

Результаты лечения злокачественных эпителиальных опухолей кожи век

И. А. Сафроненкова, канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им.

В. П. Филатова НАМН Украины»

Отделение

микрохирургического лечения

онкологических заболеваний

глаза

E-mail: safronenkova@ukr.net

Актуальність. Серед усіх злоякісних пухлин органа зору злоякісні епітеліальні пухлини (ЗЕП) шкіри повік складають 68–75 %. Лікування пухлин шкіри повік має певні особливості. Поряд з дотриманням основних принципів онкології — радикальності і абластики, необхідно збереження основних функцій — захисної, сльозовідведення та косметичної. Нехтування цими принципами веде до неадекватного лікування і, як наслідок — до рецидивів та необхідності проведення калічащих операцій.

Мета. Вивчення безпосередніх і віддалених результатів лікування (променева терапія + криодеструкція) хворих ЗЕП шкіри повік стадії T2b-3b N 0–1 M0.

Матеріал і методи дослідження. Променева терапія (ПТ) з подальшою криодеструкцією (КД), проведена 590 хворим у стадії T2b-3b N0 M0 (7 пацієнтів були з T3b N1 M0 стадією). Чоловіків було 288 (48,8 %) у віці від 19 до 86 років (медіана = 64,5), жінок — 302 (51,2 %) у віці від 26 до 89 років (медіана = 67,5). Первинних хворих було 358 (60,7 %), 232 (39,3 %) — з рецидивами. У 394 (66,6 %) був базальноклітинний рак, у 140 (23,7 %) — плоскоклітинний, у 42 (7,1 %) — метатиповий і у 12 (2,0 %) — аденокарцинома.

Безпосередні результати. З 590 пацієнтів, після одного курсу лікування (ЛТ + КД) повна резорбція пухлини сталася у 457 (77,5 %): при T2b N0 M0 стадії — у 247 (54,1 %) і T3a-3b N0M0 — у 210 (45,9 %). Часткова резорбція — у 133 (22,5 %) випадках: при T2b N0 M0 стадії — у 51 (38,4 %) і при T3a-3b N0 M0 — у 82 (81,6 %). У 58 (9,8 %) випадках резорбція пухлини відбувалася після повторної КД.

Віддалені результати. При пухлинах T2b N0 M0 стадії рецидиви виникли в 27 випадках (3,9 %) у терміни від 11 до 152 місяців (медіана = 37 місяців), а при пухлинах T3a-3b N0–1M0 — у 34 (5,8 %) у терміни від 19 до 68,9 місяців (медіана 33 місяці). Значимо частіше ($\chi^2 = 5,9$, $p = 0,01$) рецидиви відзначені при виразковому типі новоутворення — 32 (6 %) випадків у порівнянні з вузловим — 19 (2,3 %).

Висновок. Застосування на першому етапі лікування ЛТ, дозволяє зменшити обсяг пухлини, а КД — максимально зберегти здорові тканини, каркас структур повік і сльозні шляхи. Метод дозволяє знизити сумарну дозу опромінення в 1,5–2 рази в порівнянні з ЛТ в чистому вигляді, поширити показання для органозберігаючого лікування хворих запущеними ЗЕП шкіри повік T2b-3b N0–1 M0 стадії і отримати хороший функціональний і косметичний результат.

Ключевые слова: злокачественные эпителиальные опухоли кожи век, криодеструкция, лучевая терапия

Ключові слова: злоякісні епітеліальні пухлини шкіри повік, криодеструкція, променева терапія

Results of the treatment of malignant epithelial tumors of the eyelid skin

Safronenkova IA

SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy NAMS of Ukraine»

Introduction. Among all malignant tumors of the vision, malignant epithelial tumors (MET) of the eyelid skin make up 68–75 %. Treatment of tumors of the eyelid skin has certain peculiarities. Along with the basic principles of oncology — radical and ablation it is necessary to preserve the basic functions — protective, lacrimal and cosmetics. Ignoring these principles leads to inappropriate treatment and, as a consequence — to relapse and need for the mutilation.

Purpose. The study of the immediate and long-term results of treatment (radiotherapy + cryoablation) patients with MET of the eyelid skin stage T2b-3b N 0–1 M0.

Material and methods. Radiation therapy (RT) followed by cryodestruction (CD), conducted in 590 patients with stage T2b-3b N0 M0 (7 patients were with stage T3b N1 M0). There were 288 men (48.8 %) aged from 19 to 86 years old (median = 64.5), women — 302 (51.2 %) aged from 26 to 89 years old (median = 67.5). There were 358 untreated patients (60.7 %), 232 (39.3 %) — with relapses. 394 patients (66.6 %) had basal cell carcinoma, 140 (23.7 %) — squamous and 42 (7.1 %) — metatypical and 12 (2.0 %) — adenocarcinoma. Radiotherapy was applied in the form of γ — RD therapy 2–2.2 Gy, SOD (34.6±5.8) Gy nearfocused X-ray therapy and brachytherapy, RD 40 GR, SOD (288±61.3) Gy.

Immediate results. Of the 590 patients after one course of treatment (RT + CD) complete tumor occurred in 457 cases (77.5 %) in T2b N0 M0 stage — in 247 (54, 1 %), and T3a-3b N0 M0 — in 210 (45.9 %). Partial resorption — in 133 (22.5 %) cases: T2b N0 M0 stage — in 51 (38.4 %) and T3a-3b N0 M0 — in 82 (81.6 %). In 58 (9.8 %) — swelling of the resorbed after re-CD.

Long-term results. When tumors T2b N0 M0 stage recurrences appeared in 27 cases (3.9 %) in the period from 11 to 152 months (median 37 months), and in tumors T3a-3b N0–1M0 — in 34 (5.8 %) in terms ranging from 19 to 68.9 months (median 33 months). Significantly more ($c^2 = 5.9, p = 0.01$) are marked in ulcer relapse tumor type — 32 (6 %) of the node compared to — 19 (2.3 %).

Conclusion. The use of the first phase of treatment radiotherapy enables to reduce the tumor volume and the CD allows to preserve healthy tissue, skeleton structures of the eyelids and tearful ways. The method can reduce the total radiation dose 1.5–2 times compared with RT in pure form, expand the indications for the treatment of patients with organ-running MET of the eyelid skin T2B-3b N0–1 M0 stage and get a good functional and cosmetic result.

Key words: malignant epithelial tumors of eyelid skin, cryodestruction, radiotherapy

Введение. Среди всех злокачественных опухолей органа зрения злокачественные эпителиальные опухоли (ЗЭО) кожи век составляют 68–75 % [5]. Заболеваемость этой патологией растет во всем мире, опережая другие злокачественные новообразования и составляя 3–8 % в год, без тенденции к снижению [5]. В лечении опухолей кожи век имеются определенные особенности. Наряду с соблюдением основных принципов онкологии — радикальности и абластики, необходимо сохранение основных функций век — защитной, слезоотводящей и косметической. Пренебрежение этими принципами приводит к неадекватному лечению и, как следствие — к рецидивам и необходимости проведения калечащих операций.

На сегодняшний день в Украине основными способами лечения ЗЭО кожи век остаются хирургический и лучевой методы. За рубежом в основном используют хирургический метод в различных модификациях (Mohs Micrographic Surgery и Frozen Section Controlled Excision). Этот «золотой» стандарт лечения предусматривает хирургическое иссечение с гистологическим подтверждением полного удаления опухоли по ходу операции. Однако эти операции трудоемки (длительность операции до 5–6 часов) и достаточно дорогостоящие, требуют специальных инструментов и оборудования, соответствующей подготовки хирургов со знанием патоморфологии. Частота рецидивов при таких операциях составляет от 0,0 до 4,0 % [7,8,10,11].

В Украине подобный метод, в силу определенных причин, не применяется. При традиционной хирургии, которая в зарубежных публикациях именуется «полевой» терапией, частота рецидивов составляет от 7,9 до 25,0 % [6], что делает ее мало приемлемой для лечения ЗЭО кожи век.

Частота рецидивов при лучевой терапии ЗЭО кожи век составляет от 4,7 до 6,4 % [9]. Однако применение ее в офтальмоонкологии на сегодняшний день ограничивается возрастом пациентов. Она не рекомендуется для пациентов моложе 60 лет, учитывая ее канцерогенный потенциал и низкий критерий прогноза отдаленных эстетических результатов, а также особенно при локализации опухоли в области верхнего века и внутреннего угла глазной щели в связи с развитием осложнений. Наиболее частыми осложнениями при лучевой терапии являются: атрофия кожи, телеангиоэктазии, формирование грубых рубцов, способствующих деформации век, облитерация слезных канальцев, дистрофия роговицы, лучевая катаракта и др. Развитие устойчивости опухолевых клеток к лучевому воздействию и опасность тяжелых повреждений окружающих здоровых тканей ограничивают возможность проведения повторных сеансов радиотерапии. Неудобства представляет и продолжительность лечения, длящегося несколько недель [4, 9].

Наш многолетний (с 1986 года) опыт лечения запущенных ЗЭО век показал возможность получения хороших функциональных и эстетических

результатов с использованием лучевой терапии и криодеструкции [1–4].

Цель исследования. Изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных ЗЭО кожи век методом криодеструкции с предварительной лучевой терапией.

Материал и методы

Лечение, состоящее в проведении лучевой терапии (ЛТ) и криодеструкции (КД), проведено 590 больным ЗЭО кожи век в стадии $T_{2a-3b} N_0 M_0$ (7 пациентов были в $T_{3b} N_1 M_0$ стадией), проходившим лечение в офтальмоонкологическом центре ГУ «Институте ГБ и ТТ им. В. П. Филатова НАМН Украины» за период с 1986 по 2008 г. Мужчин было 288 (48,8 %) в возрасте от 19 до 86 лет (медиана = 64,5), женщин — 302 (51,2 %) в возрасте от 26 до 89 лет (медиана = 67,5). Первичных больных было 358 (60,7 %), 232 (39,3 %) — поступили с рецидивами после лечения по месту жительства. У 394 (66,6 %) пациентов был базальноклеточный рак, у 140 (23,7 %) — плоскоклеточный, у 42 (7,1 %) — метатипический и у 12 (2,0 %) — аденокарцинома. Выбор вида лучевой терапии (ЛТ) определялся характером и размерами новообразования. При узловых формах проводилась γ -терапия аппаратом «Агат С» с источником излучения Co^{60} , РД 2–2,2 Гр, СОД (34,6±5,8) Гр, при плоскостных — близкофокусная рентгенотерапия при помощи аппарата «РУМ-7», РД 2,5 Гр, СОД (41,0±11,2) Гр или брахитерапия с источником излучения стронций-90+иттрий-90, РД 40 Гр, СОД (288±61,3) Гр. Криодеструкция (КД) осуществлялась при помощи криостановки на основе баллонно-дрессельной микрокриогенной системы при температуре — (90–120) °С. Экспозиция криовоздействия зависела от объема опухоли, ее локализации, размеров рабочего наконечника криоинструмента, давления хладагента и определялась по специально разработанным номограммам [1].

Для оценки количественных показателей рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). В сопоставлении двух и более групп по качественному признаку применялся анализ таблиц сопряженности с расчетом χ^2 статистики Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием лицензионного пакета «Statistica 9.0».

Результаты и их обсуждение

Непосредственные результаты. Из 590 пациентов, после одного курса лечения (ЛТ + КД) полная резорбция опухоли произошла у 457 (77,5 %) больных: при $T_{2a-b} N_0 M_0$ стадии — у 247 (54,1 %) и $T_{3a} N_0 M_0$ — у 210 (45,9 %). Частичная резорбция отмечена у 133 (22,5 %): при $T_{2b} N_0 M_0$ стадии — в 51 (38,4 %) случае и при $T_{3a-b} N_{0-1} M_0$ — в 82 (81,6 %). У 58 (9,8 %) больных с частичной регрессией (у 40 — с $T_{2b} N_0 M_0$ стадией и у 18 — с $T_{3a} N_0 M_0$ стадией) также удалось добиться полной резорбции опухоли в сроки от 3 до 11 месяцев.

Таким образом, после одного курса лучевой терапии с последующей криодеструкцией полной резорбции новообразования удалось добиться в 515 (87,3 %) случаях (в 287 случаях при опухолях $T_{2a-b} N_0 M_0$ и в 228 при $T_{3a} N_0 M_0$). Частичная резорбция наблюдалась в 75 случаях (12,7 %). Из них в стадии

$T_{2b} N_0 M_0$ — у 11 пациентов, в стадии $T_{3a} N_0 M_0$ — у 57 и в стадии $T_{3b} N_0 M_0$ — у 7. Время наблюдения за пациентами составило от 13 до 228 месяцев (медиана = 47).

Отдаленные результаты. В дальнейшем 75 (12,7 %) больным с частичной резорбцией опухоли, в зависимости от состояния остаточного узла и срока, прошедшего после первого курса лечения, проводилось дополнительное воздействие на новообразование, позволившее добиться резорбции опухоли в 32 случаях. При этом, 9 больным в стадии $T_{2b} N_0 M_0$ и 10 больным в стадии $T_{3a} N_0 M_0$ проведена КД (1–5 сеансов), а 2 больным в $T_{2b} N_0 M_0$ стадии и 11 — в $T_{3a} N_0 M_0$ стадии проведен повторный курс ЛТ + КД. У 43 (7,3 %) пациентов с $T_{3a-b} N_{0-1} M_0$ стадией опухолевого процесса все же пришлось прибегнуть к проведению хирургического удаления остаточных опухолевых масс или экзентерации орбиты (соответственно в 34 и 9 случаях). Вместе с тем, надо отметить тот факт, что изначально обширное иссечение новообразования было показано 296 (50,2 %) больным, а полная или частичная экзентерация орбиты — 80 (13,6 %). Использование ЛТ + КД позволило избежать калечащих и последующих сложных реконструктивных операций в 262 (44,4 %) случаях и экзентерации орбиты — в 71 (12,0 %).

При опухолях $T_{2b} N_0 M_0$ стадии рецидивы возникли в 27 случаях (3,9 %) в сроки от 11 до 152 месяцев (медиана — 37 месяцев), а при опухолях $T_{3a-b} N_{0-1} M_0$ — в 34 (5,8 %) в сроки от 19 до 68,9 месяцев (медиана — 33 месяца). Значимо чаще ($\chi^2 = 5,9$, $p = 0,01$) рецидивы отмечены при язвенном типе новообразования — в 32 (6 %) случаях по сравнению с узловым — 19 (2,3 %). Отмечена тенденция к преобладанию рецидивов у больных, обратившихся в институт уже с рецидивами опухоли, по сравнению с первичными (соответственно в 38 и в 23 случаях).

При сравнении по годам, частота рецидивов ЗЭО кожи век статистически значимо снизилась с 18 % (1988–1996 гг.) до 5 % (1997–2008 гг.) ($\chi^2 = 21,7$, $p = 0,0001$). Такое резкое снижение числа рецидивов во втором случае обусловлено видом применяемой лучевой терапии. Так, к периоду 1997–2006 гг., по сравнению с периодом 1988–1996 гг., значительно снизилась доля близкофокусной рентгенотерапии — с 55,2 до 4,7 % ($\chi^2 = 202,0$, $p = 0,000$), часто вызывавшей кожные реакции в виде сухого и влажного эидермита с последующим избыточным рубцеванием как в месте локализации опухоли, так и в окружающей здоровой коже, что затрудняло своевременное распознавание остатков опухолевой ткани. Наряду с этим возросла доля брахитерапии с 9,7 до 22,9 % и γ — терапии с 1,4 до 63,1 % (соответственно $\chi^2 = 212$, $p = 0,000$, $\chi^2 = 302$, $p = 0,000$) как более эффективных методов воздействия на опухоль и более щадящих для окружающих здоровых тканей. Кроме того, применение комбинации луче-

вой терапии с криодеструкцией позволило снизить дозу лучевого воздействия на опухоль в среднем в 1,5–2 раза по сравнению с лучевой терапией в чистом виде.

За время наблюдения 16 больных умерли от интеркуррентных заболеваний — у 13 наблюдались метастазы в регионарные лимфоузлы, причем у 7 — они были выявлены еще при первичном осмотре. У 3 пациентов были обнаружены отдаленные метастазы в легкие. Осложнения (кератиты) при комбинированном лечении были у 8 больных и связаны с применением близкофокусной рентгентерапии в первые годы работы.

Заключение

Как показали наши исследования, применение лучевой терапии с последующей криодеструкцией является достаточно эффективным способом лечения больных с запущенными ЗЭО кожи век. Частота рецидивов после такого лечения составляет от 3,9 до 5,8 %. Это обусловлено тем, что предварительная лучевая терапия может изменить Т статус заболевания за счет уменьшения, в той или иной степени, размеров и инвазии опухоли вплоть до

полной элиминации ее элементов. Последующая КД в подавляющем большинстве случаев позволяет максимально сохранить оставшиеся здоровые ткани и каркас структур века, слезные пути и при этом исключается риск переноса клеток опухоли в здоровые области. Рецидивы после ЛТ + КД носят характер ограниченного узла либо наблюдаются в пределах кожи, граничащей с местом локализации первичной опухоли, и могут излечиваться повторным криовоздействием или повторным курсом ЛТ + КД [3,4]. При этом суммарная доза облучения снижается в 1,5–2 раза по сравнению с лучевым воздействием в чистом виде.

Таким образом, применение КД с предварительной ЛТ позволяет расширить показания для органосохраняющего лечения больных с запущенными ЗЭО кожи век и тем самым избежать калечащих операций в 56,4 % случаев. Кроме того, используемые методы лечебного воздействия на опухоль обеспечивают возможность повторного применения лечения в случае рецидива и позволяют получить достаточно хороший функциональный и косметический результат, что улучшает качество жизни больных ЗЭО кожи век.

Литература

1. **Буйко А. С.** Эпителиальные опухоли век: криодеструкция или скальпель? / Буйко А. С., Карповский Е. Я., Сафроненкова И. А. и др. // Офтальмол. журн. — 1991. — № 6. — С.338–344.
2. **Буйко А. С.** Эпителиальные опухоли кожи век: криодеструкция или скальпель? Ч.2: отдаленные результаты (14 лет) криогенного лечения злокачественных эпителиальных опухолей стадии Т 1–3 кожи век / **Буйко А. С.** // Офтальмол. журн. — 2000. — № 3. — С.11–15.
3. **Буйко А. С.** Эпителиальные злокачественные опухоли кожи век стадий Т₃₋₄: комбинированное лечение или скальпель? / Буйко А. С., Сафроненкова И. А., Питерова О. В. // Офтальмол. журн. — 2002. — № 1. — С.30–35.
4. **Буйко А. С.** Злокачественные эпителиальные опухоли кожи век: встречаемость, факторы риска, классификация, диагностика, методы лечения и их результативность / **Буйко А. С.** // Офтальмол. журн. — 2009. — № 1–2. — С.49–59.
5. **Важенин А. В.** Избранные вопросы онкоофтальмологии / А. В. Важенин., И. Е. Панова. — М.: Издательство РАМН, 2006. — 156 с.
6. **Cook B. E.** Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: an evidence-based update / Cook B. E., Bartley G. B. // Ophthalmology — 2001. — V.108. — P.2088–2098.
7. **Conway R. M.** Surgery for primary basal cell carcinoma including the eyelid margins with intraoperative frozen section control: comparative interventional study with a minimum clinical follow up of 5 years / Conway R. M., Themel S., Holbach L. M. // Br. J. Ophthalm. — 2004. — V.88. — P.236–238.
8. **Hamada S.** Eyelid basal cell carcinoma: non-Mohs excision, repair, and outcome / Hamada S., Kersey T., Thaller V. T. // Br. J. Ophthalm. — 2005. — V.89. — P.992–994.
9. **Quetin P.** Treatment of periocular carcinoma by interstitial iridium curietherapy 77 patients / Quetin P., Delaunay M. M., Andres E. et al. // Presse. Med. — 1999. — V. 28(36). — № 6. P.1869–1872.
10. **Ridky T. W.** Nonmelanoma skin cancer / **Ridky T. W.** // Am. Acad. Dermatol. — 2007. — V.57. — P.484–501.
11. **Rubin A. I.** Basal-Cell Carcinoma / Rubin A. I., Chen E. H., Ratner D. // N. Engl. J. Med. — 2005 — V.353 (21). — P. 2262–2269.

Поступила 15.07.2013

References

1. **Buiko AS, Karpovskii EYa, Safronenkova IA et al.** Epithelial tumors of the eyelids: cryosurgery or scalpel? *Oftalmol Zh.* 1991; 6: 338–44.
2. **Buiko AS.** Epithelial tumors of the eyelids: cryosurgery or scalpel? Part 2: long-term results (14 years) of cryogen treatment of T stage 1–3 malignant epithelial tumors of the eyelid skin. *Oftalmol Zh.* 2000; 3:11–5.
3. **Buiko AS, Safronenkova IA, Piterova OV.** Epithelial tumors of the eyelid skin of stage T₃₋₄: cryosurgery or scalpel? *Oftalmol Zh.* 2002; 1: 30–5.
4. **Buiko AS.** Malignant epithelial tumors of the eyelid skin: incidence, risk factors, classification, diagnosis, treatment methods and their effectiveness. *Oftalmol Zh.* 2009; 1–2: 49–59.
5. **Vazhenin AV.** Selected questions of oncoophthalmology. M.: Izdatelstvo RAMN; 2006. 156 p.
6. **Cook BE, Bartley GB.** Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: an evidence-based update. *Ophthalmology.* 2001; 108: 2088–98.
7. **Conway RM, Themel S, Holbach LM.** Surgery for primary basal cell carcinoma including the eyelid margins with intraoperative frozen section control: comparative interventional study with a minimum clinical follow up of 5 years. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 236–8.
8. **Hamada S, Kersey T, Thaller VT.** Eyelid basal cell carcinoma: non-Mohs excision, repair, and outcome. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89: 992–4.
9. **Quetin P, Delaunay MM, Andres E et al.** Treatment of periocular carcinoma by interstitial iridium curietherapy 77 patients. *Presse. Med.* 1999; 28(36); 6: 1869–72.
10. **Ridky TW.** Nonmelanoma skin cancer. *Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57: 484–501.
11. **Rubin AI, Chen EH, Ratner D.** Basal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (21): 2262–9.

Received 15.07.2013