным, как оценивать результаты восстановления больных с косметическими дефектами после различных методов лечения злокачественных новообразований кожи.

На данный момент нет единого мнения относительно показаний к криогенному методу лечения при плоскоклеточном раке кожи в зависимости от гистологического типа, локализации и распространенности опухоли. Во многом это определяется используемыми методиками, аппаратурой, а также личным клиническим опытом врачей. В этих условиях представляется необходимым подтверждение эффективности криогенного лечения у больных ПКРК начальных стадий, уточнение эффективности у больных с местнораспространенным процессом, возможности применения у пациентов с выраженной сопутствующей патологией и с паллиативной целью.

ГЛАВА 2.

Материал и методы исследования

Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России на базе хирургического отделения опухолей костей, мягких тканей и кожи и хирургического отделения опухолей головы и шеи.

2.1. Материал исследования

Всего было выявлено 682 клинических случая лечения больных ПКРК, которые находились на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России в период с 2013 по 2019 годы. Анализируемый материал включал в себя архивные стационарные истории болезни и амбулаторные карты, электронные данные ракового регистра НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова. При оценке показателей выживаемости больных использована база данных НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова, фиксирующая состояние пациента на момент последнего контакта, телефонная связь с пациентами и их родственниками.

В количественный статистический анализ включены материалы 64 больных. Криогенное лечение применялось у 32 пациентов, которые составили основу для формирования ограниченной группы из 32 копи-пар больных плоскоклеточным раком кожи различных локализаций. Контрольная группа пациентов была сформирована при помощи алгоритма рандомизации в среде статистических расчетов R и соответствовала основной по первичному распространению опухоли, локализации, анамнезу, объему обследований, степени риска рецидива.

Пациенты находились под наблюдением в сроки от 2 месяцев до 5 лет.

Отдельную дополнительную группу составили 16 пациентов с плоскоклеточным раком кожи различных локализаций, восемь из которых получили в условиях хосписа обычную паллиативную помощь, у остальных

восьми лечение было дополнено криогенной санацией зоны опухолевого поражения.

Критериями для включения пациентов в исследование служили следующие условия:

- морфологически подтвержденный ПКРК;
- отсутствие регионарных и отдаленных метастазов;
- наличие подробного анамнеза, сходство клинической картины, равный объем инструментальных исследований.

Проведение исследования было одобрено проблемной комиссией и локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова» (выписка из протокола заседания Комитета по этике №20 от 23.11.2017). Все пациенты, данные которых использованы в исследовании, подписали информированное согласие.

Для выполнения цели и задач исследования больные были разделены на две группы.

Первая группа (основная) состояла из 32 больных, у которых основным методом лечения была криодеструкция опухоли.

Вторая группа (контрольная) включала 32 человека; в нее входили пациенты, которым были выполнены различные виды хирургических вмешательств.

Отдельная группа (паллиативной помощи) из 16 больных не включена в группы количественного статистического сравнения. Восьми пациентам паллиативной группы с обширным распространением инфицированной опухоли, явлениями распада, кровотечения, болевого синдрома и интоксикации была оказана помощь с использованием криотехнологии в амбулаторных условиях НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова и в стационаре городской больницы Святого Великомученика Георгия с 2013 по 2020 год. Критериями эффективности для этих больных служили данные контрольного обследования, выраженность интоксикации, болевого синдрома, изменения

общего состояния пациента. Результаты лечения в этой группе оценивали по непараметрическим критериям. Группа сравнения из восьми пациентов была выделена для этой части больных по данным архивных историй болезни с 2015 по 2019 г. хосписа №2 Санкт-Петербурга.



Рисунок 2.1 - Структура исследования

2.1.1. Клиническая характеристика больных

Среди больных плоскоклеточным раком кожи основной группы преобладали женщины – 17 больных (53,1%). Возраст пациентов в криогенной группе варьировал от 44 до 91 года, а его среднее значение оказалось выше ($76 \pm 11,9$), чем в контрольной группе, в которой оно составляло 70 ± 14 лет. В группе пациентов хирургического лечения было 18 мужчин (56,2 %) и 14 женщин (43,8 %). Возраст пациентов находился в диапазоне от 31 до 92 лет. Распределение больных по возрасту представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1- Распределение больных по возрасту

№ п\п	Возраст (лет)	Число больных				p (χ^2)
		Криогенный метод		Хирургический метод		
		Абс число (n=32)	%	Абс число (n=32)	%	
1	30-39	0	0 %	2	6,3 %	0,151
2	40-49	1	3,1 %	1	3,1 %	1,000
3	50-59	3	9,4 %	2	6,3 %	0,642
4	60-69	5	15,6 %	5	15,6 %	1,000
5	70-79	6	18,7 %	14	43,7 %	0,031
6	80-89	15	46,9 %	6	18,7 %	0,017
7	90-99	2	6,3 %	2	6,3 %	1,000
8	Всего	32	100,0 %	32	100,0 %	

Таким образом, в обеих группах основную часть составляли пациенты в возрастном интервале от 70 до 89 лет. Только в основной группе большинство случаев приходилось на диапазон 80-89 лет (46,9%), а в контрольной группе на 70-79 лет (43,7%). По данным литературы, заболеваемость плоскоклеточным раком кожи резко возрастает после 65 лет, что соответствует распределению больных в нашем материале.

В связи с тем, что основной контингент пациентов с плоскоклеточным раком кожи составляют лица пожилого и старческого возраста большинство из них имели сопутствующую патологию. Перечень сопутствующей патологии у больных, включенных в исследование, представлен в таблице 2.2.

Таблица 2.2 –Перечень сопутствующей патологии у больных ПКРК

№ п\п	Сопутствующая патология	Всего n=64, n(%)	Основная группа n=32, n (%)	Контрольная группа n=32, n (%)	p
1	Ишемическая болезнь сердца	44 (68,8%)	23 (71,9%)	21 (65,6%)	0,590
2	Гипертоническая болезнь	51 (79,69%)	26 (81,3%)	25 (78,1%)	0,757
3	Сердечная недостаточность	27 (42,2%)	14 (43,8%)	13 (40,6%)	0,801
4	Нарушение ритма	8 (12,5%)	3 (9,4%)	5 (15,6%)	0,450
5	Постинфарктный кардиосклероз	6 (9,4%)	3 (9,4 %)	3 (9,4%)	1,000
6	Атеросклеротический кардиосклероз	37 (57,8%)	20 (62,6%)	17 (53,1%)	0,448
7	Цереброваскулярная болезнь	15 (23,4%)	10 (31,3%)	5 (15,6%)	0,141
8	Острое нарушение мозгового кровообращения	5 (7,8%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)	0,642
9	Варикозная болезнь вен нижних конечностей	34 (53,1%)	17 (53,1%)	17 (53,1%)	1,000
10	Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма	7 (10,9%)	2 (6,3%)	5 (15,6%)	0,230
11	Язвенная болезнь	18 (28,1%)	10 (31,3%)	8 (25%)	0,579
12	Сахарный диабет	10 (15,6%)	4 (12,5%)	6 (18,8%)	0,492
13	Анемия	3 (4,7%)	3 (9,4%)	-	0,077
14	Хронические болезни почек	4 (6,3%)	4 (12,5%)	-	0,039

Материалы таблицы показывают, что большая часть из сопутствующей патологии в обеих группах приходилась на сердечно-сосудистую систему. Среди всех пациентов, включенных в исследование, был только один пациент

без сопутствующей патологии в контрольной группе. У всех остальных сопутствующая патология была представлена от одного заболевания до выраженной полиморбидности. Сравнение материалов таблицы 2.2 показывает, что наиболее частые сочетания заболеваний в обеих группах были представлены гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим кардиосклерозом и варикозной болезнью вен нижних конечностей. Несмотря на то, что сочетания заболеваний по структуре в обеих группах были схожи, степень тяжести по каждой из нозологий в основной группе была выше, что, вероятно, и обуславливало во многих случаях выбранную лечебную тактику.

Для оценки репрезентативности выполнено сравнение обеих групп с использованием индекса коморбидности Чарлсона. Индекс Charlson – это балльная система оценки сопутствующей патологии (от 0 до 40) и используется для определения прогноза летальности в течение определенного промежутка времени. Баллы, соответствующие заболеваниям, суммируются с учетом возраста (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.) В соответствии с результатами исследований М.Е. Charlson et al. (1987 г.) смертность больных в течение 10-летнего периода наблюдений составила: при отсутствии коморбидности - 8%, при 1 балле - 25%, при 2 баллах - 48%, более 3 баллов - 59%. По заключениям авторов совокупность сопутствующих заболеваний кумулятивно увеличивает смертность. В связи с большим количеством сопутствующих заболеваний у больных, ожидаемо высоким оказался индекс коморбидности Чарлсон, который, составлял $8,1 \pm 0,22$ в основной группе и $6,7 \pm 0,27$ в контрольной. Сумма баллов, превышающая 5, прогнозирует 10-летнюю выживаемость по сопутствующей патологии, с учетом онкологического процесса на уровне, близком 21%. Таким образом, группы сопоставимы по индексу коморбидности и прогнозу 10-летней выживаемости.

Первично-множественные злокачественные опухоли были диагностированы у 10 (31,3%) пациентов в группе криогенного лечения. В том

числе первично-множественный рак кожи был диагностирован у 7 (21,9%) больных, у 3 (9,4%) пациентов имелись другие злокачественные новообразования. Так, одна больная перенесла лечение по поводу рака нижнеампулярного отдела прямой кишки и печеночного изгиба ободочной кишки, у одного больного был рак ободочной кишки, еще у одного больного - рак предстательной железы. В контрольной группе первично-множественные злокачественные опухоли были диагностированы у 7 (21,9%) больных. Первично-множественный рак кожи установлен у 4 (12,5%) пациентов, другие злокачественные новообразования у 3 (9,4%). По одному случаю были выявлены: рак тела матки, рак молочной железы, рак ректосигмоидного отдела толстой кишки.

Таким образом, у пациентов с плоскоклеточным раком кожи отмечалась высокая частота возникновения других злокачественных новообразований, как на коже, так и в других органах, что соответствует данным мировой литературы и подтверждает необходимость полного клинического обследования и дальнейшего динамического наблюдения [21, 42, 163].

Среди больных плоскоклеточным раком кожи в группе симптоматической терапии, дополненной паллиативной криодеструкцией, мужчин было 2 (12,5%), женщин – 6 (75%). Возраст пациентов в этой группе варьировал, от 66 до 88 лет, среднее значение составило $79 \pm 7,6$ лет. В контрольной группе только симптоматического лечения было 3 мужчин и 5 женщин. Возраст пациентов находился в диапазоне от 67 до 96 лет, среднее значение составило $86 \pm 8,8$ лет. Распределение больных по возрасту у пациентов паллиативной помощи представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3- Распределение больных паллиативной помощи по возрасту

№ п\п	Возраст (лет)	Число больных				р (F)
		Симптоматическая терапия +паллиативная криодеструкция		Симптоматическая терапия		
		Абс число	%	Абс число	%	

		(n=32)		(n=32)		
1	60-69	1	12,5%	1	12,5%	1,000
2	70-79	3	37,5%	0	0%	0,100
3	80-89	4	50%	5	62,5%	0,657
4	90-99	0	0%	2	25%	0,233
5	Всего	8	100,0 %	8	100,0 %	

Общее состояние пациентов в подгруппе паллиативной криодеструкции у пяти пациентов (62,5%) перед лечением было оценено в 2 балла по шкале ECOG еще у троих (37,5%) в 3 балла.

Общее состояние пациентов симптоматического лечения оценивалось врачами хосписа на момент постановки на учет в паллиативной службе. У трех пациентов (37,5%) статус по шкале ECOG составил 2 балла, у четверых – 3 балла, у одного – 4 балла. Общее состояние пациентов в группе паллиативной помощи представлено в таблице 2.4

Таблица 2.4- Распределение больных паллиативной помощи по общему состоянию

№ п\п	Общее состояние (ECOG)	Симптоматическая терапия +паллиативная криодеструкция N=8 (%)	Симптоматическая терапия N=8 (%)	p (F)
1	2	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,375
2	3	3 (37,5%)	4 (50%)	0,657
3	4	0	1 (12,5%)	

2.1.2. Стадирование и локализация

Стадирование опухолевого процесса при ПКРК определяли в соответствии с 8 версией Международной классификации злокачественных опухолей 2017 года [201]. Стратификация полученных данных по стадиям заболевания приведена в таблице 2.5.

Таблица 2.5 - Распределение больных ПКРК по распространенности первичной опухоли.

Первичная	Криогенное лечение	Хирургическое лечение
-----------	--------------------	-----------------------

опухоль «Т»	Число больных	%	Число больных	%
T1	20	62,5 %	20	62,5 %
T2	4	12,5 %	4	12,5 %
T3	8	25,0 %	8	25,0 %
Всего	32	100 %	32	100 %

К группе больных плоскоклеточным раком кожи, которым выполнено криогенное лечение, были сформированы копи-пары пациентов, прошедших хирургическое лечение. При этом критериями сравнения служили размер первичной опухоли и ее локализация.

По распространенности опухоли в результате выделения категории «Т» каждая группа включала равное число больных с первичной опухолью T1 – 20 (62,5%) человек, с категорией T2 – 4 (12,5 %) и с T3 – 8 пациентов (25,0 %).

По локализации первичного очага также соблюдено равенство групп. В каждой из сравниваемых групп опухоли кожи головы имели место у 24 (75%) больных, в том числе в зоне высокого риска у 14 пациентов, в области среднего риска в 8 случаях; на коже туловища у 3 (9,4%) больных; на коже верхних конечностей у 1 (3,1%); на коже нижних конечностей у 2 (6,2%); на коже промежности у 2 (6,2%). Распределение пациентов по локализации опухоли представлено на рисунке 2.2.

Распределение пациентов по локализации поражения

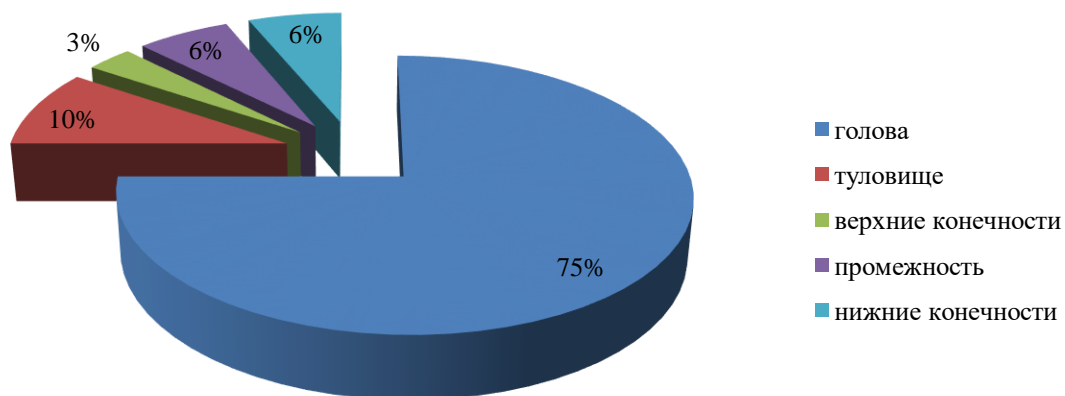


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов по локализации поражения

Таким образом, в обеих группах чаще всего (75%) опухоль располагалась на коже головы. Все опухоли относились к группе высокого риска рецидива: для зоны низкого риска размеры опухоли были более 20 мм, для зоны среднего риска более 10 мм. Наибольшее число пациентов, вошедших в исследование, имели заболевание I стадии (62,5%), но при этом относились либо к зоне высокого риска, либо были более 10 мм для зоны среднего риска, что относило их в группу высокого риска рецидива и требовало соответствующих подходов к их лечению.

Итак, обе группы больных сопоставимы по распространенности, локализации и, следовательно, по риску рецидива опухолей, а также по полу, возрасту и сопутствующей патологии.

Тем не менее, между группами сохранились различия. В частности, большую часть основной группы (криогенного лечения) в сравнении с контрольной группой составили пациенты возрастной категории - 80-89 лет (46,9% против 18,7%), что в свою очередь сочеталось с выраженной сопутствующей патологией, высоким риском оперативного вмешательства

данной группы и с невозможностью обеспечения адекватного анестезиологического пособия. Однако при сравнении статистических критериев, относящихся к опухолевому заболеванию и результатам лечения, указанные различия в возрасте и в тяжести сопутствующих заболеваний между группами не оказывали определяющего значения.

Среди пациентов паллиативной группы в подгруппе с проведенной криодеструкцией четыре пациента получали различные комбинации противоопухолевого лечения до прогрессирования заболевания и назначения паллиативной терапии. Остальные четыре пациента ранее за медицинской помощью не обращались, и первичное распространение опухоли соответствовало категории T3 с явлениями распада, неоднократных кровотечений.

В подгруппе пациентов симптоматической терапии пять больных ранее получили различные комбинаций противоопухолевой терапии до рецидива заболевания. Один пациент за медицинской помощью ранее не обращался, у него первичное распространение опухоли соответствовало категории T3. Двум пациентам первичной опухолью T1 и T2 при обращении за медицинской помощью отказано в специальном лечении по причине выраженной сопутствующей патологии.

В обеих подгруппах паллиативной группы опухоли у пациентов локализовались чаще на коже головы и шеи, промежности, реже – туловище и нижних конечностях. Распределение пациентов по локализации опухоли представлено на рисунках 2.3, 2.4.

Распределение пациентов по локализации поражения в подгруппе паллиативной криодеструкции

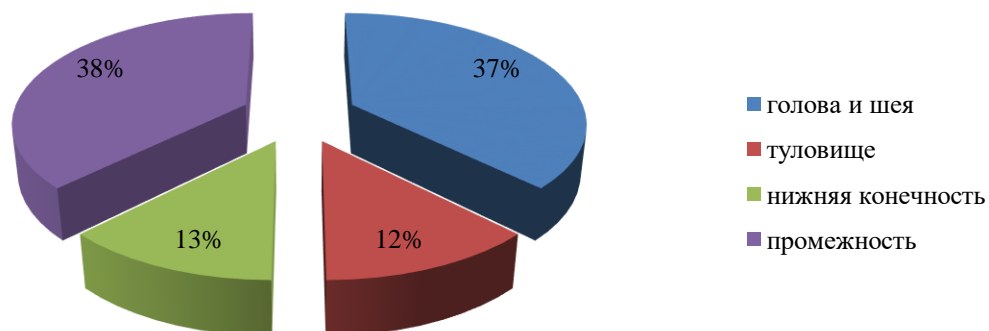


Рисунок 2.3 – Распределение пациентов по локализации поражения в группе паллиативной криодеструкции

Распределение пациентов по локализации поражения в подгруппе симптоматической терапии

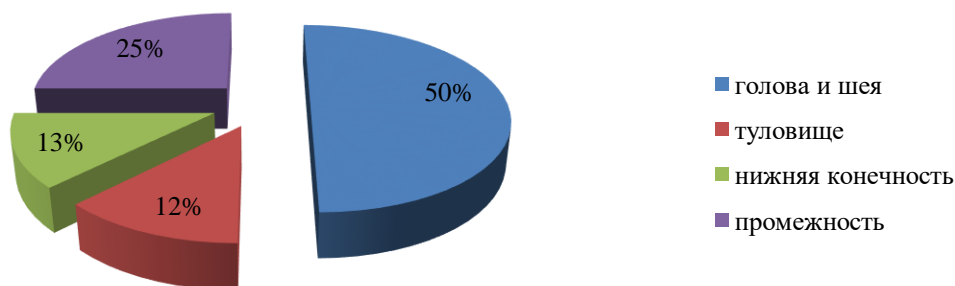


Рисунок 2.4 – Распределение пациентов по локализации поражения в подгруппе симптоматической терапии

2.2. Методы исследования

В исследовании использовали архивные данные, результаты клинического обследования пациентов, специальные методы оценки распространенности опухоли и контроля эффективности криовоздействия, были изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения, применены методы статистической обработки результатов.

Все пациенты группы криогенного лечения были информированы об объеме предстоящего лечения, а также обо всех особенностях процедуры и дальнейшего ведения раны.

2.3. Результаты клинического обследования пациентов

Все пациенты, поступавшие на лечение, имели морфологическое подтверждение диагноза, выполненное на амбулаторном этапе.

К стационарному лечению, у пациентов основной группы, прибегали при необходимости обширного вмешательства под наркозом. Во всех остальных случаях процедуру криодеструкции выполняли в амбулаторных условиях.

Общее состояние пациентов, особенности жалоб, анамнеза и клинических проявлений оценивали лечащие врачи с оформлением стандартной медицинской документации. Клиническое обследование включало исследование всех органов и систем. Общие клинические, противозидемические и биохимические анализы крови, также как и рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости выполняли в рамках общепринятого обязательного обследования пациентов с применением традиционных технологий.

Обязательному ультразвуковому обследованию подвергали зоны регионарных лимфатических узлов. В случае подозрения на поражение лимфоузлов, производили пункцию с дальнейшим цитологическим исследованием.

2.4. Методы оценки распространенности опухоли

Локальный статус помимо описания местных изменений в зоне опухоли, определения размера поражения при помощи линейки и состояния регионарных лимфатических узлов, включал ультразвуковое сканирование, магниторезонансную томографию (в восьми случаях местнораспространенного процесса) зоны поражения. Ультразвуковое и магниторезонансное исследования применялись для планирования процедуры и решения вопроса о необходимости многоэтапного и\или локального пункционного криогенного лечения с целью обеспечения радикальности при местнораспространенных опухолях.

Особенностью ПКРК является инвазивный рост. Основными методиками, применяемыми при криохирургическом лечении злокачественных новообразований кожи, являются: аппликационная и струйная. В связи с особенностями распространения ледяного фронта в данных режимах криогенного воздействия происходит большое видимое распространение по площади при несоответствующем распространении в глубину. Для того, чтобы избежать излишнего повреждения здоровых тканей и добиться радикальности на основании предоперационного обследования (УЗИ, МРТ) осуществлялось планирование процедуры и применяемых методик.

2.4.1. Ультразвуковое исследование

На этапе планировании процедуры криодеструкции всем пациентам было проведено исследование зоны опухолевого поражения на аппарате экспертного класса (Hitachi HVISION Avius) со встроенной функцией ультразвуковой компрессионной эластографии, линейным датчиком (13 МГц) и водной насадкой. Оснащение аппарата высокочастотными датчиками позволяло выполнять доплеровское сканирование для визуализации крупных прилежащих сосудов и «сосудистой ножки» опухоли. Для устранения воздушных полостей между датчиком и язвенной поверхностью опухоли

использовали водную насадку и гелевую подушку, что позволяло определить размеры небольших внутрикожных образований, глубину и направление опухолевой инфильтрации глубжележащих тканей.

Для исследований опухолей кожи использован многоканальный цветной доплеровский аппарат с переменными высокочастотными датчиками, работающими в верхнем диапазоне, который требуется для выполнения качественного исследования в дерматологии [222].

Выбор ультразвукового метода не был случайным. Для планирования лечения ПКРК чрезвычайно важно определение границ опухоли на этапе обследования. Опубликованы исследования, подтверждающие высокую информативность ультразвуковой диагностики в дооперационном определении границ и глубины опухолевой инвазии при ПКРК и БКРК [47, 68, 220].

Также в литературе представлены данные, в которых края поражения, оцененные ультразвуковым методом, сравнивались с результатами, полученным при проведении микрохирургии по Мосу, и при этом отмечена высокая эффективность метода [108, 142]. Во всех исследованиях были отмечены случаи микропоражений, которые были пропущены при визуальном осмотре, но обнаружены ультразвуковым методом.

Ультразвуковому исследованию только плоскоклеточного рака кожи посвящены немногочисленные исследования в связи с ороговением свойственным этому типу опухоли, затрудняющим визуализацию и вносящим артефакты в изображение. Известны особенности плоскоклеточного рака кожи: гипоэхогенный очаг с нерегулярными границами, инвазия подлежащих тканей, повышенная васкуляризация внутри опухоли, а также по периферии [221].

Цветовое доплеровское картирование потоков (ЦДК) – это важное дополнение к В-режиму, так как оно позволяет обнаружить характерные особенности кровотока в опухолях (неоангиогенез — основной механизм местного распространения опухоли), визуализировать крупные прилежащие сосуды, а также «сосудистую ножку».

Термин эластография (Ophir et al., 1991) используется для обозначения методов дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформаций, получаемых с помощью ультразвуковых диагностических сканеров или магниторезонансных томографов.

Информативность эластографии обусловлена тем, что большинство злокачественных образований, как правило, имеет более жесткую структуру, чем окружающие ткани и доброкачественные опухоли. В то же время на обычном ультразвуковом изображении они иногда практически неразличимы.

Dasgeb et al. в своем исследовании эластографии в оценке карцином кожи отметили, что коэффициент деформации $>3,9$ был присущ злокачественному процессу, а <3 - доброкачественному [71].

В своем исследовании мы применили все существующие современные ультразвуковые методики, для топической диагностики и дифференциации краев опухоли от перитуморального воспаления с целью профилактики излишнего повреждения здоровых тканей и соблюдения радикальности.

В нашем исследовании в одном случае из-за большого ороговения опухоли УЗИ было неинформативным.

2.4.2. Магнитно-резонансная томография

В нашем исследовании восьми пациентам на этапе планирования лечения было проведено МРТ исследование на аппарате SIEMENS MAGNETOM AERA 1.5T в дополнение к УЗИ с целью оценки глубины инвазии, периневральной инвазии.

Метод МРТ имеет высокотканевой контраст, которым можно управлять, выделяя те или иные детали изображения. Метод дает возможность получения изображений в любой плоскости, трехмерной реконструкции и не несет лучевой нагрузки. Установлено, что магнитно-резонансное исследование способно дифференцировать слои кожи, при этом эпидермис характеризуется

высокоинтенсивным сигналом и визуализируется в виде яркой однородной полосы. Подлежащая дерма характеризуется низкоинтенсивным сигналом и имеет вид широкой неоднородной полосы. Гиподерма имеет вид еще более широкой яркой полосы. Пространственное разрешение порядка 100-400 мкм не позволяет визуализировать слои эпидермиса, зону дермо-эпидермального сочленения и сосуды верхней части дермы.

Возможности использования МРТ для прижизненной диагностики заболеваний кожи изучаются. Показана способность МРТ распознавать зрелую фиброзную ткань по характерному низкому сигналу. Установлено, что контрастность изображения патологических образований в коже при МРТ зависит от их васкуляризации.

Установлено, что метод способен визуализировать некоторые опухоли кожи в виде хорошо различимых ярких гомогенных образований на фоне темного слоя изображения, соответствующего дерме [101, 153].

Известно, что изображения разных опухолей, полученные методом МРТ, отличаются в зависимости от морфологических особенностей строения и имеют вид от простого утолщения эпидермиса, до четко очерченных узлов [145].

Плоскоклеточный рак кожи в большинстве случаев имеет неспецифическую картину интенсивности МР-сигнала - с гипоинтенсивностью на T1-взвешенных изображениях по сравнению с мышцами и гиперинтенсивностью сигнала на T2-взвешенных изображениях, а также относительно однородным усилением на изображениях с контрастным усилением. Когда опухоль растет и внутри развивается некроз, она генерирует неоднородную интенсивность сигнала, при контрастном усилении появляется неусиленная область [112, 118]

Установлено, что метод позволяет четко определять положение опухоли кожи относительно эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки. Метод способен дифференцировать активную опухолевую ткань от некроза, что важно

для выбора места биопсии. МРТ перспективна для оценки глубины инвазии опухолей кожи, определения ее нижних границ, а также позволяет оценить периневральную инвазию.

Вместе с тем, недостаточное пространственное разрешение МРТ в плоскости отображаемого слоя, является причиной ограничения возможностей метода для определения периферических границ опухолей, что важно для получения оптимального косметического результата в сочетании с максимально радикальной терапией, особенно при локализации опухоли на косметически значимых областях кожного покрова. Но дополнение МРТ-исследования ультразвуковым исследованием решает эту проблему.

Известно клиническое применение МРТ для контроля эффективности хирургического и лучевого лечения опухолей. МРТ различает рецидив опухоли от рубцов по характерному МР-сигналу фиброзной ткани.

Для выявления поражения костей использовали компьютерную томографию с контрастным усилением.

2.5. Методика криодеструкции

Выбор способа криодеструкции зависел от локализации, формы, размера опухоли, глубины и направления инвазии. Техника выполнения криодеструкции соответствовала методическим рекомендациям, разработанным в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России.

Применяли открытый способ криогенного воздействия - в виде прямого распыления жидкого азота при помощи спрея по поверхности опухоли и закрытый, когда к опухоли прикладывается металлический инструмент, внутри которого циркулирует жидкий азот.

Обезболивание включало в одном случае проводниковую анестезию, у 26 пациентов инфльтрационную анестезию и в пяти случаях – комбинированный наркоз.

Для процедуры криодеструкции применяли разные аппараты: криораспылитель типа РА-01, криодеструктор «КРАСА» с плоскими и коническими аппликаторами, систему медицинскую криотерапевтическую (МКС), оснащенную вакуумными термоизолированными криозондами диаметром 1,5 и 3 мм.

В планируемую зону криогенного некроза включали всю опухоль с захватом окружающих тканей на основании дооперационных данных УЗИ и МРТ исследований. При этом учитывали, что Пустынский И.Н. в своих работах рекомендует с целью гарантированного разрушения всех опухолевых клеток во время одной процедуры выполнять минимум 3 цикла замораживания-оттаивания патологической ткани. В зону глубокого охлаждения необходимо включать всю опухоль с распространением не менее чем на 1 см на окружающие здоровые ткани (как и при хирургическом удалении) [20, 22].

Биопсию выполняли сразу после анестезии или после первого цикла криодеструкции. Известно, что даже повторный цикл криодеструкции не препятствует морфологической идентификации опухоли. Кроме того, полное удаление экзофитного компонента создавало на поверхности кожи ровную площадку и обеспечивало оптимальную адгезию тканей с аппликатором. Для остановки кровотечения использовали диатермическую коагуляцию в режиме спрея.

Аппликационный способ был использован в 23 (при 20 опухолях T1 и 3 – T3) случае с применением криодеструктора «КРАСА» (Рис. 2.5, 2.6). Размер и форма аппликатора подбирали индивидуально в зависимости от параметров опухолевого поражения. Форма аппликатора и его площадь позволяли перекрыть зону опухолевого поражения одномоментно или последовательно с наложением каждого последующего участка криовоздействия на $\frac{1}{4}$ площадки предыдущего охлаждения, так называемый метод «олимпийских колец». Обязательным условием являлось достижение полной адгезии с распространением зоны оледенения не менее 6 мм от видимой границы

опухоли. Экспозиция при температуре минус 40°C по краю аппликатора составляла 5 минут. Пассивное оттаивание обычно занимало 10-15 минут, после чего цикл охлаждения повторяли в тех же параметрах. Для повторного цикла использовали аппликаторы меньшей площади, чтобы избежать неадекватно большого повреждения здоровых тканей. Известно, что зона повторного оледенения формируется быстрее, чем при первом охлаждении. Кроме того, при повторении цикла увеличивается и объем криодеструкции.



Рисунок 2.5 Аппликационный способ криодеструкции



Рисунок 2.6 Зона замораживания после аппликационного способа криодеструкции

Методика орошения опухоли спреем хладагента с применением криораспылителя типа РА-01 была использована в девяти случаях (4 опухоли - Т2 и 5 – Т3) и позволяла выполнить криодеструкцию при сложном рельефе экзофитной части опухоли, а также в трудных анатомических локализациях, если аппликационный способ не обеспечивал надежной адгезии аппликатора с

изъязвленной кожей (Рис. 2.7, 2.8). Использование тканевых сорбентов жидкого азота усиливало локальное воздействие хладагента и способствовало промораживанию глубоких отделов опухоли до уровня поверхностных слоев подкожно-жировой клетчатки.



Рисунок 2.7 Кривоорошение опухоли аксиллярной области



Рисунок 2.8 Зона замораживания после криоорошения опухоли с использованием тканевого сорбента

В случаях, когда опухоль по результатам предоперационного обследования имела глубокие участки инвазии в подлежащие ткани, учитывая особенности распространения ледяного фронта, аппликационная и струйная методика не обеспечивали радикальность вмешательства либо приводили к избыточному повреждению здоровых тканей. К особенностям распространения ледяного

фронта при аппликационной и струйной методиках является - большое промораживание поверхности кожи при не соответствующем распространении ледяного шара в глубину. Проблема криодеструкции глубоко расположенных участков опухоли без избыточного повреждения здоровой кожи решилась в нашем исследовании применением пункционной технологии.

Пункционный способ с применением малоинвазивных криозондов отечественной криотерапевтической системы «МКС» был применен в четырех случаях для криодеструкции опухолей (Т3), сложных по форме и значительных по объему и глубине распространения (Рис. 2.9). Этот способ обладает большей мощностью в сравнении со струйной и аппликационной методиками.

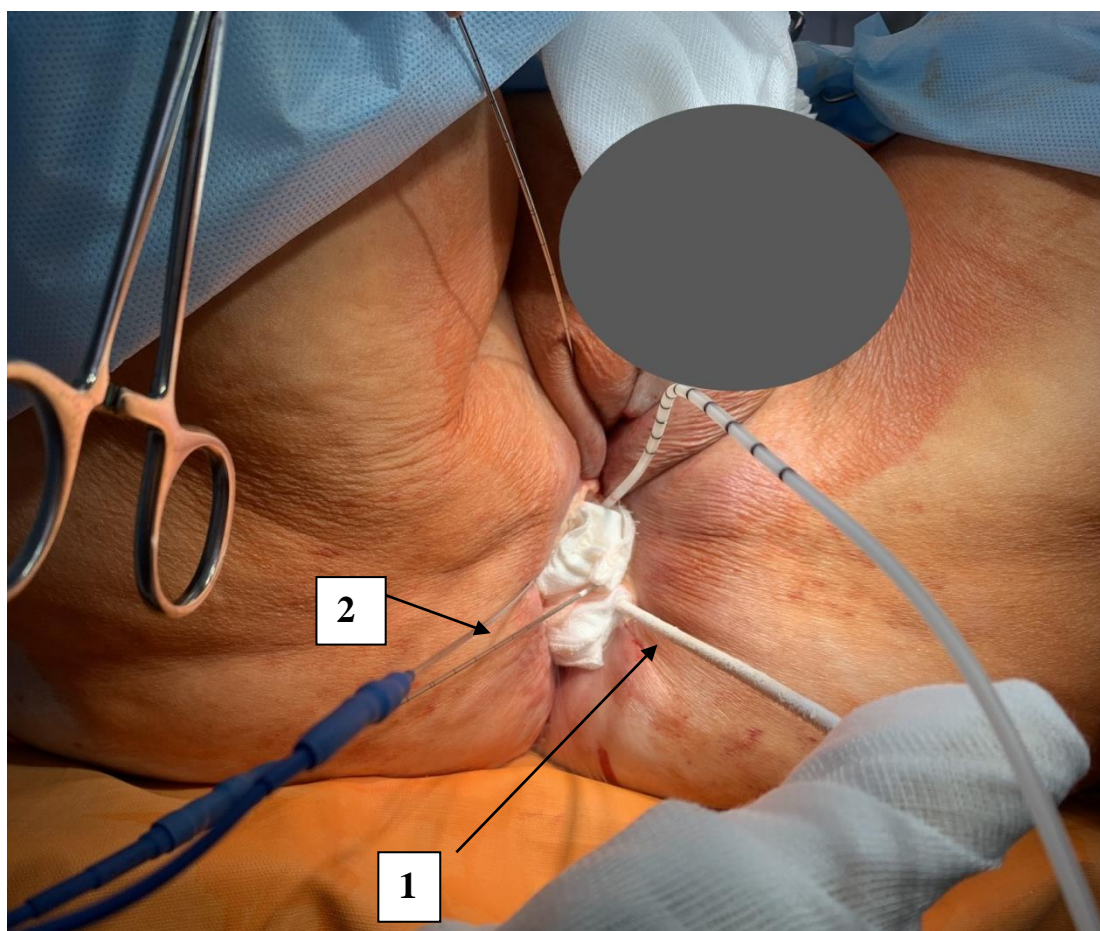


Рисунок 2.9 - Пункционный способ криодеструкции

1 – криозонд 3 мм «МКС»

2 – игольчатые термопары

У троих больных с местнораспространенным процессом (Т3), занимающим не менее 15 см поверхности кожного покрова, у одной пациентки с обширной

опухолью промежности с глубокой инвазией (Т3), у одной пациентки с местнораспространенной опухолью кожи щеки (Т3) криогенное лечение проводили многоэтапно с повторением циклов селективной локальной пункционной и струйной криодеструкции каждые 3 недели. Многоэтапное лечение носило плановый характер с целью последовательного подавления опухолевого роста до его полной санации, а остаточная опухоль не являлась свидетельством местного рецидива. Решение о многоэтапности проводимого лечения принималось на основании МРТ и УЗИ исследований при большом местном распространении опухоли и невыполнимости одномоментной радикальной санации всего очага.

2.6.Методики контроля криовоздействия

Мониторинг процесса криодеструкции включал помимо физикальных методов контроля регистрацию температурных параметров в зоне криодеструкции. Локальную температуру регистрировали многоканальным термоизмерительным комплексом «Термоскани», либо встроенной системой термоконтроля аппарата «МКС» с применением игольчатых термопар. Кроме того, навигацию криозондов, наведение в нужную точку биопсийных трепанов и зону оледенения контролировали ультразвуковым способом.

2.7.Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения

Для анализа результатов лечения больных с ПКРК были изучены такие показатели как раневые осложнения, утрата функциональности, болевой синдром, длительность заживления операционной раны, косметический результат, общая и безрецидивная выживаемость.

Для более точного изучения косметического дефекта и его влияния на реабилитацию больного после лечения ПКРК нами разработан способ его оценки.

Существует способ оценки дискомфорта на основе шкалы POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale, Draaijers, 2004), при котором определяют состояние рубца не только врачом, но и пациентом, который оценивает выраженность причиняемого рубцом дискомфорта (боль, зуд) и его внешний вид (цвет, толщину и др.). Чаще всего шкалу POSAS применяют для оценки послеоперационных рубцов. Недостатком этого способа является отсутствие интегрирования оценки врача и субъективной оценки пациента.

Известен также способ оценки боли с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), выполненной в виде градуированной линейки длиной 100 мм, концы которой соответствуют крайним степеням интенсивности боли ("нет боли" - на одном конце, "нестерпимая боль" - на другом). Пациенту предлагают поместить линию, перпендикулярно пересекающую ВАШ в той точке, которая соответствует его ощущению интенсивности боли. Этот способ оценивает только выраженность болевого синдрома [26].

Недостатками существующих методов является отсутствие учета влияния показателей, касающихся изменений образа жизни, социальной адаптации и психоэмоционального статуса пациента, связанных непосредственно с эстетическими и функциональными потерями из-за заболевания и наличия послеоперационного рубца.

Одной из главных целей медицинской помощи в онкологии является восстановление или сохранение качества жизни онкологических больных. В настоящее время качество жизни, связанное со здоровьем, рассматривается как интегральная характеристика физического, психического и социального функционирования больного человека, основанного на его субъективном восприятии. Само заболевание, а также грубый дефект после лечения может оказывать существенное негативное влияние на все основные слагаемые,

определяющие качество жизни. Для того чтобы определить влияние косметического результата лечения на физическое, психическое и социальное функционирование пациента нами был разработан и предложен способ его оценки.

В исследовании мы использовали многофакторную оценку: субъективное отношения пациента к оставшемуся после лечения рубцу, болевой синдром, эстетические и функциональные потери, вызванные заболеванием и наличием послеоперационного рубца, изменения образа жизни, социальной адаптации и психоэмоционального статуса пациента. Для этого была модифицирована визуально-аналоговая шкала и сформирован специальный опросник.

Способ оценки восстановления больных с косметическими дефектами после лечения включает в себя использование визуально-аналоговой шкалы, в котором пациенту предлагают выявить свое отношение к косметическому дефекту по опроснику, включающему 6 показателей: «Нарушения со стороны косметического дефекта ограничивают Вас в повседневных действиях и поведении», «Вы стараетесь лишней раз не появляться на людях», «Вы составляете распорядок дня, исходя из необходимости ухода за раной», «Вы стесняетесь своего внешнего вида или чувствуете себя дефектным», «Боль в области послеоперационного рубца», «Косметический результат» и оценивают степень негативного или позитивного отношения пациента к косметическому дефекту по каждому показателю с помощью цветовой визуально-аналоговой шкалы, выполненной в виде линейки длиной 10 см, градуированной слева направо в оттенках красного по мере убывания интенсивности цвета с переходом в зеленые тона по мере возрастания интенсивности цвета. Пациент на линейке самостоятельно указывает цветовое положение шкалы, соответствующее его состоянию, ориентируясь на частоту встречаемости соответствующего показателя, определяемую как «всегда», «часто», «редко», «очень редко», «никогда». При этом обратная сторона линейки представляет собой цифровую шкалу от 0 до 10 см и соотносится с цветовыми диапазонами,

которые выбирает пациент по каждому из шести показателей. Врач оценивает отношение пациента к косметическому дефекту до лечения, во время лечения и после лечения по каждому признаку в баллах, считая, что интервалу 0-2 см цифровой шкалы присваивают 1 балл, 2-4 см – 2 балла, 4-6 см – 3 балла, 6-8 см – 4 балла, 8-10 см – 5 баллов. Чем выше балл, тем выше оценивают эффективность реабилитации.

Отвечая на вопросы, пациент оценивал частоту встречаемости каждого из 6 показателей, соотнося интенсивность цвета с частотой встречаемости показателя. Наивысшая интенсивность красного соотносится с частотой «всегда», наивысшая интенсивность зеленого – с частотой «никогда». Более низкая интенсивность красного – с частотой «часто» и при переходе красного к зеленому - с частотой «редко». Более низкая интенсивность зеленого – с частотой «очень редко». Выбранное положение пациент отмечал на цветовой шкале (таблица 2.6).

Опросник включает в себя возможность оценить не только болевой синдром, но и образ жизни, социальную адаптацию больного, его психоэмоциональный статус и косметический результат.

Таблица 2.6 – Опросник способа оценки эффективности реабилитации больных с косметическими дефектами после лечения злокачественных новообразований наружных локализаций

Показатель	«всегда», по цифровой шкале : 0- 2 см	«часто», по о цифро- вой шкале: - 2-4 см	«редко», по цифро- вой шкале :- 4-6 см	«очень редко», по цифро- вой шкале : 6-8 см	«никогда», по цифро- вой шкале: 8-10 см
1.Нарушения со стороны косметического дефекта ограничивают Вас в повседневных действиях и поведении	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
2.Вы стараетесь	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов

лишний раз не появляться на людях					
3.Вы составляете распорядок дня исходя из необходимости ухода за раной	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
4.Вы стесняетесь своего внешнего вида или чувствуете себя дефектным	1	2	3	4	5
5.Боль в области послеоперационн ого рубца	1	2	3	4	5
6.Косметический результат	1	2	3	4	5

В таблице представлена оценка показателей отношения пациента к косметическому дефекту в баллах, присваиваемых по соотношению цветовой визуально-аналоговой шкалы пациента и цифровой шкалы врача.

Двусторонняя линейка, которая с одной стороны имеет визуально-аналоговую шкалу, а с другой - цифровую, позволяет объективно оценивать ответы пациента в виде количественного промежутка по цифровой шкале и соответственной оценки в баллах, при этом большее числовое значение указывает на более высокий уровень удовлетворенности пациента своим состоянием (Рис. 2.10).



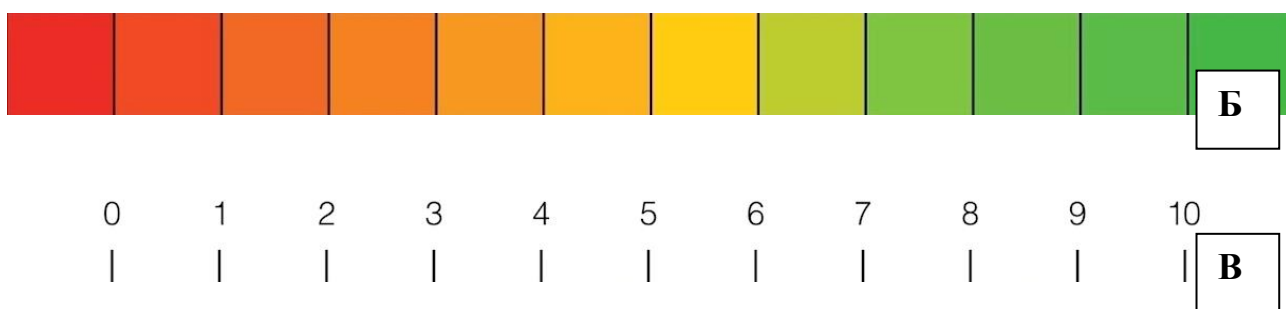


Рисунок 2.10 Визуально-аналоговая шкала А) корреляция между цветовым и цифровым значением Б)сторона пациента В) сторона врача

Оценка общего уровня степени удовлетворения результатом лечения интегрирована в одно целое благодаря использованию цветовой визуально-аналоговой шкалы и соотнесенной с ней цифровой шкалой от «0» до «10» см, где: «0» соответствует полной неудовлетворенности, а «10» - полному удовлетворению. Такая оценка является наглядной для обследуемого лица и приобретает объективный характер для исследователя, пригодный для статистического анализа.

Новизна данного способа подтверждена заявкой на Патент изобретения ФИПС. Вышеуказанные данные были использованы при разработке формулы изобретения: «Способ оценки эффективности реабилитации больных с косметическими дефектами после лечения злокачественных новообразований наружных локализаций» (патент №2722139).

2.8. Статистический анализ результатов

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обработаны с использованием программы MS Excel 2016. Статистический анализ проведен на персональном компьютере с операционной системой Windows 10, обработка результатов выполнена в программе SPSS Statistica 21 с использованием параметрической и непараметрической статистики.

Для всех количественных данных выполнена проверка на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные,

распределение которых не отличается от нормального, представлены через среднее значение (M), стандартную ошибку (m), 95% доверительный интервал (95% ДИ). Количественные переменные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, значения нижних и верхних квартилей. При сравнении двух независимых выборок с нормальным видом распределения данных, применена параметрическая статистика – t-критерий Стьюдента. Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использован непараметрический критерий Манна–Уитни. Пороговым уровнем статистической значимости нулевой гипотезы считали общепринятую в медицине величину $p=0,05$.

Для поиска зависимостей между количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для качественных параметров (степень дифференцировки опухоли, сопутствующая патология, рецидивы после лечения и т.п.) определены абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачах работы группах и подгруппах. Сопоставление их частотных характеристик проведено с помощью непараметрических методов χ^2 и χ^2 с поправкой Йейтса (для малых групп), точного метода Фишера [96].

Анализ безрецидивной и общей выживаемости проведен на основе оценки функции выживания Каплана-Мейера. Статистическая значимость определена при помощи теста логарифмического ряда (LogRanktest) [96].

Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировали тогда, когда имелись одинаковые результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

Для визуализации исходных клинических данных и результатов их анализа использовали модуль построения диаграмм системы Microsoft Office и графические возможности системы Statistica for Windows, SPSS [43].

ГЛАВА 3.

Сравнительный анализ результатов криогенного и хирургического лечения плоскоклеточного рака кожи.

Сопоставимость контрольной и опытной групп пациентов по основным характеристикам опухолевого поражения, показанная ранее специальным анализом, позволяет сравнивать конечные результаты криогенного и хирургического лечения.

3.1. Клинические особенности течения заболевания у пациентов основной и контрольной групп

Клиническая картина местных проявлений опухолевого поражения кожи всех пациентов обеих групп во многих чертах имела сходные проявления.

Жалобы пациентов на наличие опухоли или изъязвлений на коже сочетались с болями, кровоточивостью, бытовыми и косметическими неудобствами. Реже этому сопутствовали зуд и признаки гнойного воспаления (табл. 3.1). Статистический анализ показал полное сходство в жалобах больных обеих групп.

Таблица 3.1 - Клинические проявления заболевания

№ п/п	Симптомы	Основная группа n=32		Контрольная группа n =32		p (χ^2)
		n	(%)	n	(%)	
1	Появление опухоли	32	100,0	32	100,0	1,000
2	Косметический дефект	18	56,3	17	53,1	0,802
3	Изъязвление	12	34,4	12	34,4	1,000
4	Боли	4	12,5	2	6,3	0,392
5	Кровоточивость	6	15,6	2	6,3	0,131
6	Зуд	2	6,3	2	6,3	1,000
7	Гнойное отделяемое	1	3,1	1	3,1	1,000

На боли в основной группе жаловались четыре пациента, а в контрольной группе - два. Количественная оценка интенсивности болевого синдрома, оцененная при помощи ВАШ составила в основной группе в среднем 4,5 балла, а в контрольной -5.

Анамнез также содержал сходные черты, в которых преобладали непрерывное увеличение размеров опухоли и нарастание местной симптоматики. Интервал от появления первых симптомов заболевания до первичного обращения к врачу составлял от двух месяцев до года и в двух случаях достигал десяти лет. В основной группе у пациентов, получивших в конечном итоге криогенное лечение, это период колебался в диапазоне от одного года до трех лет, а группе хирургического лечения оставался в зоне от двух месяцев до одного года (табл. 3.2 и рис. 3.1). Статистический анализ не выявил достоверных различий в сроках обращения за счет большого разброса данных.

Таблица 3.2 - Распределение пациентов по срокам обращения к врачу в зависимости от момента появления первых симптомов заболевания.

Интервалы (мес.)	Число больных				p (χ^2)
	Криогенный метод		Хирургический метод		
	n	%	n	%	
0-2	4	12,5	8	25,0	0,201
3-4	5	15,6	5	15,6	1,000
5-6	6	18,7	5	15,6	0,741
7-11	2	6,3	4	12,5	0,392
12-36	10	31,3	6	18,7	0,249
Более 36	5	15,6	4	12,5	0,720
Всего	32	100,0	32	100,0	

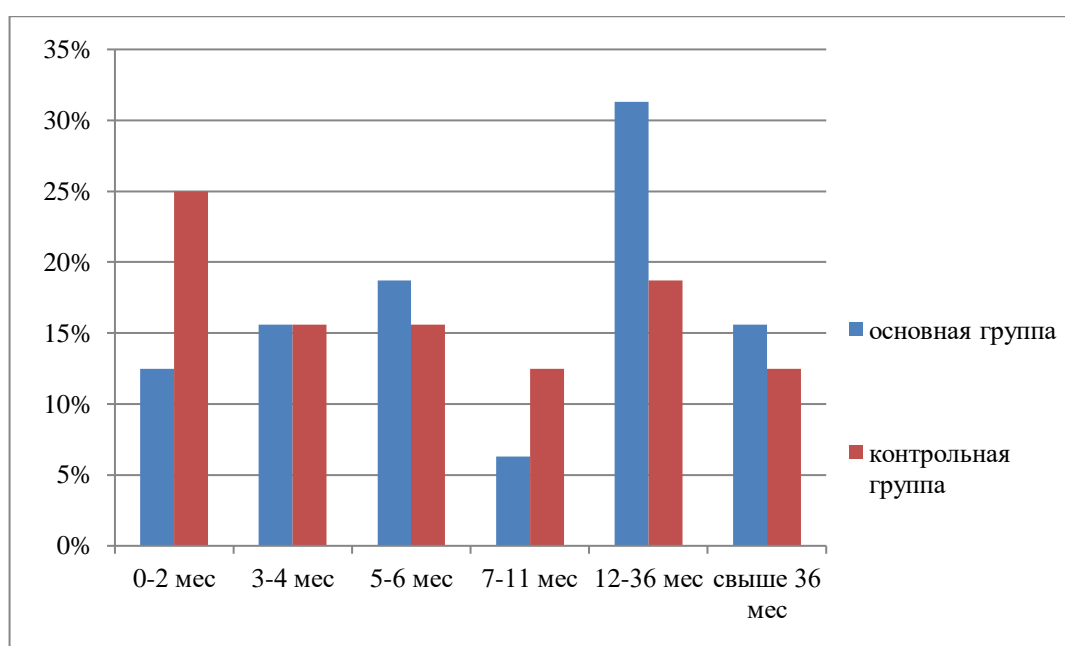


Рисунок 3.1. Оценка первичной обращаемости к врачу в зависимости от времени появления первых симптомов заболевания: заметно более раннее обращение к врачу пациентов группы хирургического вмешательства в сравнении с больными группы криогенного лечения.

Диагноз плоскоклеточного рака кожи при первичном обращении к врачу был установлен в обеих группах с практически равной частотой: 63% в основной группе и 66% - в контрольной (рис. 3.2 и рис. 3.3). Диагноз «базальноклеточный рак кожи» фигурировал в 16% - 31% случаев, а у 31% - 34% больных из числа всех пациентов злокачественный характер заболевания

был установлен после предварительной биопсии и последующей патоморфологической диагностики в специализированных онкологических учреждениях.

В группе криогенного лечения у одного пациента время до установки диагноза после первичного обращения составило 14 месяцев, такой же случай зарегистрирован и в контрольной группе – 15 мес. Оба наблюдения связаны с возникновением опухоли в области послеожогового рубца.

Позднее обращение к врачу, сложности первичной диагностики играли негативную роль в течении заболевания и его исходе. Тщательное формирование обеих групп позволило исключить фактор особенностей анамнеза при выборе метода лечения и этим нивелировать влияние догоспитального этапа на конечные результаты.

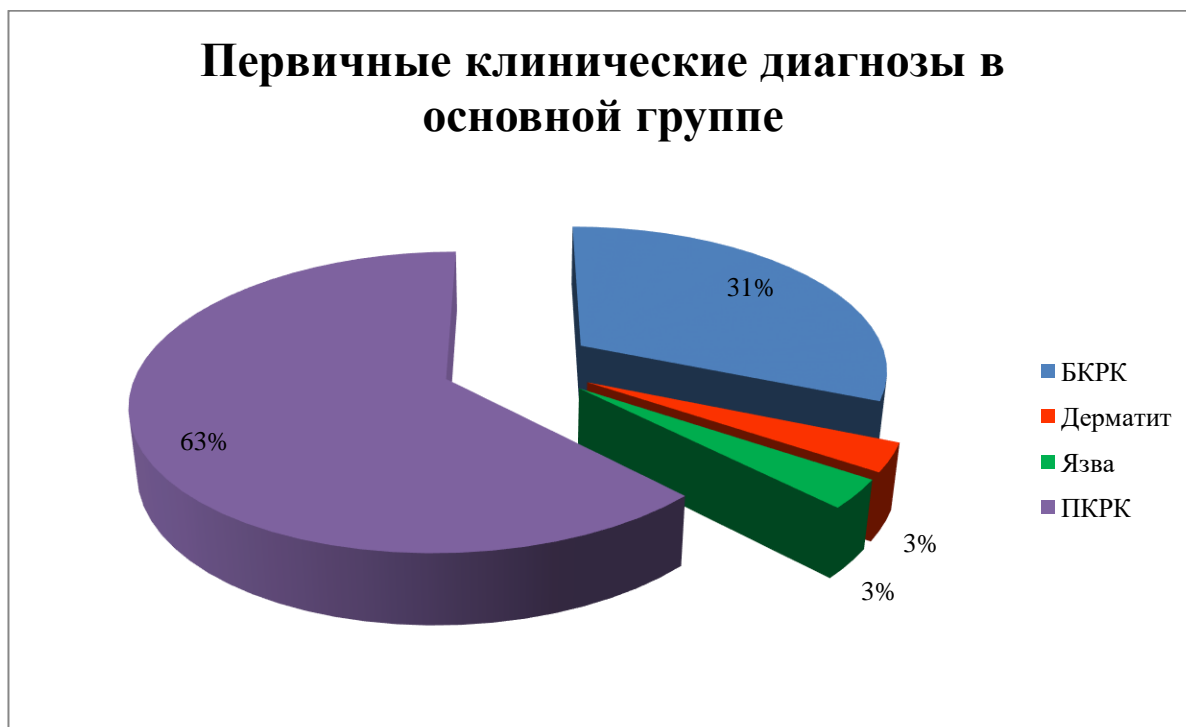


Рисунок 3.2 Первичные клинические диагнозы в основной группе

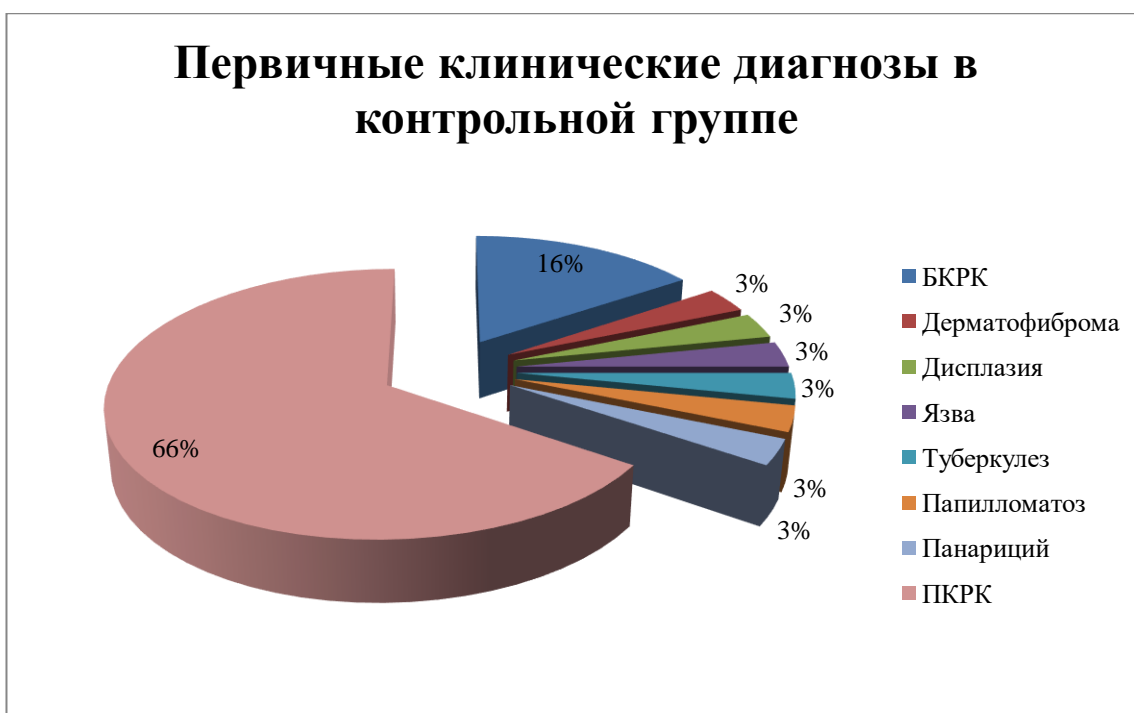


Рисунок 3.3 Первичные клинические диагнозы в контрольной группе

Status localis имел отличия при сравнении обеих групп. В основной группе у 18 пациентов (56%) диагностирована эндофитная клиническая форма роста опухоли, реже - у 14 (44%) больных опухоль имела экзофитный тип. В группе сравнения сложилась обратная пропорция: эндофитная форма роста опухоли зарегистрирована у 14 (44%) больных, а экзофитная у 18 (56%) пациентов.

Морфологическая верификация диагноза перед началом лечения была проведена у всех больных (Рис. 3.4). В группе криогенного лечения цитологическое исследование выполнено 21 (66%) пациенту, гистологическое подтверждение имели – 9 больных (28%), оба вида верификации - только у 2 (6%). В контрольной группе также часто, как и в основной, для верификации диагноза применялась цитология – у 18 (56%) больных, в остальных 14 (44%) случаях диагноз устанавливался на основании гистологии. Недостаточный уровень чувствительности цитологического исследования и обусловил 10 в основной и 11 случаев в контрольной группе неверно установленных первичных диагнозов.

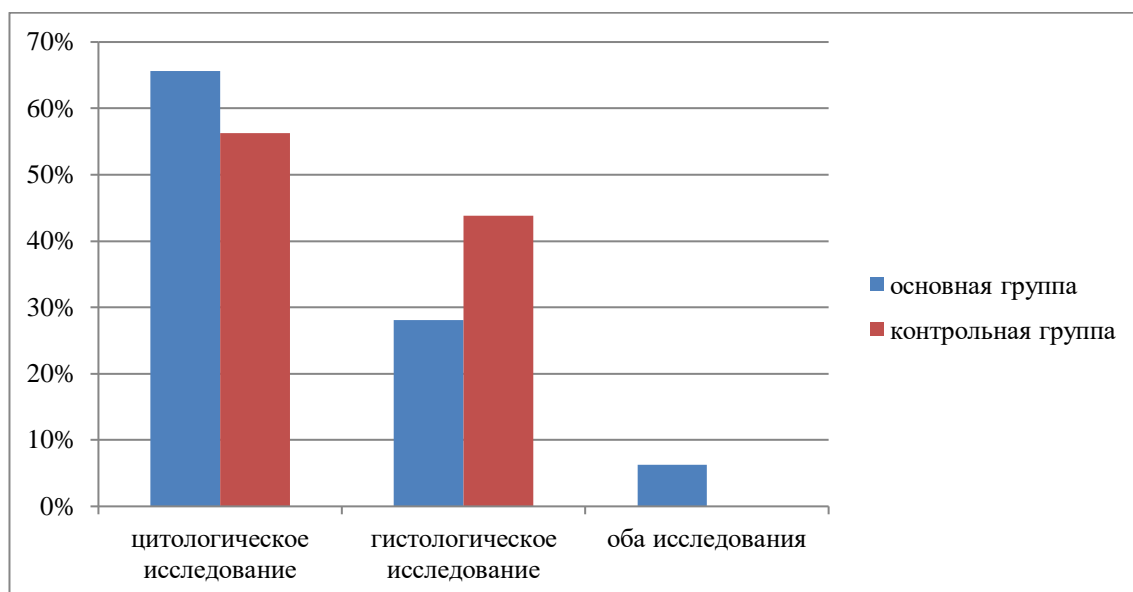


Рисунок 3.4. Методы морфологической верификации.

При определении степени дифференцировки опухолей выявлено, что в основной группе больше пациентов с более низкодифференцированными карциномами, чем в контрольной группе (59% против 41%), в которой преобладают больные с высокодифференцированным вариантом – G1 - 59% (см. табл. 3.4 и рис. 3.5). Полученные данные коррелируют с типом роста опухолей, представленным ранее при сравнении клинических форм опухоли (эндофитной и экзофитной). В контрольной группе не встречались низкодифференцированные формы опухолей G3, что свидетельствует о том, что в случаях криогенного лечения врачи имели дело с более агрессивными формами опухоли.

Таблица 3.3 - Степень дифференцировки опухоли у больных плоскоклеточным раком кожи

№ п\п	Степень дифференцировки	Основная группа N=32 (%)	Контрольная группа N=32 (%)	p (χ^2)
1	G1	13 (41%)	19 (59%)	0,134
2	G2	9 (28%)	13 (41%)	0,293
3	G3	10 (31%)	-	

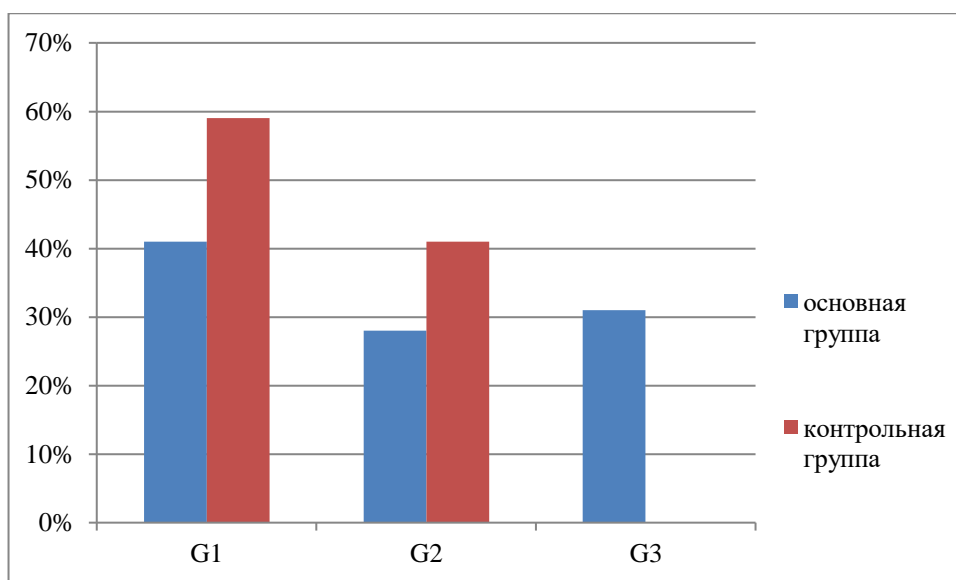


Рисунок 3.5 Степень дифференцировки опухоли у больных плоскоклеточным раком кожи

Полученные данные течения заболевания в группе криогенного лечения: агрессивная форма роста, низкая степень дифференцировки, длительные сроки от появления симптомов до первичного обращения к врачу на фоне пожилого возраста и сопутствующей патологии зачастую служили ограничивающими факторами для хирургического лечения и склоняли в пользу криодеструкции. Пожилой возраст, отягощенный коморбидным статусом, возможно и являлись причиной позднего обращения к врачу.

Результаты дополнительных исследований

Использование дополнительных методов исследования при подготовке больных к оперативному лечению регламентировано действующими стандартами. Для выполнения криодеструкции необходимо заранее и точно определить объем криохирургического вмешательства, что в свою очередь может определить возможность либо одномоментной санации зоны поражения, либо обозначить перспективы выполнения многоэтапных циторедуктивных процедур.

Всем пациентам криогенной группы было проведено ультразвуковое исследование на дооперационном этапе. Метод позволил дифференцировать зону опухолевого поражения от рубцовой ткани и воспаления. Ультразвуковое

исследование даже при экзофитном типе роста опухоли и клинически четко очерченных границах позволяло определить инвазию в подлежащие структуры (Рис. 3.6), что указывало на необходимость более глубокого промораживания и применения дополнительно кризондов для глубоких частей опухоли.

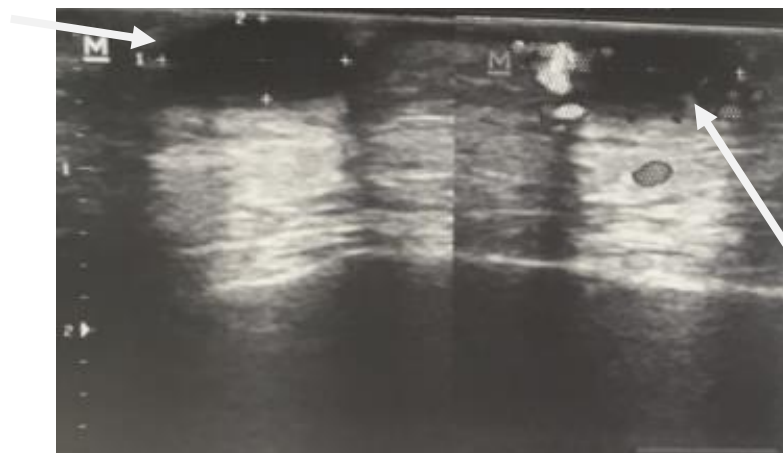


Рисунок 3.6 опухоль кожи с ровными, местами нечеткими контурами с признаками выхода за пределы кожи в подкожно-жировую клетчатку; слева исследование, выполненное в В-режиме, справа – дополненное цветным доплеровским картированием

В восьми случаях (Т3 – 7, Т2 - 1), когда из-за ороговения или в связи с труднодоступной локализацией по УЗИ не удалось оценить глубину инвазии и отследить все границы опухолевого поражения, было проведено МРТ-исследование (Рис. 3.7-3.9).

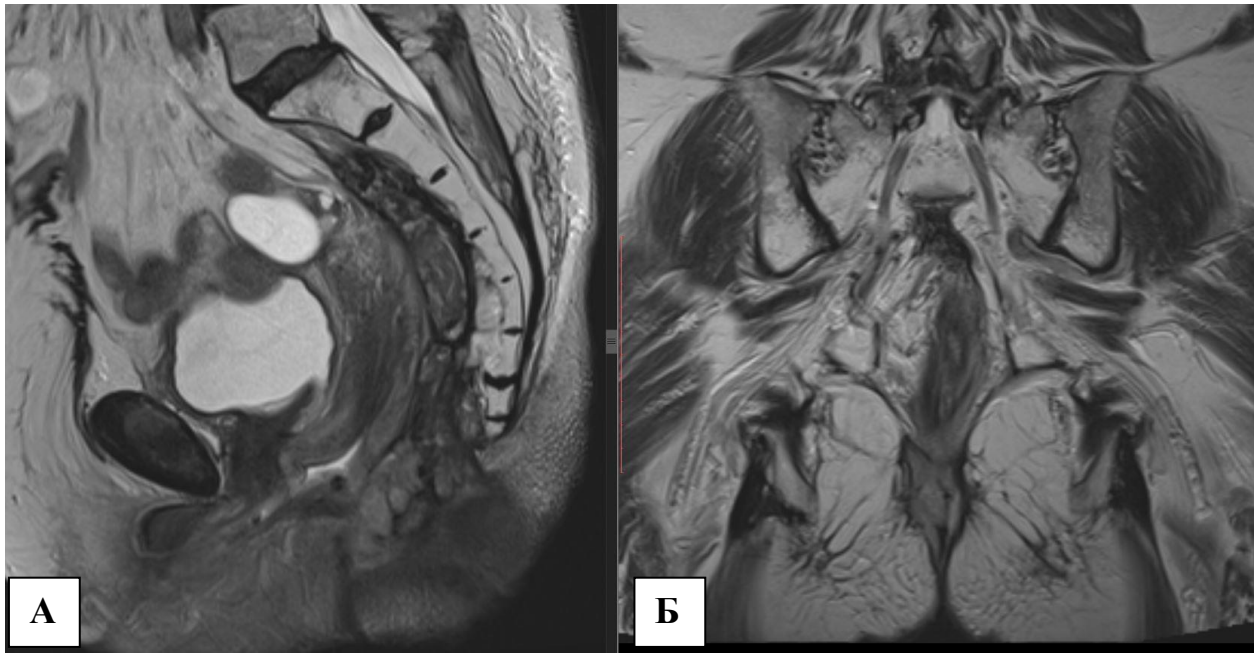


Рисунок 3.7 Пациентка 86 лет исследование на этапе планирования третьего этапа криодеструкции – МРТ позволило четко визуализировать в мягких тканях промежности и в перианальной области опухолевую ткань от окружающих неизмененных тканей А) аксиальная плоскость Б) фронтальная плоскость

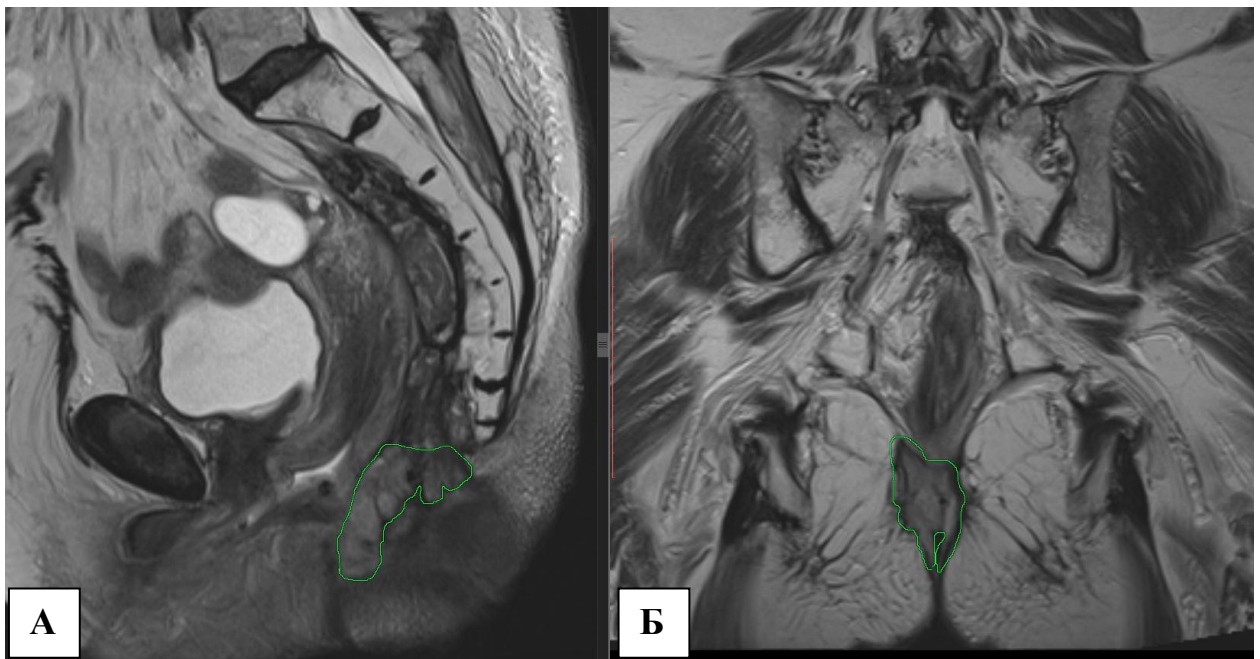


Рисунок 3.8 МРТ – снимок с обозначением границ опухоли, сложный контур опухолевой инфильтрации потребовал применения пункционной криодеструкции с применением криозондов диаметром 1,5 мм и орошения спреем жидкого азота А) сагитальная плоскость Б) фронтальная плоскость

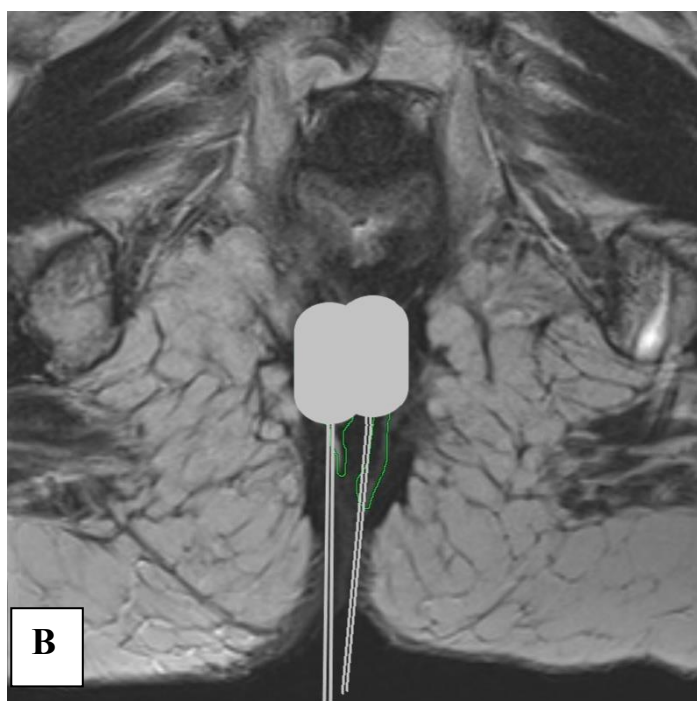
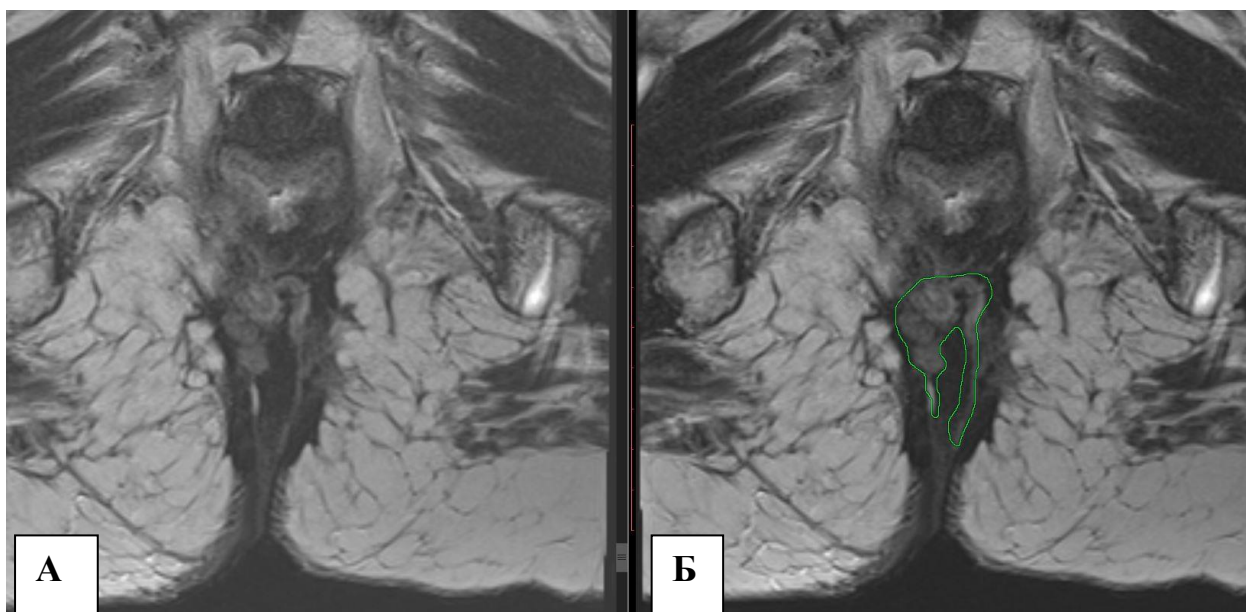


Рисунок 3.9 А) МРТ - снимок в аксиальной плоскости Б) с обозначением границ В) схема планирования позиции криозондов и прогнозируемой зоной глубокой пункционной криодеструкции

Определение способа лечения

В основной группе зарегистрировано семь пациентов, которым отказано в проведении лечения в городских стационарах. В четырех случаях отказ связан с выраженной сопутствующей патологией и невозможностью выполнения

адекватного анестезиологического пособия, из них у троих диагностированы карциномы распространенностью Т3 с локализацией на спине, голени и скуловой области и еще у одной опухоль Т1 на коже щеки. В одном случае хирургическое лечение технически невыполнимо, у пациентки с ПМЗО и локализацией местнораспространенного плоскоклеточного рака (Т3) на коже промежности, из-за проведенного ранее комплексного лечения по поводу аденокарциномы прямой кишки. В другом случае у пациентки также с опухолью промежности (Т1) получен отказ от проведения хирургического и лучевого лечения, в связи с выполненными ранее неоднократными хирургическими вмешательствами (1994-2009 гг) в этой области и лучевой терапией (СОД 40 Гр) по поводу другого плоскоклеточного рака. Еще в одном случае отказ от лечения был обусловлен невозможностью закрытия дефекта при помощи пластики в связи с размерами поражения опухолью Т3 (более 30 см), которая располагалась на послеожоговых рубцах, занимающих всю поверхность спины.

В группе сравнения одному больному было отказано в лечении в связи с сопутствующей патологией в другом учреждении, после чего он был прооперирован.

У двух пациентов с Т2 карциномами на коже лица принято решение о проведении криогенного лечения по причине первично-множественных злокачественных опухолей на голове, по поводу которых выполнялись неоднократные хирургические вмешательства и циклы лучевой терапии. На момент решения вопроса о дальнейшей тактике лечения в обоих случаях имелись синхронные опухоли. Троице пациентам с опухолью Т3 на коже туловища и нижней конечности и двоим пациентам с карциномами Т2 в области промежности и верхней конечности по сопутствующей патологии предложено только лучевое лечение, от которого больные воздержались.

Остальным 18 пациентам проведено криогенное лечение при опухолях Т1, расположенным на коже головы: в области щеки у 5 больных, носа – 5,

височной области – 2, заушной области – 1, околоушно-жевательной области – 1, скуловой области – 1, ушной раковины – 1, волосистой части головы – 1, лобной области – 1, кожи губы – 1. В 10 случаях на основании цитологического исследования был установлен предварительный диагноз – базальноклеточный рак кожи и для достижения наилучших косметических результатов было проведено криогенное лечение. В восьми случаях пациенты воздерживались от хирургического и лучевого лечения в области лица и после ознакомления со всеми достоинствами и недостатками существующих методов лечения и приняли решение о криогенном лечении.

Таким образом, у 13 (40,6%) пациентов криодеструкция оказалась единственно возможным вариантом лечения, в остальных случаях служила предметом выбора.

3.2. Сравнительная характеристика хирургического и криогенного методов лечения у пациентов с опухолью T1

Критериями сравнения разных методов лечения являлись: длительность операции или процедуры, объем кровопотери.

Длительность операции статистически достоверно выше в контрольной группе. При криогенном лечении время манипуляции составило $37,2 \pm 1,5$ минут против $61,7 \pm 5,6$ минут в контрольной группе ($p = 0,00004$).

Кровопотеря при криодеструкции более чем в 4 раза ниже по сравнению с хирургическим методом: в основной группе кровопотеря колебалась от 1 до 10 мл и в среднем, составила $3,25 \pm 0,6$ мл, а во время хирургического вмешательства - от 5 мл до 100 мл, в среднем - $12,5 \pm 25,1$ мл ($p=0,00002$). Перечень интраоперационных показателей представлен в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Интраоперационные показатели больных с опухолью T1

№ пп	Интраоперационные показатели	Основная группа N=20	Контрольная группа N=20	p (U)
1	Длительность операции	47,2 ± 1,5	61,7 ± 5,6	0,000
2	Кровопотеря, мл	7,6 ± 2,1	37,5 ± 13,7	0,000

3.3. Особенности криогенного лечения при местнораспространенном плоскоклеточном раке кожи T3

При обширном поражении у пятерых больных лечение проводили многоэтапно с применением криогенных технологий и повторением циклов криодеструкции каждые 3 недели. Техника криодеструкции местнораспространенных опухолей (T3) имела особенности. Многоэтапное лечение носило плановый характер с целью последовательного подавления опухолевого очага до его полной санации, а остаточная опухоль не являлась свидетельством местного рецидива. Подобная тактика оправдала себя при криохирургическом лечении обширных поражений с глубокой инвазией. Лечение в несколько этапов позволяло избежать одномоментной обширной и травматичной криодеструкции у пациентов старческого возраста. Перед каждым последующим этапом проводилось УЗИ и МРТ исследования для четкого планирования процедуры. Первая процедура охватывала весь объем опухолевого поражения с захватом здоровых тканей. Далее проводилась некрэктомия и селективная локальная криодеструкция очагов продолженного роста. С каждой последующей процедурой площадь опухолевого поражения сокращалась.

Все хирургические операции, в отличие от криодеструкции, как правило, имеют целью одномоментное и полное удаление опухоли. В контрольной группе также при местнораспространенном процессе в 3 случаях по результатам планового гистологического исследования края резекции были положительными, что в дальнейшем привело к продолженному росту опухоли.

Также к особенностям криодеструкции местнораспространенных опухолей относилось использование пункционной методики с применением малоинвазивных кризондов 1,5 мм отечественной криотерапевтической системы «МКС» для глубоких участков инвазии опухоли с целью достижения радикальности.

У двух пациенток объем поражения соответствовал Т3, карциномы локализовались на спине со степенью дифференцировки опухолевых клеток G3. В обоих случаях площадь поражения была более 15 см, а проведение хирургического пособия в полном объеме было невозможно в одном случае из-за невозможности проведения анестезиологического пособия по сопутствующей патологии, в другом по причине обширного послеожогового рубца, занимающего всю поверхность спины. Этапы лечения и результат представлены на рисунках 3.10-3.14.



Рисунок 3.10. Больная 85 лет, отказано в хирургическом лечении в связи с выраженной сопутствующей патологией



Рисунок 3.11. Та же пациентка через 2 недели после первого цикла криодеструкции, размеры раны увеличились за счет некроза и отторжения части опухоли



Рисунок 3.12. Продолжение лечения через 3 месяца, четвертая процедура криодеструкции. Селективная криодеструкция опухолевых очагов в дистальной части раны.



Рисунок 3.13. Криодеструкция остаточных очагов опухолевого роста на шестом месяце лечения



Рисунок 3.14. Состояние зоны поражения через 1,5 года после лечения

Еще у одной пациентки (Рис. 3.15-3.16) опухоль локализовалась на коже голени и имела первичное распространение Т3. В связи с выраженной

сопутствующей патологией отказано в хирургическом лечении в специализированном стационаре. Пациентка предъявляла жалобы на боли в области раны, ежедневные кровотечения, зловонный запах. В связи с кровотечением из распадающейся опухоли пациентку неоднократно госпитализировали. Без анестезии в условиях экстренного стационара был проведен первый этап струйной криодеструкции всей площади поражения и интактной кожи вокруг опухоли. Кровотечение прекратилось через сутки после проведения процедуры криодеструкции, также купирован болевой синдром. Через 14 суток отмечен некроз опухолевого узла, выполнена некрэктомия и второй цикл криодеструкции по той же методике. Через 2 недели появилась краевая эпителизация, но пациентка умерла от осложнений сопутствующей патологии.



Рисунок 3.15. Больная 86 лет первый цикл криодеструкции всей площади поражения с применением на кожного марлевого сорбента с вовлечением в зону оледенения краев кожной раны



Рисунок 3.16. Та же больная через 14 дней после первого цикла криодеструкции – формирование некротического струпа

Еще у одной пациентки с T3 поражением кожи промежности ВПЧ-ассоциированным ПКРК наиболее адекватным вариантом лечения выбрана многоэтапная криодеструкция в связи с анамнезом, в котором в 2008 г. ей была проведена задняя экзентерация таза и лучевая терапия на эту зону по поводу аденокарциномы нижеампулярного отдела прямой кишки (Рис 2.9).

Пациентке 86 лет с ПКРК скуловой области распространенностью T3 отказано в хирургическом лечении по причине сопутствующей патологии. Проведено многоэтапное криогенное лечение на основании предоперационного обследования, а также для профилактики лагофтальма.

Таким образом, пять пациентов с местнораспространенным процессом (T3) в нашем исследовании были пролечены в несколько этапов с использованием либо струйной методики, либо комбинации струйной и пункционной методик для глубоких участков инвазии. Еще трем пациентам с местнораспространенным опухолевым процессом было проведена криодеструкция аппликационным методом из нескольких взаимно перекрывающихся друг друга полей по типу «олимпийских колец». Выбор

данной методики обусловлен данными предоперационного обследования: поверхностным типом роста опухоли при большой площади поражения. Схема лечения пациентов с местнораспространенным опухолевым процессом представлена на рисунке 3.17.

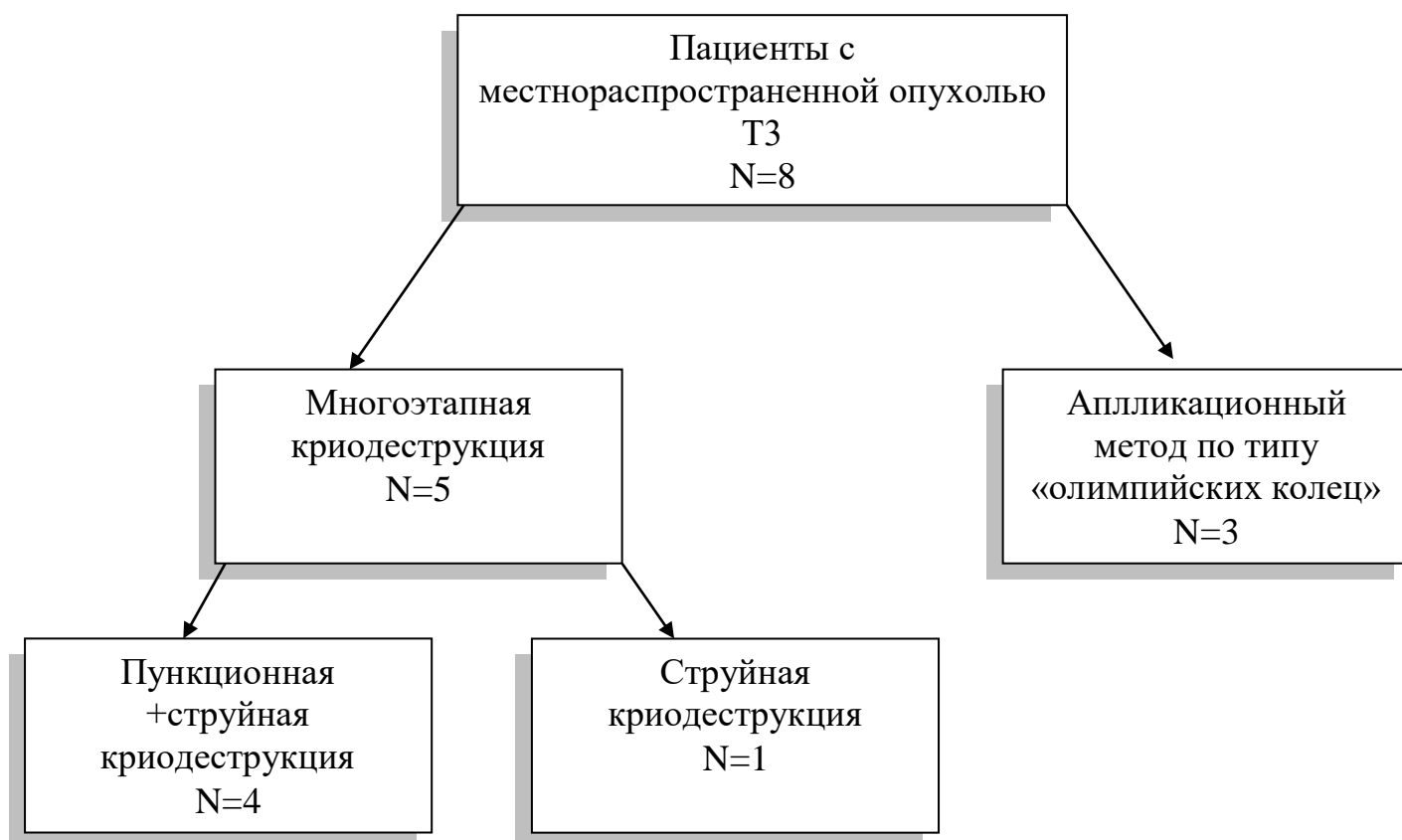


Рисунок 3.17 – Криогенное лечение пациентов с местнораспространенным ПКРК (T3)

3.4. Ближайшие и непосредственные результаты лечения

Критериями оценки результатов лечения служили: болевой синдром, осложнения, функциональные и эстетические результаты, качество жизни.

Болевой синдром является важным фактором в реабилитации больных после лечения онкологического заболевания. Здесь мы рассмотрим длительность болевого синдрома и потребность в анальгетической терапии, на его интенсивности более подробно остановимся далее в рамках комплексной оценки реабилитации больных. В основной группе болевой синдром был гораздо короче по времени (рис 3.18), либо вообще отсутствовал, что отличало

Длительность болевого синдрома после проведенного лечения в зависимости от распространенности первичной опухоли представлена в таблице 3.5. Между основной и контрольной группами у пациентов с распространенностью первичной опухоли Т1 и Т3 получена статистически значимая разница в длительности болевого синдрома.

Таблица 3.5 – Длительность болевого синдрома в зависимости от распространенности первичной опухоли

Первичная опухоль «Т»	Длительность болевого синдрома основная группа (дни)	Длительность болевого синдрома контрольная группа (дни)	p (U)
Т1	0,20±0,52	2,90±1,21	0,000
Т2	2,50±1,73	3,00±1,41	0,885
Т3	2,12±1,12	6,37±2,72	0,002

При этом больные основной группы в первые дни послеоперационного периода не нуждались в анальгетической терапии – только в двух случаях: у пациента с опухолью Т2 на дистальной фаланге III пальца левой кисти и у пациентки с опухолью Т2 кожи промежности, они принимали препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств на протяжении трех дней. Выраженность болевого синдрома у этих пациентов по шкале ВАШ была оценена в 3-4 балла. Стоит отметить, что пациенты с опухолевым распространением соответствующим Т1 и Т3 не нуждались в анальгетической терапии.

В контрольной группе потребность в обезболивании сохранялась у всех больных в течение $3,59 \pm 2,39$ дней.

Осложнений после криогенного лечения выявлено не было. Два пациента предъявляли жалобы на длительную лимфорею – характерную особенность криогенного лечения, которая не является осложнением. В обоих случаях опухоль располагалась на коже промежности и соответствовала Т2 и Т3. У одной пациентки длительность лимфореи составляла восемь дней, не требовала

дополнительных вмешательств и не мешала заживлению. У другой пациентки отмечена длительная лимфорея после второго этапа криодеструкции при запланированном многоэтапном вмешательстве, которая составила 12 дней. В этом случае лимфорея также не мешала восстановлению и не требовала дополнительных вмешательств.

В контрольной группе у 3 (9,4%) больных зафиксированы осложнения после операции, которые представлены некрозом лоскута в 2 (6,3%) случаях у пациентов с локализацией опухоли на коже спины и голени и серомой значительных размеров в одном (3,1%) с локализацией опухоли на коже спины. Все осложнения случились после лечения первичных опухолей распространенностью T3.

Функциональные и эстетические результаты с сохранением формы и функции органов упоминается многими авторами как общее достоинство криогенного метода лечения. Конкретно в нашем исследовании через 1-1,5 месяца после криодеструкции рака кожи производили осмотр пациентов. К этому времени наступала эпителизация раны, и формировался рубец при поражениях размерами не превышающих 3 см.

Число пациентов с первичной опухолью T1 составляет 20 человек в обеих группах сравнения с локализациями опухоли в 19 случаях на коже головы. Выбор криогенного метода лечения в этом случае был связан с особой косметической важностью локализации. В одном случае поражения кожи промежности, как указывалось выше, криогенный метод был выбран в связи с противопоказаниями к лучевому и хирургическому лечению.

После криогенного лечения во всех случаях T1 удалось достичь малозаметных, эстетически приемлемых рубцов. Для иллюстрации приведем фотографии некоторых пациентов (Рис.3.19 – 3.21).

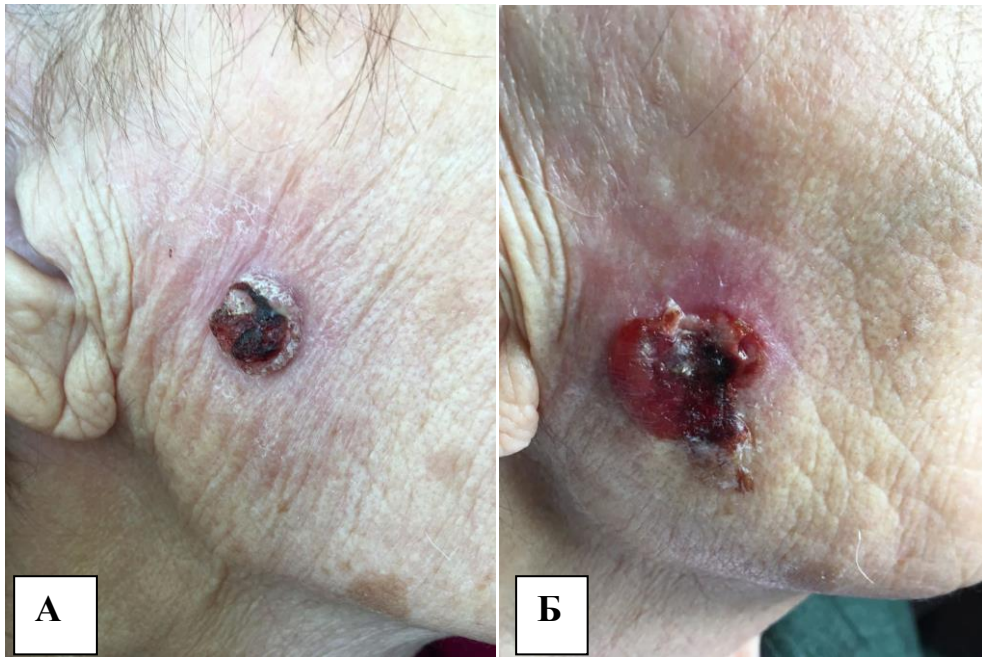


Рис 3.19. А) Плоскоклеточный рак кожи правой щеки I стадии у пациентки 89 лет Б) через 2 недели после криодеструкции - видна зона некроза

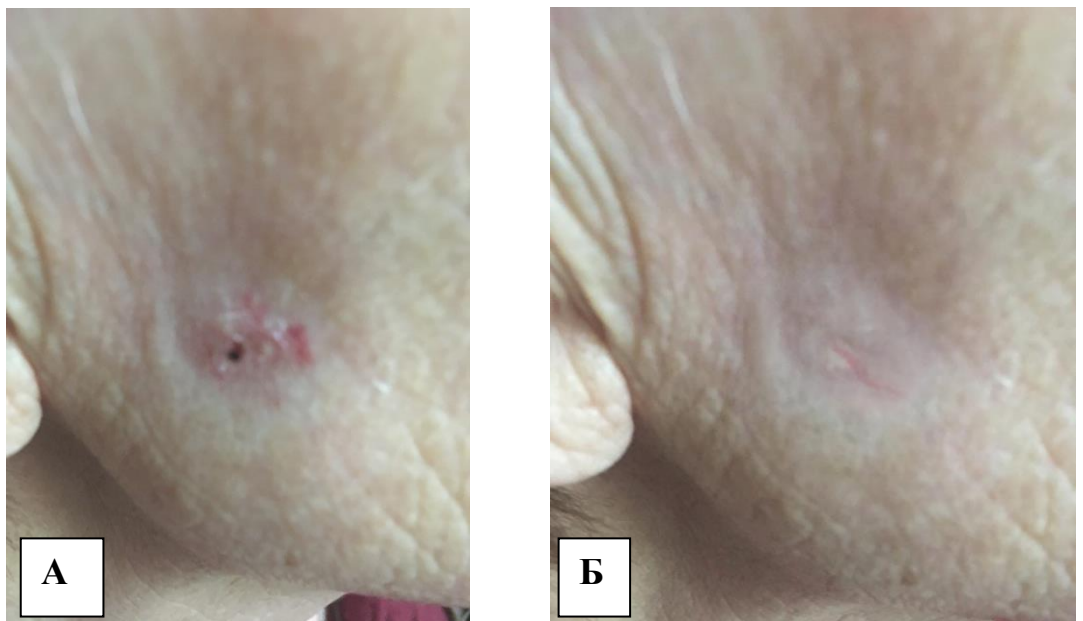


Рис 3.20 А) та же пациентка через 1 месяц после криодеструкции Б) через 1,5 месяца после криодеструкции - имеется мягкий малозаметный рубец без признаков рецидива



Рис 3.21. А) плоскоклеточный рак кожи красной каймы нижней губы Т1 у пациента 68 лет. Б) через 3 месяца после криогенного лечения отторжение струпа и полный регресс опухоли с хорошим эстетическим результатом. Контрольный осмотр через год.

У остальных восьми пациентов, исключая четверых больных пролеченных многоэтапно, через 6 - 8 месяцев после криодеструкции рубец также становился мягким и приобретал цвет окружающих тканей (Рис. 3.22-3.24).



Рисунок 3.22. Больной 87 лет. Плоскоклеточный рак кожи скуловой области Т3N0M0



Рисунок 3.23. Тот же больной через 2 недели после криогенного лечения. Видна область некроза, сформировавшегося после криодеструкции



Рисунок 3.24. Тот же больной через 1 год после криогенного лечения. Полная регрессия опухоли и формирование малозаметного рубца.

Органотипическое заживление с формированием мягких рубцов позволяло осуществлять последующий адекватный онкологический контроль

над зоной опухоли, что у трёх пациентов позволило вовремя выявить местный рецидив и провести его лечение. У трёх пациентов карцинома первично располагалась на коже щеки, опухоли имели экзофитный тип роста. У одной пациентки на коже щеки распространение соответствовало символу T3, сопровождалось инвазией в подкожно-жировую клетчатку, у двух других – T1 и T2 размеры поражений превышали 1 см, и расположение соответствовало зоне среднего риска. У всех троих появились клинические симптомы рецидива через 9-11 месяцев.

Хирургическое вмешательство всегда сопряжено с необходимостью пластического закрытия дефекта тканей, особенно сложного после иссечения опухоли в области головы и шеи. Пластика местными тканями была использована у 21 (65,6%) пациента в группе хирургического лечения, свободным лоскутом у 5 (15,6 %) пациентов и лоскутом на сосудистой ножке в 6 (18,8%) случаев. В трёх случаях оказалось невозможным выполнение пластического закрытия дефекта: двум пациентам выполнена резекция ушной раковины в другом случае потребовалась экзартикуляция ногтевой фаланги. Виды пластики, использованные во время хирургических операций, представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Виды пластического замещения дефектов после хирургического лечения

№ п\п	Вид пластики	Число больных n (%)
1	Свободная кожная пластика	5 (15,6%)
2	Кожно-мышечный лоскут на сосудистой ножке	6 (18,8%)
3	Пластика перемещенными лоскутами	21 (65,6%)

3.5. Оценка эффективности реабилитации больных с косметическими дефектами

Качество жизни больных после проведенного лечения является основными фактором, в случаях, когда разные методы приводят к сопоставимым онкологическим результатам.

Для более точного изучения косметического дефекта и его влияния на восстановление больного после лечения ПКРК мы использовали способ его оценки, предложенный нами (Глава 2).

У пациентов обеих групп отмечалась динамика к постепенному улучшению самочувствия и оценке косметического дефекта в течение 6 месяцев после операции. Результаты оценок по шкале «косметический результат», «боль в области послеоперационного рубца» увеличивались и, как следствие, выросли зависимые от этих показателей шкалы.

Для оценки реабилитации использованы данные, полученные от 30 больных ПКРК, лечившихся в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова в период 2017-2019 гг.

Динамика изменения отношения пациента к косметическому дефекту вызванному наличием опухоли и лечением представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Косметический результат

№ п\п	Сроки лечения	Криогенное лечение, баллы (n=15)	Хирургическое лечение, баллы (n=15)	p(t)
1	До лечения	1,47±0,74	1,13±0,35	0,32
2	Через 1 месяц	3,53±0,64	3,00±0,76	0,05
3	Через 3 месяца	3,93±0,59	3,13±0,52	0,04
4	Через 6 месяцев	4,00±0,76	3,09±0,83	0,008

Динамика изменений уровня дискомфорта, связанного с болевыми ощущениями в опухоли\ране представлена в таблице 3.8

Таблица 3.8 - Боль в области опухолевого поражения и последующего послеоперационного рубца

№ п\п	Сроки лечения	Криогенное лечение, баллы (n=15)	Хирургическое лечение, баллы (n=15)	p(t)
1	До лечения	3,20±1,42	3,20±1,78	1,00
2	Через 1 месяц	4,67±0,49	4,40±0,9	0,77
3	Через 3 месяца	4,67±0,48	3,00±1,30	0,002
4	Через 6 месяцев	4,93±0,26	3,93±1,16	0,009

В предложенном нами способе оценки реабилитации дополнительно учитывались показатели, касающиеся изменений образа жизни, социальной адаптации и психоэмоционального статуса пациента и связанные непосредственно с эстетическими и функциональными потерями из-за заболевания и наличия послеоперационного рубца. Динамика изменений показателей в оценке образа жизни, социальной адаптации и психоэмоционального статуса представлена в таблицах 3.9-3.12.

Таблица 3.9 – оценка влияния косметического дефекта на образ жизни (нарушения со стороны косметического дефекта ограничивают Вас в повседневных действиях и поведении)

№ п\п	Сроки лечения	Криогенное лечение, баллы (n=15)	Хирургическое лечение, баллы (n=15)	p(t)
1	До лечения	3,20±0,77	2,53±1,06	0,06
2	Через 1 месяц	4,20±1,01	4,47±0,74	0,41
3	Через 3 месяца	4,40±0,50	4,45±0,79	0,21
4	Через 6 месяцев	4,60±0,50	4,60±0,63	1,00

Таблица 3.10–оценка влияния косметического дефекта на образ жизни (Вы составляете распорядок дня исходя из необходимости ухода за раной)

№ п\п	Сроки лечения	Криогенное лечение, баллы (n=15)	Хирургическое лечение, баллы (n=15)	p(t)
1	До лечения	2,00±0,37	1,60±0,91	0,04
2	Через 1 месяц	2,73±0,88	2,53±0,99	0,56
3	Через 3 месяца	3,73±0,88	3,40±0,63	0,24
4	Через 6 месяцев	4,60±0,83	4,67±0,72	0,82

Таблица 3.11– оценка влияния косметического дефекта на социальную адаптацию (Вы стараетесь лишний раз не появляться на людях)

№ п\п	Сроки лечения	Криогенное лечение, баллы (n=15)	Хирургическое лечение, баллы (n=15)	p(t)
1	До лечения	1,93±0,96	1,80±0,86	0,69
2	Через 1 месяц	3,80±1,32	3,33±1,17	0,32
3	Через 3 месяца	4,20±0,86	4,73±0,45	0,04

4	Через 6 месяцев	4,87±0,35	4,60±0,50	0,11
---	-----------------	-----------	-----------	------

Таблица 3.12 - оценка влияния косметического дефекта на психоэмоциональный статус (Вы стесняетесь своего внешнего вида или чувствуете себя дефектным)

№ п\п	Сроки лечения	Криогенное лечение, баллы (n=15)	Хирургическое лечение, баллы (n=15)	p(t)
1	До лечения	1,93±1,34	1,73±0,79	0,62
2	Через 1 месяц	3,47±0,83	3,53±1,40	0,87
3	Через 3 месяца	4,13±0,64	3,93±0,88	0,48
4	Через 6 месяцев	4,93±0,25	4,60±0,50	0,12

В таблице 3.13 приведены обобщенные данные пациентов по способу оценки эффективности реабилитации больных с косметическими дефектами после лечения ПКРК.

Таблица 3.13 - Реабилитация больных ПКРК после криогенного и хирургического видов лечения

№ п\п	Сроки лечения	Криогенное лечение, баллы (n=15)	Хирургическое лечение, баллы (n=15)	p(t)
1	До лечения	13,87 ±3,99	12,00±3,68	0,19
2	Через 1 месяц	22,66±3,82	21,40±4,54	0,41
3	Через 3 месяца	25,93±2,9	24,46±2,94	0,18
4	Через 6 месяцев	27,06±1,62	24,26±3,61	0,01

Косметический дефект меньше тревожил пациентов группы криогенного лечения по сравнению с прооперированными пациентами (Рис. 3.25). Сравнивая оба метода лечения, у пациентов, которые перенесли криодеструкцию, уровень жизни опосредованный дефектом после лечения через 6 месяцев статистически достоверно выше, чем у больных перенесших хирургическое лечение (27,06±1,62 баллов против 24,26±3,61 баллов соответственно, $p=0,01$ ($p<0,05$)). После лечения наблюдается динамика по планомерному увеличению этого показателя в обеих группах, оставаясь по-

прежнему выше в основной группе, что связано с появлением осложнений после хирургического лечения - некроза лоскутов.



Рисунок 3.25. Сравнение уровня реабилитации больных ПКРК в зависимости от вида лечения

3.6. Результаты лечения паллиативной группы больных

Процедура паллиативной криодеструкции выполнена 8 больным в случаях местнораспространенного плоскоклеточного рака кожи с явлениями распада, инфицирования и кровотечения. Криогенное лечение в амбулаторных условиях НМИЦ онкологии имени Н.Н.Петрова получили 5 больных, 3 - в городской больнице Святого Великомученика Георгия, куда больные были госпитализированы по «скорой помощи» в связи с кровотечением из опухоли.

Все пациенты удовлетворительно переносили процедуру криодеструкции. Осложнений после манипуляции не было. Длительность лимфореи составляла не более двух недель.

В течение первых двух-трех часов после манипуляции четверо больных жаловались на усиление боли из-за «чувства распираания» в зоне поражения, но уже к концу дня испытывали облегчение. На вторые сутки после лечения у всех восьми пациентов отмечено улучшение общего состояния (у пациентки с локализацией опухоли на нижней конечности после двух циклов криодеструкции за счет снижения болевого синдрома и активизации отмечено улучшение общего состояния с 3 баллов до 2 по шкале ECOG), что проявлялось исчезновением вынужденного положения, снижением мышечного напряжения, большей активностью и более доверительным контактом с врачом. К концу первой недели после первого этапа криодеструкции у всех пациентов отмечено клинически и статистически достоверное снижение болевого синдрома в соответствии с ВАШ на 2-4 балла (до проведения паллиативной криодеструкции по ВАШ – $4,2 \pm 1,8$, после проведения – $1,5 \pm 1,3$, $p=0,011$ (критерий Уилкоксона)), позволившее снизить дозу принимаемых анальгетических препаратов, в четырех случаях до полного отказа от обезболивания.

У всех пациентов отмечено развитие обширного влажного некроза опухоли, снижение признаков интоксикации и улучшение общего состояния. Причиной позитивного сдвига могло быть выключение из кровообращения объемного участка инфицированной опухоли, уменьшение резорбции раневого отделяемого и зоны опухолевого поражения, что в конечном итоге и способствовало снижению интоксикации. После формирования линии демаркации начиналось формирование сухого струпа. Обычно на фоне постепенного отторжения струпа по его краям, а иногда и под ним формировалась гнойная прослойка. При усилении болезненности, расширении зоны воспалительной гиперемии и появлении субфебрилитета выполняли частичную некрэктомию и фенестрацию струпа для свободного оттока гнойного отделяемого. Случаи прогрессирования воспаления требовали полной некрэктомии, по окончании которой выполняли очередной этап

криодеструкции с селективной обработкой отдельных участков резидуальной опухоли. С каждой последующей процедурой повторялась последовательность основных приемов: криовоздействие, некрэктомия, селективное точечное криовоздействие и очередная некрэктомия. Местное ведение раны соответствовало общим принципам гнойной хирургии.

Индивидуальный анализ отдаленных результатов показал, что одна пациентка (12,5%) 66 лет с поражением на коже шеи умерла от сердечно-сосудистых осложнений, не связанных с опухолью, через два месяца после первого этапа криодеструкции. У двух пациентов (25%) 72 лет (опухоль кожи промежности) и 83 лет (опухоль кожи волосистой части головы) через 4 и 6 месяцев соответственно зарегистрировано прогрессирование заболевания с поражением регионарных и отдаленных лимфатических узлов. Пациенты умерли в результате прогрессирования заболевания. Двое больных (25%) 78 лет с локализацией опухоли на коже промежности получили лечение 4 месяца назад с выраженным положительным эффектом (снижение болевого синдрома на 2 и 4 балла по шкале ВАШ, регресс опухоли по данным МРТ-исследования, улучшение общего состояния за счет уменьшения слабости и утомляемости), находятся под наблюдением.

У трех больных (37,5%) достигнут стойкий регресс заболевания с эпителизацией раны. Пациенты остаются под диспансерным наблюдением. Общее состояние этой категории больных с учетом неизлечимости заболевания можно считать удовлетворительным и его определяют выраженные сопутствующие заболевания. Рубцовые изменения и нередкие изъязвления в зоне опухоли не требуют активного вмешательства и не усугубляют качество жизни пациентов. Изменение статуса по ECOG у этих больных не произошло в связи с полиморбидностью.

Медиана общей выживаемости в группе паллиативной криодеструкции составила $26,0 \pm 2,1$ мес. (95% ДИ 21,8 – 31,2)

Группа сравнения была выделена для этой части больных по данным архивных историй болезней хосписа №2 Санкт-Петербурга. Результаты паллиативного лечения инкурабельных больных в условиях хосписа не подвергались сравнительной статистической обработке. Все пациенты этой группы с распадающимися обширными опухолями нуждались в ежедневном уходе и санитарных перевязках. Они имели выраженный болевой синдром, который купировался только наркотическими анальгетиками, а общее состояние последние месяцы определялось опухолевой интоксикацией. Длительность болезни по данным анамнеза составляла от 9 месяцев до 3 лет. Медиана общей выживаемости составила $23,0 \pm 3,5$ мес. (95% ДИ 16,1 – 29,9). Выполнение хирургических вмешательств во всех случаях представлялось технически неоправданным, имело крайне высокий риск, заведомо плохой прогноз по риску развития рецидива. Возможность криогенного лечения не рассматривалась. При этом пациенты клинически мало отличались от тех, которым была оказана специализированная помощь в виде паллиативной криодеструкции при срочной госпитализации в общехирургические отделения по поводу кровотечения (табл. 2.3, табл. 2.4, рис. 2.3, табл. 2.4). Во всех случаях врачами хосписа причиной смерти была указана раковая интоксикация.

Таблица 3.14 – Результаты лечения группы паллиативной помощи

№ п\п	Исходы лечения	Паллиативная криодеструкция	Симптоматическая терапия
1	Регресс заболевания	6	0
2	Медиана общей выживаемости	$27 \pm 2,1$ мес.	$23 \pm 3,5$ мес.
3	Причина смерти	1 - осложнения сопутствующих заболеваний 2 – прогрессирование ПКРК	8 – прогрессирование, раковая интоксикация
	Число больных	8	8

3.7. Общая и безрецидивная выживаемость больных плоскоклеточным раком кожи после лечения

Общая выживаемость была оценена в обеих группах больных. Время наблюдения за пациентами криогенной группы составило в среднем - $23,5 \pm 17,9$ месяцев, а в группе хирургических операций - $35,4 \pm 22,5$ месяцев.

При анализе общей выживаемости пациентов в группах в зависимости от проведенного лечения, медиана в обеих группах достигнута не была. 75% квартиль в группе криогенного лечения составил $24,0 \pm 5,2$ месяцев, в группе хирургического лечения 75% квартиль достигнут не был (Рис. 3.26). Статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p=0,181$).

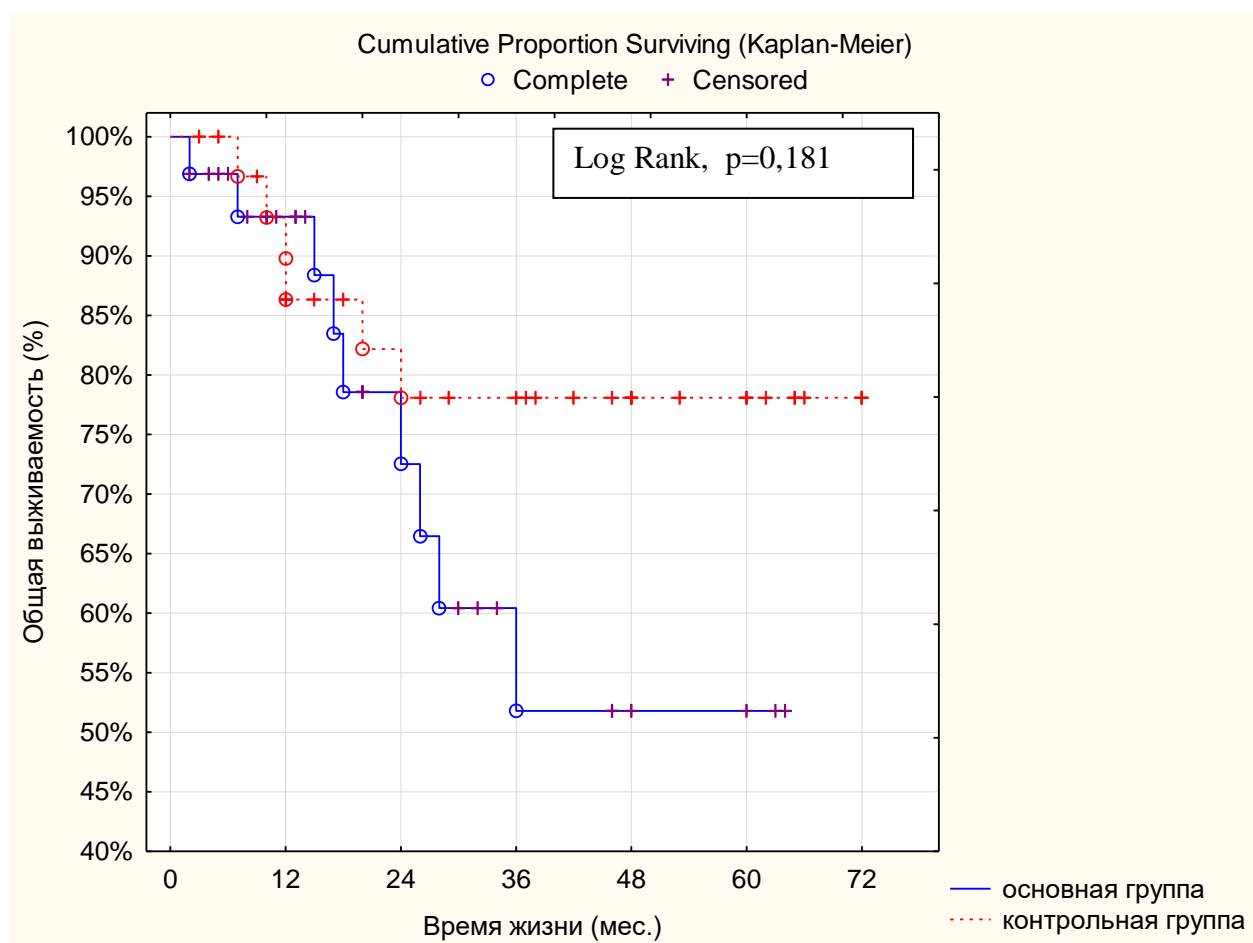


Рис 3.26. Общая выживаемость больных плоскоклеточным раком кожи в зависимости от вида лечения

При анализе скорректированной выживаемости больных медиана и 75% квартиль в основной и контрольной группах достигнуты не были (Рис. 3.27). Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p=0,576$).

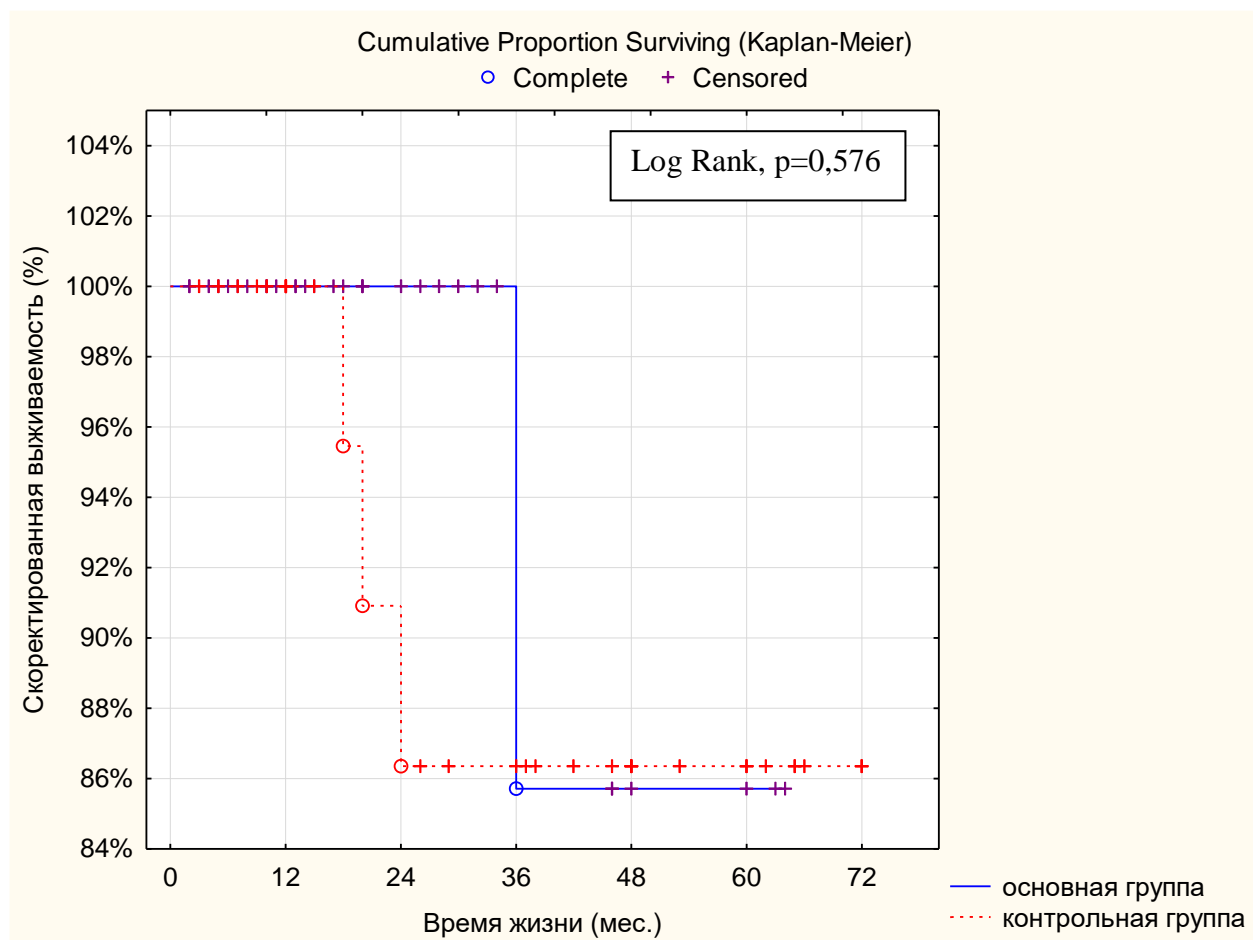


Рисунок 3.27. Скорректированная выживаемость больных плоскоклеточным раком кожи в зависимости от вида лечения

При анализе безрецидивной выживаемости больных также медиана в обеих группах наблюдения достигнута не была. 75% квартиль в группе криогенного лечения составил $23,0 \pm 6,3$ месяцев, а в группе хирургического лечения - $12 \pm 7,8$ месяцев (Рис. 3.28). Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p=0,522$).

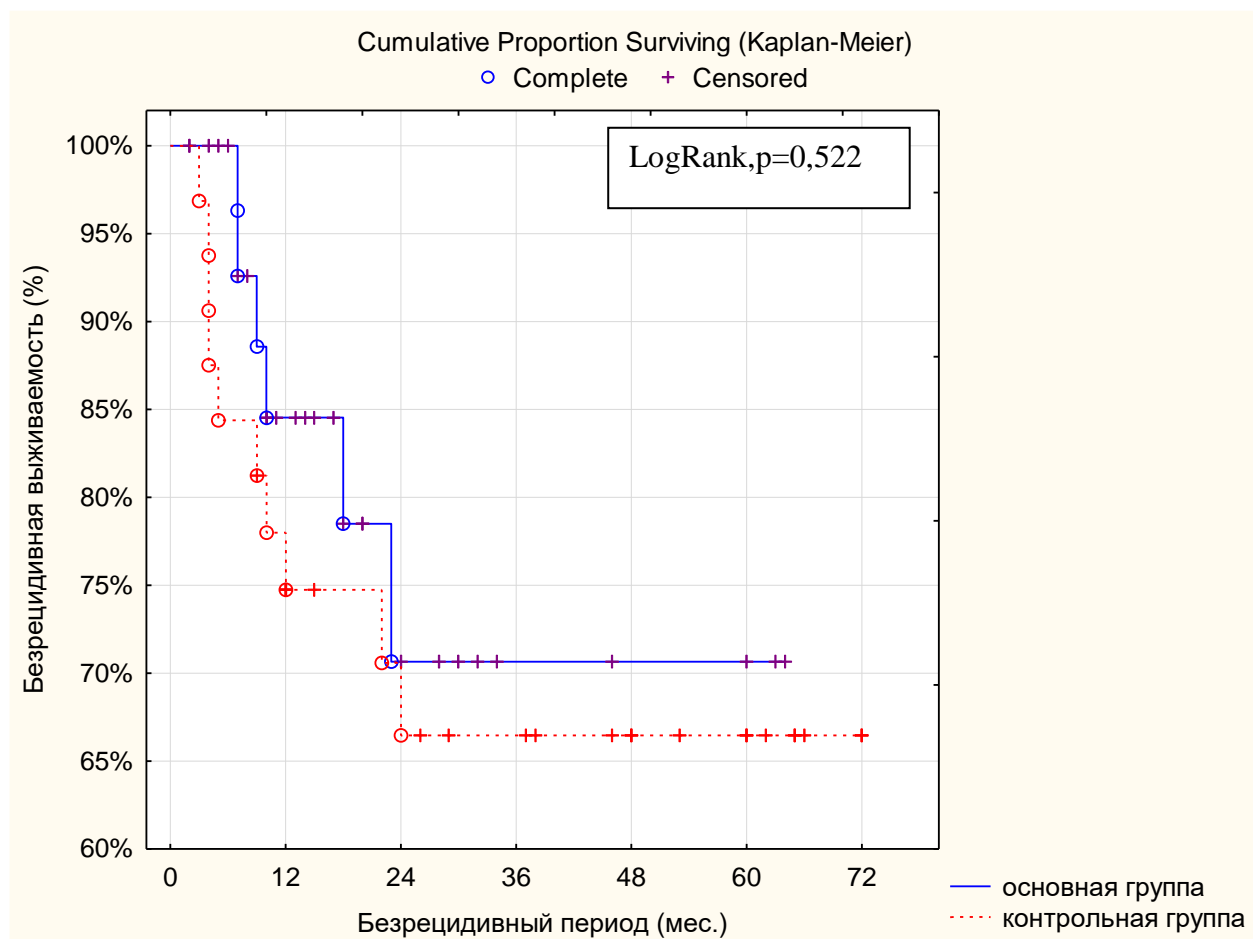


Рисунок 3.28. Безрецидивная выживаемость больных плоскоклеточным раком кожи в зависимости от вида лечения

Прогрессирование рака кожи после криодеструкции возникло у 6 больных (19%), в том числе при опухолях T1 - у 1 (3,1%), T2 - 1 (3,1%), T3 - 4 (12,5%). Как упоминалось ранее рецидивы в обоих случаях T1 и T2 и в одном T3 локализовались на лице и возникли через 9-11 месяцев после лечения. Еще в одном случае T3 опухоль ВПЧ-ассоциированная локализовалась на коже промежности и была пролечена двумя этапами криогенного лечения, но через 7 месяцев по данным МРТ и гистологического исследования выявлен местный рецидив. Больная подвергнута повторному криогенному лечению. В двух случаях T3 было выполнено многоэтапное лечение, опухоли локализовались на спине и голени, рецидивы зарегистрированы через 18 и 23 месяца соответственно. У пациента с опухолью на голени выявлено прогрессирование

заболевания в виде поражения регионарных лимфатических узлов (Таблица 3.15).

В контрольной группе прогрессирование заболевания было отмечено у 10 пациентов (31%) после лечения опухолей, соответствующих T1 – 5 (15,6%); T2 – 1(3,1%); T3 – 4(12,5%). В 3 случаях T3 по результатам послеоперационного гистологического исследования получен положительный край резекции. У двух пациентов с распространенностью T3 опухоль располагалась на голени, занимала более 10 см с инвазией в скелетную мышцу, в обоих случаях дефект был закрыт при помощи свободного кожного лоскута. У другого пациента с первичной опухолью T3 в околоушно-жевательной области продолженный рост отмечен после удаления с замещением дефекта кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке. У одной пациентки с T1 опухолью на коже щеки в гистологическом исследовании отмечено, что опухолевые комплексы в близости от края резекции и зарегистрирован продолженный рост через 2 месяца после оперативного вмешательства. Интересно отметить, что у этой же больной затем последовало еще 2 местных рецидива, каждый через год после предыдущего. У одного пациента с опухолью T3 и локализацией на щеке через 10 месяцев выявлено метастатическое поражение надключичного лимфатического узла. Местный рецидив также выявлен у пациентки с T2 опухолью вульвы через 12 месяцев после лечения. У всех остальных больных с поражением T1, расположенным на коже головы отмечено метастазирование в регионарные лимфатические узлы через 4, 22 и 24 месяца. Все случаи поражения лимфатических узлов в контрольной группе случились у пациентов с опухолями кожи головы (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Прогрессирование заболевания в зависимости от срока возникновения, локализации и распространенности первичной опухоли

№ п\п	«Т»	Основная группа			Контрольная группа		
		Локализация первичного очага	Срок возникновения	Характер прогрессирования	Локализация первичного очага	Срок возникновения	Характер прогрессирования
1	T1	кожа головы	10 мес	местный рецидив	кожа головы	2 мес	местный рецидив
2	T1	-	-	-	кожа головы	4 мес	регионарные ЛУ
3	T1	-	-	-	кожа головы	4 мес	регионарные ЛУ
4	T1	-	-	-	кожа головы	22 мес	регионарные ЛУ
5	T1	-	-	-	кожа головы	24 мес	регионарные ЛУ
6	T2	кожа головы	9 мес	местный рецидив	кожа промежности	12 мес	местный рецидив
7	T3	кожа головы	11 мес	местный рецидив	кожа головы	4 мес	местный рецидив
8	T3	кожа промежности	7 мес	местный рецидив	кожа голени	3 мес	местный рецидив
9	T3	кожа спины	18 мес	местный рецидив	кожа голени	5 мес	местный рецидив
10	T3	кожа голени	23 мес	регионарные ЛУ	кожа головы	9 мес	регионарные ЛУ

При анализе структуры прогрессирования заболевания выявлено, что все случаи произошли в первые два года после лечения и у 10 пациентов это были местные рецидивы (Таблица 3.16). В криогенной группе выявлено 5 местных рецидивов, в контрольной группе - 5 ($p > 0,05$). При анализе случаев поражения регионарных лимфатических узлов - статистически значимой разницы получено не было, в криогенной группе выявлен 1 такой случай, в хирургической зарегистрировано - 5 ($p > 0,05$).

Таблица 3.16 - Распределение больных плоскоклеточным раком кожи по прогрессированию заболевания

№ п\п	Прогрессирование	Основная группа N=32 (%)	Контрольная группа N=32 (%)	p (χ^2)
1	Местный рецидив	5 (15,6%)	5 (15,6%)	1,000
2	Регионарные ЛУ	1 (3,1%)	5 (15,6%)	0,087
3	Всего	6 (18,8%)	10 (31,3%)	0,396

Дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 1 больного основной группы и в 3 случаях контрольной группы ($p > 0,05$), что и послужило в итоге причиной их смерти.

У пациента с поражением Т3 кожи голени основной группы через 23 месяца после криодеструкции зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде поражения пахово-бедренных лимфатических узлов, по поводу чего проведена пахово-бедренная лимфаденэктомия. Через 8 месяцев зафиксировано продолжение заболевания в виде рецидивного узла в пахово-бедренной области, прорастающего мягкие ткани бедра, промежности и метастатических очагов в легких.

В группе хирургического лечения неуклонное прогрессирование отмечено у двух пациентов с опухолевым распространением Т1, локализующимся на коже заушной области и левой щеки, и у одного пациента Т3 с карциномой на щеке. У обоих пациентов сопухолью Т1 через 4 месяца после хирургического лечения отмечено поражение регионарных лимфатических узлов, а после лимфаденэктомии продолжение прогрессирования в одном случае с поражением лимфатических узлов и легких, в другом случае с поражением позвонков. У пациента с опухолью щеки и распространением Т3 после хирургического лечения через 9 месяцев отмечено поражение шейных и надключичных лимфоузлов, в связи с возрастом и сопутствующей патологией назначено проведение паллиативной лучевой терапии, которую пациент не завершил по собственному желанию.

Обсуждение результатов и заключение

Главным условием достоверности выводов при оценке результатов криогенного и хирургического методов лечения является корректность формирования групп сравнения. Использование метода копи-пар и статистический анализ позволили констатировать отсутствие значимых различий в исходном состоянии больных сравниваемых групп.

Вторым фактором явилось определение показаний к использованию того или иного способа локального лечения. Местные проявления заболевания при этом не являлись решающими. Выбор хирургического способа опирался на общепринятые стандарты. Криогенному лечению подвергались пациенты, не склонные к оперативному лечению, или имевшие повышенный риск хирургического вмешательства.

Исключение составили пациенты паллиативной терапии, которым было отказано в хирургическом лечении, а выполнение лучевой терапии также не представлялось возможным. Единственно приемлемым способом лечения в этих случаях оказывалась паллиативная циторедуктивная многоэтапная криодеструкция опухоли. Оценить эффективность помощи этой категории больных позволяли результаты общения с пациентами хосписа, проходившими симптоматическую терапию по поводу плоскоклеточного рака кожи без применения криодеструкции, а также медицинская документация и продолжительности их жизни.

Численность групп сравнения определялась уровнем обращаемости больных и ограничением сроков исследования. При этом основанием для формирования выводов исследования служили результаты статистической оценки достоверности различий.

Сопоставление собственных данных с результатами лечения, представленными ранее в обзоре литературы, позволяет говорить о положительных изменениях, связанных с использованием современных методов диагностики, планирования и выполнения процедуры криодеструкции.

Применение дополнительных способов диагностики и контроля при планировании криодеструкции является обязательным элементом. Глубина поражения и пространственное распространение опухоли в глубоких тканях нельзя точно определить только по результатам общей клинической диагностики. Без тщательной оценки границ опухоли при помощи УЗИ и МРТ на аппаратах экспертного класса планирование процедуры будет не точным, а исполнение криодеструкции не может быть эффективным.

Использованная методика криодеструкции в своей основе не является новой, но содержит важные дополнительные элементы.

Особенностью использования криогенной технологии является многоэтапное лечение. В случаях обширных поражений последовательные процедуры позволяют бережно относиться к здоровым тканям, последовательно выявлять участки резидуальной опухоли и прецизионно, с минимальной травмой добиваться полной санации раны. Последовательное разрушение опухоли обнажает участки остаточной опухоли в глубине тканей и позволяет с высокой точностью выполнять повторные процедуры криовоздействия с минимальным повреждением здоровых тканей. Такая тактика неприемлема для хирургических операций, ставящих целью однократное радикальное вмешательство.

Местнораспространенные опухоли не имеют границ с геометрически правильными сферическими очертаниями, могут иметь мультицентрический рост и распространяются в глубину преимущественно по ходу кровеносных и лимфатических сосудов. Одномоментное удаление распространенной опухоли приводит к нанесению обширной травмы, что не всегда возможно у контингента больных, представленных в данном исследовании. При аппликационной, пенетрационной и струйной методиках криодеструкции, используемых стандартно при опухолях кожи, желание достигнуть глубоких участков инвазии из-за соотношения поверхностного оледенения и глубины проникновения приводит к избыточному некрозу здоровой кожи.

Миниинвазивная пункционная методика в этом исследовании решила проблему криодеструкции глубоких участков опухоли у пациентов с местнораспространенными опухолями Т3. Для осуществления доступа к глубоким участкам опухоли было применено современное криогенное оборудование с диаметром криозондов 1,5 мм. Обязательным условием эффективности был постоянный температурный и УЗИ контроль процедуры.

К недостаткам, а нередко и к осложнениям криодеструкции обычно относят лимфорею и отек мягких тканей. Однако эти явления являются обязательными для этого вида лечения и, по нашему мнению, имеют позитивное значение, поскольку лимфорея уменьшает резорбцию раневого содержимого, препятствует пермеации клеток, а также может способствовать очищению раны. Сама же процедура криодеструкции, как и все иные манипуляции, сопряжена с возможностью осложнений. Так в одном случае, у нашей пациентки с обширным поражением кожи подмышечной впадины, страдающей гипертонической болезнью, на этапе подготовки к процедуре возникло динамическое нарушение мозгового кровообращения. Выполнение криодеструкции было отменено, и пациентка переведена в специализированный стационар. Случай может быть отнесен к осложнениям сопутствующего заболевания.

Обращало внимание относительно легкое клиническое течение послеоперационного периода у больных, перенесших криодеструкцию. Из комбустиологии известно, что холодовая травма сопровождается эффективными ответными реакциями. Это подтверждают и данные количественной оценки интенсивности боли. После криодеструкции болевой синдром оказывался на более низком уровне, чем после хирургической операции, что способствовало ранней активизации пациентов. Могло иметь значение и то, что при криодеструкции распадающихся и инфицированных опухолей большого размера формирование крионекроза выключало из

кровообращения обширную зону опухолевого поражения, что могло способствовать снижению интоксикации.

Для объективной оценки отдаленных результатов лечения необходимо иметь данные о более длительных сроках наблюдения, чем срок, представленный в данной работе. Между тем основная часть пациентов в исследовании была старческого возраста с выраженной полиморбидностью и невысокой ожидаемой продолжительностью жизни. Также основными критериями явились показатели качества жизни, включавшие сведения о косметических потерях. Особенности регенерации после криовоздействия объясняются высокой криорезистентностью стволовых и базальных форм кератиноцитов [32]. Результатом оказывается ускорение пролиферации камбиальных элементов и гистотипическая регенерация кожи с замещением зоны дефекта не столько коллагеновыми структурами, сколько вновь образованным дифференцированными кератиноцитами с формированием эластического косметичного рубца.

После сравнительной оценки эффективности разных методов лечения выявленное преимущество одного из них не может служить поводом для однозначных рекомендаций к его повсеместному применению. Внешняя простота метода криодеструкции обманчива, поскольку опирается на результаты полноценного предоперационного обследования с применением современных методов локальной диагностики и мониторинга процедуры с использованием термометрии, ультразвукового сканирования и нередко – современных криотерапевтических систем.

Для точного планирования криогенного лечения, а как следствие и улучшения результатов лечения опухолей кожи, появились более точные методы диагностических исследований. Ранее ультразвуковое диагностическое сканирование не имело широкого распространения в дерматоонкологии из-за технических проблем: низкая частота датчиков не позволяла получить четкое изображение структур эпидермиса, дермы и гиподермы. Только в последнее

время благодаря распространению многоканальных цветных доплеровских сканеров с переменными высокочастотными датчиками, работающими в верхнем диапазоне, появилась возможность с высокой точностью измерений изучать все слои кожи, что позволяет точно планировать процедуру криодеструкции.

Магнитно-резонансная томография на современных аппаратах также эффективна для планирования и контроля процедуры криодеструкции опухоли. Магнитно-резонансное исследование способно дифференцировать все слои кожи и перспективно для оценки глубины инвазии опухоли, определения ее нижних границ, а также позволяет оценить периневральную инвазию.

Имеют значение специальные знания и практический опыт врача в вопросах криохирургии. Поэтому участники данного исследования прошли дополнительную теоретическую и практическую подготовку по применению современных криогенных технологий в онкологии и опирались на опыт ведущих специалистов в этой области. Важным фактором является техническая поддержка со стороны инженерных служб, обеспечивающих постоянную готовность криогенного оборудования к работе и снабжение хладагентом. В силу сказанного, представляемые результаты о возможностях криогенного лечения могут быть получены только в условиях специализированного онкологического учреждения.

В этом исследовании результаты лечения больных с плоскоклеточным раком кожи при начальных стадиях заболевания категории T1 при использовании криохирургического лечения не отличаются от результатов традиционного хирургического лечения: частота рецидивов в течение срока наблюдения после криодеструкции у этой категории больных составила 3,1%. Применение криодеструкции при опухолях T1 имело ряд преимуществ. В частности, продолжительность операции была короче более, чем в 1,5 раза ($37,2 \pm 1,5$ минут в группе криогенного лечения против $61,7 \pm 5,6$ минут в группе хирургического лечения, $p < 0,05$). Процедура выполнялась практически

бескровно, объем кровопотери меньше, чем во время хирургического вмешательства в 4 раза ($3,25 \pm 0,6$ мл при криогенном лечении против $12,5 \pm 4,7$ мл в контрольной группе, $p < 0,05$). Пациенты относительно легко переносили процедуру криодеструкции (длительность послеоперационного болевого синдрома $0,20 \pm 0,52$ дней в группе криогенного лечения против $2,90 \pm 1,21$ дней в группе хирургического лечения, $p < 0,05$)

Особенностями современного этапа развития являются возможность точной топической диагностики, планирования и мониторинга процедуры с применением ультразвукового сканирования и прямой термометрии, а также выполнение процедуры пункционной мининвазивной криоабляции труднодоступных участков инвазии опухоли в глубжележащие ткани при лечении пациентов с местнораспространенными опухолями.

В представленном исследовании многоэтапная криодеструкция, дополненная у четырех пациентов пункционной методикой, местнораспространенных опухолей Т3 продемонстрировала преимущества в течении послеоперационного периода: уменьшение длительности послеоперационного болевого синдрома ($2,12 \pm 1,12$ дней в группе криогенного лечения против $6,37 \pm 2,72$ дней в группе хирургического лечения), отсутствие необходимости в анальгетической терапии. Стоит отметить, что применение пункционной методики и многоэтапной криодеструкции по результатам выполненного исследования не увеличивают вероятность прогрессирования процесса по сравнению с хирургическим лечением (в группе криогенного и хирургического лечения в 9,4 % случаев зарегистрирован местный рецидив и в 3,1 % поражение регионарных лимфатических узлов).

Для объективизации влияния эстетических и функциональных потерь, связанных с наличием опухоли и проведенным лечением, на изменение образа жизни, психоэмоциональный статус, социальную адаптацию пациентов, был разработан способ оценки эффективности реабилитации больных с косметическими дефектами после лечения злокачественных новообразований

наружных локализаций. Отдаленные косметические потери после криодеструкции опухоли менее выражены после криогенного лечения. Качество жизни, опосредованное косметическим дефектом в баллах: $27,06 \pm 1,62$ баллов в группе криогенного лечения против $24,26 \pm 3,61$ баллов в группе хирургического лечения ($p=0,01$) может иметь решающее значение при планировании лечения больных с поражением кожи области лица.

Осложнений вследствие проведения криодеструкции либо после нее не отмечено. При хирургическом лечении локальные осложнения отмечены у 3 (9,4%) человек, что, в общем, укладывается в общеизвестную статистику.

Внешние последствия криогенного воздействия в виде отека мягких тканей и лимфореи по данным этого исследования не отягощали течение послеоперационного периода. Психологическая подготовка пациентов, информирование об особенностях самой процедуры и процесса заживления позволяют избежать негативных реакций.

Особенностью лечебной тактики для пациентов старческого возраста с индексом коморбидности Чарлсон более 7 баллов, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, сочетающимися с местнораспространенными формами поражения, которым в большинстве случаев показана только паллиативная терапия, является возможность в 40,6% случаев использовать криогенное лечение. При этом позитивные сдвиги в общем состоянии, а также регресс опухоли сопровождаются позитивными эмоциями и улучшением не только соматического, но и психологического статуса. Продолжительность жизни у этой категории пациентов определяется уже не местным прогрессированием заболевания, а осложнениями тяжелой сопутствующей патологии. В соответствии с полученными показателями общей, скорректированной, и безрецидивной выживаемости статистической достоверных различий между группой криодеструкции и хирургического лечения получено не было.

В этом исследовании многоэтапная криодеструкция в паллиативном режиме у неизлечимых пациентов позволила более чем в 2 раза снизить интенсивность болевого синдрома и соответственно снизить дозу принимаемых анальгетических препаратов, в четырех случаях до полного отказа от обезболивания. Пациенты отмечали улучшение общего состояния (в 12,5% случаев отмечено улучшение по шкале ECOG с 3 до 2 баллов), что выразалось в исчезновении вынужденного положения, увеличении физической активности и улучшении психологического состояния. В 37,5% случаев удалось достигнуть стойкого регресса заболевания с эпителизацией раны.

Криогенный метод лечения больных с местнораспространенными формами ПКРК с выраженной полиморбидностью в совокупности с новыми диагностическими возможностями применением современного криогенного оборудования показал высокую эффективность, создав новые возможности в лечении сложного контингента пациентов. Продолжительность жизни у этих больных определяется сопутствующей патологией. Включение прецизионного криогенного метода в лечебный арсенал у таких больных позволит повысить их качество жизни за счет улучшения общего состояния и психоэмоционального статуса.

Выводы

1. Криогенное лечение больных с плоскоклеточным раком кожи T1 отличается от хирургических вмешательств сокращением длительности операции ($37,2 \pm 1,5$ мин против $61,7 \pm 5,6$ мин, $p < 0,05$), минимальной кровопотерей ($3,25 \pm 0,6$ мл против $12,5 \pm 25,1$ мл, $p < 0,05$), укорочением болевого синдрома ($0,20 \pm 0,52$ дней после операции против $2,90 \pm 1,21$ дней, $p < 0,05$) хорошими эстетическими и функциональными результатами при сопоставимой частоте рецидивов (3,1 % против 15,6%).

2. Многоэтапная и пункционный способы криодеструкции расширяют возможности лечения местнораспространенных опухолей, снижают выраженность болевого синдрома (до $2,12 \pm 1,12$ дней против $6,37 \pm 2,72$) при отдаленных результатах лечения сопоставимых с хирургическими вмешательствами (4 случая рецидива против 4).

3. В паллиативной терапии криодеструкция снижает болевой синдром (от $4,2 \pm 1,8$ по ВАШ до $1,5 \pm 1,3$, $p < 0,05$), в 37,5% случаев способствует регрессу, улучшает общее состояние (от 3 баллов по шкале ECOG до 2).

4. Разработанный способ оценки восстановления больных позволил объективизировать достоинства криогенного метода лечения по интенсивности болевого синдрома, эстетическим показателям и их влиянию на образ жизни, психоэмоциональный статус и социальную адаптацию пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На этапе дооперационного обследования необходимо стереопланирование вмешательства в соответствии с границами опухоли установленными ультразвуковым и магнитно-резонансным исследованиями.

Для обеспечения радикальности лечения труднодоступных участков инвазии опухоли показано применение современных криогенных пункционных малоинвазивных методов в условиях постоянного ультразвукового и температурного мониторинга.

Многоэтапная криодеструкция может быть методом выбора при местнораспространенных опухолях у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, обеспечивая длительную ремиссию с удовлетворительными косметическими и функциональными результатами.

Циторедуктивная санирующая криодеструкция может применяться в паллиативной терапии у ослабленных больных с запущенными формами опухоли кожи для снижения интоксикации, обезболивания и улучшения общего состояния.

Перспективы разработки темы

Криогенный метод лечения больных с местнораспространенными формами ПКРК с выраженной полиморбидностью в совокупности с новыми диагностическими возможностями и применением современного криогенного оборудования показал эффективность в лечении сложного контингента пациентов. Перспективой разработки данной темы может быть дальнейшее изучение многоэтапной и пункционной криодеструкции с радикальной и паллиативной целью у пациентов с распространенным опухолевым поражением и ограниченным арсеналом терапевтических возможностей по причине

выраженной сопутствующей патологии с целью улучшения общего состояния, качества и продолжительности жизни.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БСЛУ	- биопсия сторожевого лимфатического узла
БКРК	- базальноклеточный рак кожи
ВАШ	- визуально-аналоговая шкала
ВОЗ (WHO)	- Всемирная Организация Здравоохранения
ВПЧ	- вирус папилломы человека
ДИ	- доверительный интервал
ЗНО	- злокачественное новообразование
КТ	- компьютерная томография
ЛТ	- лучевая терапия
ЛУ	- лимфатические узлы
МКС	- международная криотерапевтическая система
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НМИЦ	- Национальный Медицинский Исследовательский Центр
ПКРК	- плоскоклеточный рак кожи
ПМЗО	- первично-множественные злокачественные опухоли
СОД	- суммарная очаговая доза
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФГБУ	- федеральное государственное бюджетное учреждение
ФДТ	- фотодинамическая терапия
ЦДК	- цветное доплеровское картирование
ЭКГ	- электрокардиография
AJCC	- American Joint Committee on Cancer
BRAF	- протоонкоген B-Raf
BWH	- Brigham and Women's Hospital
C&E	- электрокоагуляция и кюретаж
ECOG	- Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR	- Epidermal growth factor receptor
MAPK	- mitogen-activated protein kinase
NCCN	- National Comprehensive Cancer Network
PD-1	- programmed cell death protein 1
PD-L1	- programmed death-ligand 1
POSAS	- Patient and Observer Scar Assessment Scale
SPSS	- Statistical Package for the Social Sciences
5-ФУ	- 5-фторурацил

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетян, А.М. Оценка эффективности криогенного, хирургического и лучевого методов при лечении злокачественных новообразований кожи головы и шеи: автореф. дис. канд.мед.наук :14.01.12 / А.М.Айрапетян — Ереван, 1989 — 21 с.
2. Грищенко, В.И. Жидкий азот как потенциальный источник микробной контаминации биологических объектов / В.И.Грищенко, А.С.Снурников, Н.Г. Кадникова [и др.] // Проблемы криобиологии. – 2000. — №2. — С.81-85.
3. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. /под ред. М.И.Давыдова, Е.М.Аксель. — М. : Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с.
4. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / К.Вольф, Л.А.Голдсмит, С.И. Кац [и др.]; в 3 т. пер. с англ. под общ.ред. А.А.Кубановой. — М. : Издательство Панфилова : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. —С. 807-823.
5. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А.Д Кацамбас, Т.М. Лотти; пер. с англ. — 3-е изд. — М. : МЕДпресс инфрм, 2014. — 736 с.
6. Жмакин, А.И. Физические основы криобиологии / А.И.Жмакин // Успехи физических наук. — 2008. — Т.178, №3 — С.243-266.
7. Задорожный, Б.А. Криотерапия в дерматологии (Библиотека практического врача) / Б. А. Задорожный. — М.: Здоровье, 1985. —72 с.
8. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. – М. :МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. —250 с.

9. Капинус, В.Н. Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи / В.Н.Капинус, М.А.Каплан, И.С.Спиченкова [и др.] // Фотодинамическая терапия фотодиагностика. — 2014. №3. — С.9-14.
10. Карапетян, Г. Э. Использование криогенной стимуляции в амбулаторном лечении больных с хроническими ранами / Г.Э. Карапетян // Сибирское медицинское обозрение. — 2007. — №1. — С.80-82.
11. Кожевников, В.А. Криохирurgia базальноклеточного рака кожи I - II стадии и ее влияние на некоторые показатели иммунитета / В.А.Кожевников, С.М.Гордиенко, Л.А.Чурилова // Вопросы онкологии. — 1987. —Т.33., №3. — С.57-61.
12. Липатов, О.Н. Клинический случай хирургического лечения плоскоклеточного рака кожи на фоне гипертрофического рубца / О.Н.Липатов, К.В.Меньшиков, Р.Д.Атнабаев // Креативная хирургия и онкология. — 2012 — URL: <https://www.surgonco.ru/jour/issue/view/5/showToc> (дата обращения 19.05.2018)
13. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных) / В.М.Мерабишвили; под ред. проф. А.М. Беляева. — СПб.: «Книга по требованию», 2018. — 444 с.
14. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи. - М.: Практическая медицина. - 2013. — 478 с.
15. Пачес, А. И. Криогенное лечение злокачественных опухолей кожи губ, слизистой оболочки рта и рака некоторых других локализаций / А.И.Пачес, В.В.Шенталь, Т.Д.Таболиновская // Опухоли головы и шеи. — 1997. — №3.— С.177-195.

16. Пачес, А.И. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи /А.И.Пачес, В.В.Шенталь, Т.П.Птуха [и др.]. — М.:Медицина, 1978. — 168 с.
17. Прохоров, Г.Г. Основы клинической криомедицины /Г.Г.Прохоров, А.М.Беляев, Д.Г.Прохоров. — СПб.: «Книга по требованию», 2017. — 608 с.
18. Прохоров, Г.Г. Малоинвазивная криотерапевтическая система / Г.Г.Прохоров, М.И.Гасанов, В.В.Клепиков [и др.] // Медицинская Техника.— 2017.— №1.— С.30-33.
19. Пустынский, И.Н. Криолучевое лечение больных местнораспространенным раком кожи щеки / Пустынский И.Н., Пачес А.И., Ткачев С.И. [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2013. — №1(6). — С.5-8.
20. Пустынский, И.Н. Отдаленные результаты криодеструкции базальноклеточного рака кожи головы II стадии /И.Н.Пустынский, А.И.Пачес, М.А.Кропотов // Российский онкологический журнал. — 2013. — №5. — С. 27-30.
21. Пустынский, И.Н. Современная стратегия лечения больных базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи головы и шеи: автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.01.12 / Пустынский Илья Николаевич.— М., 2014 — 48 с.
22. Пустынский, И.Н. Криохирургическое и криолучевое лечение больных раком кожи свода черепа / И.Н.Пустынский, С.И.Ткачѳв, Т.Д.Таболинская [и др.] //Опухоли головы и шеи. — 2015. —Т.5. — С.24-30.
23. Райдан, М. Повышенная устойчивость недифференцированных и опухолевых клеток к повреждающему действию низких температур: автореф. дис. канд. биол. наук : 03.03.04 / Райдан Мазен. — СПб, 2011 — 27 с.

24. Скиба, В.В. Абдоминальная криохирургия / В.В.Скиба, Ю.Н.Муськин, Н.Н.Корпан // Механизмы криоповреждения и криозащиты биологических объектов. — Харьков, 1984. — Т. 2.— С. 65.
25. Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича / ред. А.Н. Стуков, М.А. Бланк, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Беляев. — СПб.: Издательство АННМО «Вопросы онкологии», 2017. — 502 с.
26. Ферранте, М. Послеоперационная боль / М. Ферранте; пер. с англ. — М.: Медицина, 1998. — С. 119.
27. Ханевич, М.Д. Криохирургия рака поджелудочной железы / М.Д.Ханевич, Г.М.Манихас. — СПб.: Аграф, 2011. — 228 с.
28. Шафранов, В.В. Современная концепция разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции / В.В.Шафранов, Е.Н.Борхунова, Д.И.Цыганов [и др.] // Гуманитарный вестник. — 2013. — Т.12. — С.1-19
29. Шенталь, В.В. Лечение опухолей кожи лица и головы криогенным воздействием / В.В.Шенталь, Т.Г.Штуха, А.В.Михайловский // Новые приборы и устройства в биологии и медицине. — Киев. — 1975. — С. 11-12.
30. Abdi, M.A. Systematic Review of Modern Case Series of Squamous Cell Cancer Arising in a Chronic Ulcer (Marjolin's Ulcer) of the Skin / M.A. Abdi, M.Yan, T. P. Hanna // JCO Glob Oncol. — 2020. — Vol.6. — P.809-818.
31. Abraham, I. Staging systems to predict metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: unsatisfactory for clinical use, but some less so? / I.Abraham, C.Curiel-Lewandrowski // JAMA Dermatol. — 2018. — Vol.154. — P.1391-1392.
32. Abramovits, W. Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy / W. Abramovits, G. Graham, Y.Har-Shai [et al.]. — London: Springer, 2016. — 758 p.
33. Ahmed, I. Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease: a prospective study / I. Ahmed , J.Berth-Jones, S. Charles-Holmes [et al.] // Br J Dermatol. — 2000. — Vol.143(4). — P.759-766.

34. Ahmed, M.M. Utility of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma sentinel node biopsy: a systematic review / M.M.Ahmed, B.A.Moore, C.E.Schmalbach // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2014.— Vol.150(2). — P.180-187.
35. Albright, S.D. Case report: prolonged cure of extensive primary and recurrent cancers of the skin by aggressive cryosurgery / S.D.Albright // *J Dermatol Surg Oncol.* — 1983. — Vol.9. — P.231–234
36. Aldabagh, B. Cutaneous squamous cell carcinoma and human papillomavirus: is there an association? / B.Aldabagh, J.G.Angeles, S.T.Arron [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2013. —Vol.39. — P.1-23.
37. Amin, M.B. *AJCC Cancer Staging Manual . 8th ed./* M.B.Amin, S.B.Edge, F.L.Greene [et al.]. — NY: Springer International Publishing, 2017. — P.171-185.
38. Amoils, M. PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Risk and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma / M.Amoils, J.Kim, C.Lee[et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2019. — Vol.160(1). — P.1-7.
39. Andersson, E.M. Incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in coastal and inland areas of Western Sweden / E.M.Andersson, J.Paoli, G.Wastensson // *Cancer Epidemiol.* — 2011. — Vol.35 — P.69-74.
40. Asgari, M.M. Association of multiple primary skin cancers with human immunodeficiency virus infection, CD4 Count, and viral load / M.M.Asgari, G.T.Ray, C.P.Quesenberry [et al.] // *JAMA Dermatol.* — 2017. Vol.153. — P.892-896.
41. Bahner, J.D. Non-melanoma skin cancers: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies / J.D.Bahner, J.S.Bordeaux // *Clin Dermatol.* — 2013. — Vol.31(6). — P.792-798.
42. Banan, P. An Australian cohort of 210 patients with multiple invasive squamous cell carcinomas: risk factors and associated increased risk of melanoma and

- internal malignancies / P.Banan, S.K.Marvi, E.McMeniman, B.De'Ambrosis // Australas J Dermatol. — 2016. — Vol.57(1). — P.29-32.
43. Barton, B. Medical Statistics A Guide to SPSS, Data Analysis and Critical Appraisal. Second edition / B. Barton, J.Peat. — John Wiley & Sons Ltd., 2014. — P. 350-368.
44. Bischoff, J. Cryosurgery of dunning AT-1 rat prostate tumor: thermal, biophysical, and viability response at the cellular and tissue level. / J.Bischoff, D.Smith, P.V.Pazhayannur [et al.] // Cryobiology. — 1997. — Vol. 34, №1. — P. 42- 69.
45. Bischoff, J.Laparoscopic renal cryoablation: acute and long-term clinical, radiographic, and pathological effects in animal and human studies / J.Bischoff, D.Chan, R.Chen [et al.] // J. Endourol. — 1998. — Vol.12. — P.88-101.
46. Bischoff, J. Laparoscopic renal cryoablation: acute and long-term clinical, radiographic, and pathological effects in animals and application in a human clinical trial / J.Bischoff, R.Chen, B.Lee [et al.] // J. Endourol. — 1999. — Vol.13. — P.233-239.
47. Bobadilla, F. Pre-surgical high resolution ultrasound of facial basal cell carcinoma: correlation with histology / F.Bobadilla, X.Wortsman, C.Muñoz [et al.] // Cancer Imaging. — 2008. —Vol.8(1). — P.163–172.
48. Brantsch, K.D. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous cell carcinoma: A prospective study/ K.D.Brantsch, C.Meisner, B.Schonfisch [et al.] // Lancet Oncol. — 2008. —Vol.9. — P. 713-720.
49. Brewster, D.H. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003 / D.H.Brewster, L.A.Bhatti, V.R.Doherty [et al.] // Br J Dermatol. — 2007. — Vol.156. — P.1295-1300.
50. Breuninger, H. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas / H.Breuninger, K.Brantsch, T.Eigentler [et al.]//J German Soc Dermatol. — 2012. — Vol.10. — P.579-586.

51. Brinkman, J. N. The Effect of Differentiation Grade of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on Excision Margins, Local Recurrence, Metastasis, and Patient Survival: A Retrospective Follow-Up Study / J.N. Brinkman, E. Hajder, B. Holt [et al.] // *Ann Plast Surg.* — 2015. — Vol.75(3). — P. 323-326.
52. Brodland, D.G. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma / D.G.Brodland, J.A.Zitelli // *J Am Acad Dermatol.* — 1992 — Vol.27(1). — P.241-248.
53. Brown, V.L. p16INK4a and p14ARF tumor suppressor genes are commonly inactivated in cutaneous squamous cell carcinoma / V.L.Brown, C.A.Harwood, C.M. Proby [et al.] // *J Invest Dermatol.* — 2004. — Vol.122. — P.1284-1292.
54. Brunner, M. Distant metastases from cutaneous squamous cell carcinoma analysis of AJCC stage IV/ M.Brunner, M.J.Veness, S.Ch'ng [et al.] // *Head Neck.* — 2013. — Vol.35(1). — P.72-75.
55. Brunner, M. Comparison of the AJCC N staging system in mucosal and cutaneous squamous head and neck cancer / M.Brunner, B.C.Ng, M.J. Veness [et al.] // *Laryngoscope.* — 2014. — Vol.124(7). — P.1598-1602.
56. Buckley, D. Cryosurgery for nonmelanoma skin cancer / D.Buckley // *Modern cryosurgery for cancer.* — 2012. — P. 865-892.
57. Cammareri, P. Inactivation of TGFbeta receptors in stem cells drives cutaneous squamous cell carcinoma / P.Cammareri, A.M.Rose, D.F.Vincent [et al.] // *Nat Commun.* — 2016. — Vol.7. — P.12493.
58. Campbell, C. p53 mutations are common and early events that precede tumor invasion in squamous cell neoplasia of the skin / C.Campbell, A.G.Quinn, J.L.Rees [et al.] // *J Invest Dermatol.* — 1993. Vol.100. — P.746-748.
59. Carter, J.B. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study / J.B.Carter, M.M.Johnson, C.D.Schmults [et al.] // *JAMA Dermatol.* — 2013. — Vol.149. — P.35-41.
60. Chahoud, J. Association between beta-Genus human papillomavirus and cutaneous squamous cell carcinoma in immunocompetent individuals-A meta-

- analysis / J.Chahoud, A.Semaan, Y.Chen [et al.] // JAMA Dermatol. - 2016. - Vol.152. - P.1354-1364.
61. Chaqas, F.S. Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases / F.S.Chaqas, B.S. Silva // An. Bras.Dermatol. — 2012. — Vol.87(2). — P.228-234.
62. Chiriac, A. Basal cell carcinomas in elderly patients treated by cryotherapy / A.Chiriac, D.Mihaila, L.Foia [et al.] // Clin. Interv. Aging. — 2013. — №8. — P.341-344.
63. Chitsazzadeh, V. Cross-species identification of genomic drivers of squamous cell carcinoma development across preneoplastic intermediates / V.Chitsazzadeh, C.Coarfa, J.A.Drummond // Nat Commun. — 2016. — Vol.7. — P.12601.
64. Choi, S.H. Effect of Methyl Aminolevulinate Photodynamic Therapy With and Without Ablative Fractional Laser Treatment in Patients With Microinvasive Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial / S.H.Choi, K.H.Kim, K.H.Song // JAMA Dermatol. — 2017. — Vol.153(3). — P.289-295.
65. ClinicalTrials.gov: Study of REGN2810 in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma [Электронный ресурс]. — 2020. — URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760498?term=PD1+squamous&rank=3> (дата обращения: 09.10.2020).
66. Conforti, C. The detection rate of human papillomavirus in well-differentiated squamous cell carcinoma and keratoacanthoma: is there new evidence for a viral pathogenesis of keratoacanthoma? / C.Conforti, F.Paolini, A.Venuti [et al.] // Br J Dermatol. — 2019. — Vol.181. — P.1309-1311.
67. Cox, N.H. Wound healing on the lower leg after radiotherapy or cryotherapy of Bowen's disease and other malignant skin lesions / N.H.Cox, P.Dyson // Br J Dermatol. — 1995. — Vol.133(1). — P.60-65.
68. Crisan, M. Ultrasonographic staging of cutaneous malignant tumors: an ultrasonographic depth index / M.Crisan, D.Crisan, G.Sannino // Arch Dermatol Res. — 2013. — Vol.305(4). — P.305-313.

69. Czarnecki, D. Non-melanoma skin cancer mortality rising in susceptible Australians / D.Czarnecki // *J Eur Acad Dermatol Venereol* . — 2017. — Vol.31. — P.286-287.
70. Dang, C. E6/E7 expression of human papillomavirus types in cutaneous squamous cell dysplasia and carcinoma in immunosuppressed organ transplant recipients / C.Dang, A.Koehler, M.Pawlita [et al.] // *Br J Dermatol*. — 2006. — Vol.155. — P.129-136.
71. Dasgeb, B. Quantified ultrasound elastography in the assessment of cutaneous carcinoma / B.Dasgeb, M.A.Morris, D.Mehregan // *Br J Radiology*. — 2015. — Vol.88. — P.1-12.
72. Demers, A.A. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population / A.A.Demers, Z.Nugent, C.Mihalcioiu // *J Am Acad Dermatol*. — 2005. — Vol.53. — P.320–328.
73. Dirschka, T. Clinical and histological resolution of invasive squamous cell carcinoma by topical imiquimod 3.75%: a case report / T.Dirschka, L.Schmitz, A.Bartha // *Eur J Dermatol*. — 2016. — Vol.26(4). — P.408-409.
74. Dotto, G.P. miR-34a/SIRT6 in squamous differentiation and cancer / G.P.Dotto, L.Karine // *Cell Cycle*. — 2014. — Vol.13. P.1055-1056.
75. Durham, A.B. Sentinel Lymph Node Biopsy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on the Head and Neck / A.B.Durham, L.Lowe, K.M.Malloy [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. — 2016. — Vol.142(12). — P.1171-1176.
76. Dusingize, J.C. Cigarette smoking and the risks of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma / J.C.Dusingize, C.M.Olsen, N.P.Pandeya [et al.] // *J Invest Dermatol*. 2017. — Vol.137 — P.1700-1708.
77. Edge, S.B. American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual* / S.B.Edge. — 7th ed. — NY: Springer, 2010.

78. Edmunds, T.B.J. Acute histologic changes in human renal tumors after cryoablation / T.B. J.Edmunds, D.A.Schulsinger, D.B.Durand [et al.] // J. Endourol. — 2000. — Vol. 14, №2. — P. 139-143.
79. Edwards, M.J. Squamous cell carcinoma arising in previously burned or irradiated skin / M.J.Edwards, R.M.Hirsch, F.C.Ames [et al.] // Arch Surg. — 1989. — Vol.124. — P.115-117 .
80. Ferrante, R.L. Exfoliative cytology for diagnosing basal cell carcinoma and other skin cancers in adults / R.L.Ferrante, J.Dinnes, N.Chuchu [et al] // Cochrane Database Syst Rev. — 2018. — Vol.12. — CD013187.
81. Fischbach, A.J. Radiation therapy for skin cancer / A.J.Fischbach, W.T.Sause, H.P.Plenk // West J Mld. — 1980. — Vol.133, №5. — P.379-382
82. Fukushima, S. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma / S.Fukushima, S.Masuguchi , T.Igata // J Dermatol.— 2014. — 41(6). — P.539-541.
83. Garbutcheon-Singh, K.B. The role of radiotherapy in the management of non-melanoma skin cancer / K.B.Garbutcheon-Singh, M.J.Veness // Australas J Dermatol. — 2019. — Vol.60(4) — P.265-272.
84. Garcia-Diez, I. PD-L1 expression is increased in metastasizing squamous cell carcinomas and their metastases / I.Garcia-Diez, E.Hernandez-Ruiz, E.Andrades [et al.]// Am J Dermatopathol. — 2018. — Vol.40. — P.647-654.
85. García-Pedrero, J.M. Tumor programmed cell death ligand 1 expression correlates with nodal metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck / J.M.García-Pedrero, Martínez- P.Cambolor, S.Diaz-Coto [et al.] // J Am Acad Dermatol. — 2017. — Vol.77(3). — P.1-7.
86. Garrett, G.L. Incidence of and risk factors for skin cancer in organ transplant recipients in the United States / G.L.Garrett, P.D.Blanc, J.Boscardin [et al.] // JAMA Dermatol. — 2017. — Vol.153. — P.296-303.

87. Gellrich, F.F. Medical treatment of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma/ F.F.Gellrich , S.Hüning, S.Beissert [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. — 2019. — Vol.33(8). — P.38-43.
88. Goldman, G. The current status of curettage and electrodesiccation / G.Goldman // Dermatol Clin. — 2002. — Vol.20(3). — P.569-578.
89. Goncalves, J.C. Cryosurgery of advanced external cancer // Advances in cryomedicine / J.C.Goncalves // Nauka. — 2001. — P. 95-101.
90. Goncalves, J.C. Fractional cryosurgery for skin cancer / J.C.Goncalves // Dermatol. Surg. — 2009. — Vol.35, №11. — P. 1788-1796.
91. Gonçalves, J.C. Advanced cancer of the extremities treated by cryosurgery / J.C.Gonçalves // G Ital Dermatol Venereol. — 2011. — Vol.146(4). — P.249-55.
92. Gore, S.M. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck / S.M Gore, D.Shaw, R.C.Martin // Head Neck.— 2016. — Vol.38(1). — P.884-889.
93. Granov, A.M. Cryoablation in the treatment of liver lesions / A.M.Granov, G.G.Prokhorov, O.A.Litvinov [et al.] // Basics of cryosurgery. Springer Wien New York. — 2001. — P.130-133.
94. Greene, F.L.American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. AJCC Cancer Staging Manual / F.L.Greene. — 6th ed. — NY: Springer, 2002. —P.203-209.
95. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. — 2018. — Vol.78(3). — P.560-578.
96. Handbook of medical statistics / ed. J.Q. Fang — Hackensack, NJ : World Scientific, 2017.
97. Haisma, M.S. Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck /M.S. Haisma , B.E.C. Plaat, H.P.Bijl [et al.] // J Am Acad Dermatol. — 2016. — Vol.75(4). — P.722-730.

98. Hammerman, P. Cancer GenomeAtlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers / P.Hammerman, M.Lawrence, E.Thomson [et al.] // Nature. — 2012. — Vol.489. — P.519-525.
99. Hartevelt, M.M. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands / M.M.Hartevelt, J.N.Bavinck, J.P.Vandenbroucke [et al.] // Transplantation. — 1990. — Vol.49. — P.506-509.
100. Harvey, N.T. Squamoproliferative lesions arising in the setting of BRAF inhibition / N.T.Harvey, M.Millward, B.A.Wood // Am J Dermatopathol .— 2012. — Vol.34. — P.822-826.
101. Hawnaur, J.M.Skin: MR imaging findings at middle field strength / J.M.Hawnaur, M.J.Dobson, X.-P. Z.// Radiology. — 1996. — V.201. — P.868-872.
102. Hillen, U. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns - Results of a non-interventional study of the DeCOG / U.Hillen, U.Leiter, S.Haase [et al.] // European Journal of Cancer. — 2018. — Vol. 96. — P.34-43.
103. Holt, P.J. Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery / P.J.Holt // Br J Dermatol. — 1988. — Vol.119(2). — P.231-240.
104. Inda, J.J. Comparison of tumor staging systems for cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia / J.J.Inda, B.F.Kabat, M.C.Larson [et al.]// J Am Acad Dermatol. — 2019. — Vol.80. — P.639-645.
105. Inman, G.J. The genomic landscape of cutaneous SCC reveals drivers and a novel azathioprine associated mutational signature / G.J.Inman, J.Wang, A.Nagano [et al.] // Nat Commun. — 2018. — Vol.9. — P.3667.
106. Jacobsen, A.A. Hedgehog pathway inhibitor therapy for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: a systematic review and pooled

- analysis of interventional studies / A.A.Jacobsen, A.S.Aldahan, O.B.Hughes [et al.] // JAMA Dermatol. — 2016. — Vol.152. — P.816-824.
107. Jaju, P.D. Familial skin cancer syndromes: increased risk of nonmelanotic skin cancers and extracutaneous tumors / P.D.Jaju, K.J.Ransohoff, K.Y.Sarin [et al.] // J Am Acad Dermatol. — 2016. — Vol.74 — P.437-451.
108. Jambusaria-Pahlajani, A. Test characteristics of high-resolution ultrasound in the preoperative assessment of margins of basal cell and squamous cell carcinoma in patients undergoing Mohs micrographic surgery / A.Jambusaria-Pahlajani, C.D.Schmults, C.J.Miller // Dermatol Surg. — 2009.— Vol.35(1). — P.9-15.
109. Jambusaria-Pahlajani, A. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system / A.Jambusaria-Pahlajani, P.A.Kanetsky, P.S.Karia [et al.] // JAMA Dermatol. — 2013. — Vol.149(4). — P.402-410.
110. Jambusaria-Pahlajani, A. Sequential curettage, 5-fluorouracil, and photodynamic therapy for field cancerization of the scalp and face in solid organtransplant recipients / A.Jambusaria-Pahlajani, S.Ortman, C.D.Schmults [et al.] // Dermatol Surg. — 2016. — Vol.42(1). — P.66-72.
111. Jensen, P. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens / P.Jensen, B.Moller, S.Hansen // J Am Acad Dermatol. — 1999. — Vol.40. — P.177-186.
112. Juan, Y.H. Malignant skin and subcutaneous neoplasms in adults: multimodality imaging with CT, MRI, and 18F-FDG PET/CT / Y.H.Juan, S.S.Saboo, S.H.Tirumani [et al.] // AJR Am J Roentgenol. — 2014. — Vol.202(5). — P.422-438.
113. Kamiya, S. Association between PD-L1 expression and lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma / S.Kamiya, J.Kato, T.Kamiya [et al.] // Asia Pac J Clin Oncol. — 2018. — P.1-5.

114. Karia, P.S. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012 / P.S.Karia, J.Han, C.D.Schmults // *J Am Acad Dermatol.* — 2013. — Vol.68. — P.957-966.
115. Karia, P.S. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma / P.S.Karia, A.Jambusaria-Pahlajani, D.P.Harrington [et al.] // *J Clin Oncol.* — 2014. — Vol.32. — P.327-334.
116. Karia, P.S. Comparison of tumor classifications for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in the 7th vs 8th edition of the AJCC cancer staging manual / P.S.Karia, F.C.Morgan, J.A.Califano [et al.]// *JAMA Dermatol.* — 2018. — Vol.154. — P.175-181.
117. Katalinic, A. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer) / A.Katalinic, U.Kunze, T.Schäfer // *Br J Dermatol.* — 2003. — Vol.149. — P.1200-1206.
118. Kim, J.H. MR imaging manifestations of skin tumors / J.H.Kim, J.Y.Kim, K.A.Chun [et al.] // *Eur Radiol.* — 2008. — Vol.18(11). — P.2652-2661.
119. Ko, D.Y. A randomized trial comparing methyl aminolaevulinate photodynamic therapy with and without Er:YAG ablative fractional laser treatment in Asian patients with lower extremity Bowen disease: results from a 12-month follow-up / D.Y.Ko, K.H.Kim, K.H.Song // *Br J Dermatol.* — 2014. — Vol.170(1). — P.165-172.
120. Kosmadaki, M.G. The demographics of aging in the United States: implications for dermatology / M.G.Kosmadaki, B.A.Gilchrest // *Arch Dermatol.* — 2002. — Vol.138. — P.1427-1428.
121. Krediet, J.T. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma / J.T.Krediet, M.Beyer, K.Lenz [et al.] // *Br J Dermatol.* — 2015. — Vol.172(4) — P.1029-1036.

122. Kuflik, E.G. The “field-fire” basal cell carcinoma: treatment by cryosurgery / E.G.Kuflik // *J Dermatol Surg Oncol.* — 1980. — Vol.6. — P.247–249.
123. Kuflik, E.G. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates / E.G.Kuflik // *Dermatol Surg.* — 2004. — Vol.30. — P.297-300.
124. Kwan, W. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin / W.Kwan, D.Wilson, V.Moravan // *Intern J of Rad Oncol Biol Phys.* — 2004. — Vol.60(2). — 406-411.
125. Kwon, S. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature / S.Kwon,Z.M.Dong, P.C.Wu // *World J Surg Oncol.* — 2011. — Vol.9(1), №80. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156743> (дата обращения: 31.07.2021)
126. Lane, J.E. Surgical margins in the treatment of nonmelanoma skin cancer and mohs micrographic surgery / J.E.Lane, D.E.Kent // *Curr Surg.* — 2005. — Vol.62, №5. — P.518-526.
127. Lansbury, L. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies / L.Lansbury, F.Bath-Hextall, W.Perkins [et al.] // *BMJ.* — 2013. — Vol.347. — P.6153.
128. Lawrence, N. Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion / N.Lawrence, W.I.Cottel // *J Am Acad Dermatol.* — 1994. — Vol.31(1) — P.30-33
129. Lee, C.N. Successful treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with intralesional cryosurgery: Case report / C.N.Lee, S.C.Pan, J.Y.Lee [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2016. — Vol.95(39). — P.1-3.
130. Leibovitch, I. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years / I.Leibovitch, S.C.Huilgol, D.Selva [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* — 2005. — Vol.53(2). — P.253-260.

131. Leigh, I. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma – a pressing case for treatment / I.M.Leigh // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2019. — Vol.33(8). — P.3-5.
132. Lhote, R. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Series of 37 Cases and Systemic Review of the Literature / R.Lhote, J.Lambert, J.Lejeune [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2018. – Vol.98. – P.671-676.
133. Lindelof, B. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation / B .Lindelof, B.Sigurgeirsson, R.S.Stern [et al.] // *Br J Dermatol.* — 2000. — Vol.143. — P.513-519.
134. Lindemalm-Lundstam, B. Prospective follow-up after curettage-cryosurgery for scalp and face skin cancers / B.Lindemalm-Lundstam, J.Dalenbäck // *Br J Dermatol.* — 2009. — Vol.161(3). — P.568-576.
135. Liu, Z.Y. Erly PET/CT after radiofrequency ablation in colorectal cancer liver metastases: is it useful? / Z.Y.Liu, Z.H..Chang, Z.M.Lu [et al.] // *Clin.Med.J.* — 2010. — Vol. 123. — P.1690-1694.
136. Liu, J. Predictive value of the 8th edition American Joint Commission Cancer (AJCC) nodal staging system for patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck / J.Liu, A.Ebrahimi, T.H.Low, [et al.] // *J Surg Oncol.* — 2018. — Vol.117. — P.765-772.
137. Lomas, A. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer / A.Lomas, J.Leonardi-Bee, F.Bath-Hextall // *Br J Dermatol.* — 2012. — Vol.166. — P.1069–1080.
138. López, N. Photodynamic therapy in the treatment of extensive Bowen's disease / N.López, T.Meyer-Gonzalez, E.Herrera-Acosta [et al.] // *J Dermatolog Treat.* — 2012. — Vol.23(6). — P.428-430.
139. Madan, V. Non-melanoma skin cancer / V.Madan, J.T.Lear, R.M. Szeimies // *Lancet.* — 2010. — Vol.375 (9715). — P.673-685.

140. Maghfour, J. Intralesional 5-Fluorouracil for Treatment of Non-Melanoma Skin Cancer: A Systematic Review / J.Maghfour, D.Kuraitis, A.Murina // *Drugs Dermatol.* — 2021. — Vol.20(2). — P.192-198.
141. Mala, T. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumour control / T.Mala, B.Edwin, Q.Mathisen [et al.] // *Scand. J. Gastroenter.* — 2004. — Vol.39. — P.571-578.
142. Marmur, E.S. Use of high-frequency, high-resolution ultrasound before Mohs surgery / E.S.Marmur, E.Z.Berkowitz, B.S.Fuchs [et al.] // *Dermatol Surg.* — 2010. — Vol.36(6). — P.841-847.
143. Martinez, J.C. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study / J.C.Martinez, C.C.Otley, A.L.Weaver [et al.] // *Arch Dermatol.* — 2003. — Vol.139. — P.301-306.
144. Maruyama, H. Availability of sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma / H.Maruyama, R.Tanaka, Y.Fujisawa [et al.] // *J Dermatol.* — 2017. — Vol.44(4). — P.431-437.
145. Maurer, K.T. High resolution magnetic resonance imaging for determination of thickness and depth of invasion of skin tumors / K.T.Maurer, G.Hoffmann, D.Lissau [et al.] // *Acta Derm. Venerol.* — 1999. — Vol.79. — P.478-479.
146. McGranahan, N. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade / N.McGranahan, A.J.Furness, R.Rosenthal [et al.] // *Science.* — 2016. — Vol.351(6280). — P.1463-1469.
147. Mehrany, K. High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia / K.Mehrany, R.H.Weenig, C.C.Otley [et al.] // *Dermatol Surg.* — 2005. — Vol.31. — P.38-42.
148. Migden, M.R. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma / M.R.Migden, D.Rischin, C.D.Schmults [et al.] // *N Engl J Med.* — 2018. — Vol.379 (4). — P.341-351.

149. Migden, M.R. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial / M.R.Migden, N.I.Khushalani, A.L.S.Chang // *Lancet Oncol.* — 2020. — Vol.21(2). — P.1-12.
150. Minton, T.J. Contemporary Mohs surgery applications / T.J.Minton // *Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg.* — 2008. — Vol.4. — P.376-380.
151. Mierzwa, M.L. Radiotherapy for skin cancers of the face, head, and neck / M.L.Mierzwa // *Facial Plast Surg Clin North Am.* — 2019. — Vol.27. — P.131-138.
152. Moeckelmann, N. Analysis and comparison of the 8th edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) nodal staging system in cutaneous and oral squamous cell cancer of the head and neck / N.Moeckelmann, A.Ebrahimi, R.Dirven [et al] // *Ann Surg Oncol.* — 2018. — Vol.25. — P.1730-1736.
153. Moehrle, M. Lymph node metastases of cutaneous melanoma: diagnosis by B-scan and color Doppler sonography / M.Moehrle, A.Blum, G.Rassner [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1999.—Vol.41.— P.703-709.
154. Mohan, S.V. Increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma after vismodegib therapy for basal cell carcinoma / S.V.Mohan, J.Chang, A.L.Chang [et al.] // *JAMA Dermatol.* — 2016. — Vol.152. — P.527-532.
155. Morris, K.L. Prevalence of skin cancer examination among users of indoor tanning beds / K.L.Morris, M.C.Luke, F.M.Perna // *JAMA Dermatol.* — 2018. — Vol.154. P.840-842.
156. Morton, C.A. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease / C.A.Morton, C.Whitehurst, H.Moseley // *Br J Dermatol.* — 1996. — Vol.135(5). — P.766-771.
157. Morton, C. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial / C.Morton, M.Horn, J.Leman [et al.] // *Arch Dermatol.* — 2006. — Vol.142(6). — P.729-735.

158. Muzic, J.G. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 / J.G.Muzic, A.R.Schmitt, C.L.Baum [et al.] // Mayo Clin Proc. — 2017. — Vol.92. — P.890-898.
159. Nagarajan, P. Keratinocyte carcinomas: current concepts and future research priorities / P.Nagarajan, M.M.Asgari, A.C.Green // Clin Cancer Res. — 2019. — Vol.25. — P.2379-2391.
160. Nakada, S. Laparoscopic cryosurgery of the kidney in swine: a comparison of puncture and contact techniques / S.Nakada, F.Lee, T.Warner [et al.] // J.Urol. — 1997. — Vol.157. — P.401.
161. Nakada, S.Y. Laparoscopic cryosurgery of the kidney in the porcine model: an acute histological study/ S.Y.Nakada, F.T. J.Lee, T.Warner [et al.] // Urology. — 1998. — Vol. 51, №5A. — P. 161-166.
162. Nakazawa, H. UV and skin cancer: specific p53 gene mutation in normal skin as a biologically relevant exposure measurement / H.Nakazawa, D.English, H.Yamasaki [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. — 1994. — Vol.91. — P.360-364.
163. National Comprehensive Cancer Center. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Squamous Cell Skin Cancer. [Электронный ресурс] — 2020. — URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf, (дата обращения 07.11.2020)
164. Nelson, M.A. Analysis of the p53 gene in human precancerous actinic keratosis lesions and squamous cell cancers / M.A.Nelson, J.G.Einspahr, P.O.Bozzo [et al.] // Cancer Lett. — 1994. — Vol.85. — P.23-29.
165. Newlands, C. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines / C.Newlands, R.Currie, A.Memon [et al] // J Laryngol Otol. — 2016. — Vol.130(S2). — P.S125-S132.
166. Oda, T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in oral and maxillofacial lesions: preliminary study on diagnostic ability of apparent

- diffusion coefficient maps / T. Oda, M.Sue, Y.Sasaki [et al] // Oral Radiol. — 2018. — Vol.34(3). — P.224-228.
167. Omland, S.H. Skin cancer risk in hematopoietic stem-cell transplant recipients compared with background population and renal transplant recipients: a population-based cohort study / S.H.Omland, R.Gniadecki, L.H.Omland [et al.] // JAMA Dermatol. — 2016. — Vol.152. — P.177-183.
168. Omland, S.H. Risk of skin cancer in patients with HIV: A Danish nationwide cohort study / S.H.Omland, M.G.Ahlstrom, J.Gerstoft [et al.] // J Am Acad Dermatol. — 2018. — Vol.79. — P.689-695.
169. Onik, G.M. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate / G.M.Onik, J.K.Cohen, G.D.Reyes [et al.] // Cancer. — 1993. — Vol.72, №4. — P.1291-1299.
170. Ota, T. Notch signaling may be involved in the abnormal differentiation of epidermal keratinocytes in psoriasis / T.Ota, S.Takekoshi, T.Takagi [et al.] // Acta Histochem Cytochem. — 2014. — Vol.47(4). — P.175–183.
171. Övermark, M.A. Retrospective Study of Treatment of Squamous Cell Carcinoma In situ / M.Övermark , S.Koskenmies , S.Pitkänen //Acta Derm Venereol. — 2016. —Vol.96(1). — P.64-67.
172. Pandeya, N. The incidence and multiplicity rates of keratinocyte cancers in Australia / N.Pandeya, C.M.Olsen, D.C.Whiteman // Med J Aust. — 2017. — Vol.207(8). — P.339-343.
173. Parekh, V. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma / V.Parekh, J.T.Seykora// Clinics in Laboratory Medicine. — 2017. — Vol.37(3). — P.503-525.
174. Pasichnyi, D.A. Regulation of regeneration processes by synchronous cellular response to the wound cryo-application distance and its influence on wound healing / D.A.Pasichnyi, V.V.Boiko, I.A.Krivoruchko // Klin Khir. — 2001. — Vol.11 — P.45-48.

175. Peikert, J.M. Prospective trial of curettage and cryosurgery in the management of non-facial, superficial, and minimally invasive basal and squamous cell carcinoma / J.M.Peikert // *Int J Dermatol.* — 2011. — Vol.50(9). — P.1135-8.
176. Peng, L. Incidence and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma with single-agent BRAF inhibitor and dual BRAF/MEK inhibitors in cancer patients: a meta-analysis / L.Peng, Y.Wang, Y.Hong [et al.]// *Oncotarget.* — 2017. — Vol.8(47). — P.83280-83291.
177. Pickering, C.R. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma / C.R.Pickering, J.H.Zhou, M.J.Frederick [et al.] // *Clin Cancer Res.* — 2014. — Vol.20. — P.6582-6592.
178. Pirie, K. Heterogeneous relationships of squamous and basal cell carcinomas of the skin with smoking: the UK Million Women Study and meta-analysis of prospective studies / K.Pirie, V.Beral, A.K.Heath [et al.] // *Br J Canc.* — 2018. — Vol. 119. — P.114-120.
179. Que, S.K.T. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging / S.K.T.Que, F.O.Zwald, C.D. Schmults // *J Am Acad Dermatol.* — 2018. — Vol.78. — P.237-247.
180. Roscher, I. Validating 4 staging systems for cutaneous squamous cell carcinoma using population-based data: A nested case-control study / I.Roscher, R.S.Falk, L.Vos [et al.] // *JAMA Dermatol.* — 2018. — Vol.154. — P.428-434.
181. Rosedahl, C., *Dermatoscopy and skin cancer a handbook of skin cancer and melanoma* / C. Rosedahl, A.Marozava. — Scion publishing Ltd, 2019. — P.2-3.
182. Ross, A.S. Diameter of involved nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an investigator-blinded retrospective cohort study / A.S.Ross, F.M.Whalen, C.D.Schmults [et al.] // *Dermatol Surg.* — 2009. — Vol.35. — P.1859-1866.
183. Rowe, D.E. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for

- treatment modality selection / D.E.Rowe, R.J.Carroll, C.L.J.Day // J Am Acad Dermatol. — 1992. — Vol.26(6). — P.976-990.
184. Ruiz, E.S. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management / E.S.Ruiz, P.S.Karia, F.C.Morgan [et al] // J Am Acad Dermatol. — 2017. — Vol.76(2). — P.217-225.
185. Ruiz, E.S. Performance of the American Joint Committee on cancer staging manual, 8th edition vs the brigham and women's hospital tumor classification system for cutaneous squamous cell carcinoma / E.S.Ruiz, P.S.Karia, R.Besaw [et al.]//JAMA Dermatol. – 2019. – Vol.155. – P.819-825.
186. Saliken, J.C. Outcome and safety of transrectal US-guided percutaneous cryotherapy for localized prostate cancer / J.C.Saliken, B.J.Donnelly, P.Brasher [et al.] // J Vasc Interv Radiol. — 1999. — Vol.10, №2. — P.199-208.
187. Schaper, K. The pattern and clinicopathological correlates of programmed deathligand 1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma / K.Schaper, B.Kother, K.Hesse [et al.] // Br J Dermatol. — 2017. — Vol.176. — P.1354-1356.
188. Sinclair, R. Optimising cryosurgery technic / R.Sinclair, W.C. Cranwell // Aust Fam Physician. — 2017. — Vol.46(5). — P.270–274.
189. Sood, A. A critical analysis of the prognostic performance of the 8th edition American Joint Committee on cancer staging for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck / A.Sood, J.Wykes, D.Roshan [et al.] // Head Neck. - 2019. – Vol.41. – P.1591-1596.
190. South, A.P. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis / A.P.South, K.J.Purdie, I.M.Leigh [et al.] // J Invest Dermatol.— 2014. — Vol.134. — P.2630-2638.
191. Staples, M.P. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985 / M.P.Staples, M.Elwood, G.G.Giles [et al.] // Med J Aust . — 2006. — Vol.184. — P.6-10.

192. Steed, J. Correlation between thermosensor temperature and transrectal ultrasonography during prostate cryoablation / J.Steed, J.C.Saliken, B.J.Donnelly // *Can Assoc Radiol J.* — 1997. — Vol.48, №3. — P.186-190.
193. Stratigos, A.J. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention / A.J.Stratigos, C.Garbe, C.Dessinioti [et al.] // *Eur J Cancer.* — 2020. — Vol.128. — P.60-82.
194. Stratigos, A.J. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment / A.J.Stratigos, C.Garbe, C.Dessinioti [et al.] // *Eur J Cancer.* — 2020. — Vol.128. — P.83-102.
195. Tacke, J. MR-guided interstitial cryotherapy of the liver with a novel, nitrogen-cooled cryoprobe / J.Tacke, G.Adam, R.Speetzen // *Magn. Reson. Med.* — 1998. — Vol. 39, №3. — P. 354-360.
196. Tacke, J. Imaging of interstitial cryotherapy – an in vitro comparison of ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging /J.Tacke, R.Speetzen, I.Heschel [et al.] // *Cryobiology.* — 1999. — Vol. 38, №3. — P. 250-259.
197. Takahashi, A. Sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma / A.Takahashi, S.Imafuku, J.Nakayama [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* 2014. — Vol.40(10). — P.1256-1262.
198. Tan, P.Y. Incomplete excision of sqamous cell carcinoma of the skin: a prospective observational study / P.Y.Tan, E.EK, S. Su [et al.]// *Plast Reconst surg.* — 2007. — Vol.120(4). — P.910-916.
199. Thompson, A.K. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and metaanalysis / A.K.Thompson, B.F.Kelley, C.L.Baum [et al.] // *JAMA Dermatol.* — 2016. — Vol.13. — P.1-10.
200. Tiodorovic-Zivkovic, D. Successful treatment of two invasive squamous cell carcinomas with topical 5% imiquimod cream in elderly patients /

- D.Tiodorovic-Zivkovic, I.Zalaudek, C.Longo [et al.]// Eur J Dermatol. — 2012. — Vol.22(4). — P.579-580.
201. TNM classification of malignant tumors / ed. J.D.Brierley, M.K.Gospodarowicz, C.Wittekind — 8th ed. — Oxford, UK: John Wiley & Sons. Inc, 2017. — P.162-172.
202. Torchia, D. Multiple cutaneous precanceroses and carcinomas from combined iatrogenic/professional exposure to arsenic / D.Torchia, D.Massi, P.Fabbri [et al.] // Int J Dermatol. — 2008. — Vol.47. — P.592-593.
203. Tromovitch T.A., Stegeman S.J. Microscopically controlled excision of skin tumors / T.A.Tromovitch, S.J.Stegeman // Arch Dermatol. — 1974. — Vol.110(2). — P.231-232.
204. Tromovitch, T.A. Microscopie-controlled excision of cutaneous tumors: chemosurgery, fresh tissue technique / T.A.Tromovitch, S.J. Stegman // Cancer. — 1978. — Vol41(2). — P.653-658.
205. Truchuelo, M. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: an observational and descriptive study in 51 lesions / M.Truchuelo, M.Fernández-Guarino, B.Fleta [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol.— 2012. — Vol.26(7) — P.868-874.
206. Turjansky, E. Criocirurgia en cancer cutaneo. Casuistica. Lesiones de Piel y Mucosas. Tecnicas terapeuticas / E.Turjansky, E.Stolar. — Buenos Aires: Edama, 1995.
207. Varki, V. PD-L1, B7-H3, and PD-1 expression in immunocompetent vs. immunosuppressed patients with cutaneous squamous cell carcinoma / V.Varki, O.B.Ioffe, S.M.Bentzen [et al.] // Cancer Immunol Immunother. — 2018. — Vol.67(5). — P.805-814.
208. Velez, N.F. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia / N.F.Velez, P.S.Karia, C.D.Schmults [et al.] // JAMA Dermatol. — 2014. — Vol.150. — P.280-287.

209. Venables, Z.C. Nationwide incidence of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in England / Z.C.Venables, P.Autier, T.Nijsten [et al.] // JAMA Dermatol. - 2019. – Vol.155 - P.298-306.
210. Venables, Z.C. Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the U.K. 2013-15: a cohort study / Z.C.Venables, T.Nijsten, K.F.Wong [et al.] // Br J Dermatol. - 2019. – Vol.181 - P.474-482.
211. Veness, M. J. Role of modern radiotherapy in treating skin cancer / M.J.Veness, S.Richards // Australas J Dermatol. — 2003. — Vol.44. — P.159-166.
212. Veness, M.J. Treatment recommendation in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma / M.J.Veness // Australas Radiol. — 2005. — Vol. 49(5). — P.365-376.
213. Wang, N.J. Loss-of-function mutations in Notch receptors in cutaneous and lung squamous cell carcinoma / N.J.Wang, Z.Sanborn, K.L.Arnett [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. — 2011. — Vol.108(43). — P. 17761–17766.
214. Wang, Y. Surgery combined with topical photodynamic therapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the lip / Y.Wang, Y.Yang, Y.Yang [et al.] // Photodiagnosis Photodyn Ther. — 2016. — Vol.14 — P.170-172.
215. Weinberg, A.S. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an update / A.S.Weinberg, C.A.Ogle, E.K.Shim // Dermatol Surg. — 2007. — Vol. 33. — P.885-899.
216. Wernli, K.J. Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / K.J.Wernli, N.B.Henrikson, C.C.Morrison [et al.] // JAMA. - 2016. - Vol.316(4). – P.436-447.
217. WHO classification of skin tumours / ed. D.E.Elder, D.Massi, R.A.Scofield, R.Willemze — 4th ed. — Lyon:International Agency for Research on Cancer, 2018. — P.34-39.

218. Winkelhorst, J.T. Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients / J.T.Winkelhorst, W.J.Brokelman, T.Wobbes [et al.] // Eur J Surg Oncol. — 2001. — Vol.27. — P.409-413.
219. Work, G. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma / G.Work, R.Invited, J.Y.S.Kim [et al.] // J Am Acad Dermatol. — 2018. — Vol.78. — P.560-578.
220. Wortsman, X. Sonography of Facial Cutaneous Basal Cell Carcinoma / X.Wortsman // Journal of Ultrasound in Medicine. — 2013. — Vol.21. — P.567-572.
221. Wortsman, X. Dermatologic ultrasound with clinical and histologic correlations / X.Wortsman, G.B.E.Jemec.—NY : Springer, 2013 — 623 p.
222. Wortsman, X. Atlas of Dermatologic Ultrasound / X.Wortsman. —NY: Springer, 2018 — 367 p.
223. Wu, P.A. Reduced-intensity conditioning regimens, prior chronic lymphocytic leukemia, and graft-versus-host disease are associated with higher rates of skin cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / P.A.Wu, R.S.Stern, V.Huang [et al.] // J Invest Dermatol. - 2019. - Vol.139. - P.591-599.
224. Wusheng, Y. Squamous cell carcinoma similarities and differences among anatomical sites / Y.Wusheng, H Wistuba, M.R.Emmert-Buck [et al.] // Am J Cancer Res. — 2011. — Vol.1(3). — P.275-300.
225. Xiang, F. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships / F.Xiang, R.Lucas, R.Neale [et al.] // JAMA Dermatol. — 2014. — Vol.150. — P.1063-1071.
226. Xu, N. MicroRNA-125b down-regulates matrix metalloproteinase 13 and inhibits cutaneous squamous cell carcinoma cell proliferation, migration, and invasion / N.Xu, L.Zhang, F.Meisgen [et al.] // J Biol Chem. — 2012. — Vol.287. —P.29899-29908.

227. Yuspa, S.H. Cutaneous chemical carcinogenesis / S.H.Yuspa // J Am Acad Dermatol. — 1986. — Vol.15. — P.1031-1044.
228. Zacarian, S. Cryogenics: the cryolesion and the pathogenesis of cryonecrosis / S.A.Zacarian // Cryosurgery for Skin Cancer and Cutaneous Disorders. —1985. — P. 1—30.
229. Zacarian S. Cryosurgery for cancer of the skin / S.A.Zacarian // Cryosurgery for Skin Cancer and Cutaneous Disorders. —1985. — P. 96–162.
230. Zalaudek, I. Dermoscopy of Bowen’s disease / I.Zalaudek, G.Argenziano, H.Kerl [et al.] // Br J Dermatol. — 2004. — Vol.150. — P.1112-1116.
231. Zalaudek, I. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model / I.Zalaudek, J.Giacomel, G.Argenziano [et al.] // J Am Acad Dermatol. — 2012. — Vol. 66. — P.589-597.
232. Zhang, C. RAF inhibitors that evade paradoxical MAPK pathway activation / C.Zhang, W.Spevak, G.Bollag [et al.] // Nature. — 2015. — Vol.526. —P.583-586.
233. Zwald, F. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients /F.O.Zwald, M.Brown // J Am Acad Dermatol. — 2011. — Vol.65. — P.253-261.