

В.А. Молочков, Ю.В. Молочкова

ДЕРМАТО- ОНКОЛОГИЯ

ЛЕЧЕНИЕ

практическая медицина

Москва ● 2018

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
--------------------------------	---

ВВЕДЕНИЕ	7
-----------------------	---

ЧАСТЬ I. Современные методы лечения опухолей кожи 9

ГЛАВА 1. Хирургические методы	11
<i>(В.А. Молочков)</i>	

1.1. Хирургическое удаление	11
--	----

1.2. Электрокоагуляция и кюретаж	14
--	----

1.3. Радиохирургический метод	16
--	----

1.4. Криодеструкция	18
----------------------------------	----

ГЛАВА 2. Светолечение	26
<i>(В.А. Молочков, Т.Е. Сухова,</i>	

Е.И. Третьякова, О.В. Карзанов,
А.Н. Хлебникова, М.Г. Карташова)

2.1. Фототермическое разрушение.....	26
--	----

2.2. Фотодинамическая терапия	29
--	----

2.3. Лазероиндуцированная термотерапия	63
--	----

2.4. ПУВА-терапия	77
--------------------------------	----

2.5. Фотоферез	78
-----------------------------	----

2.6. Трансляционная клеточная иммунотерапия.....	94
--	----

ГЛАВА 3. Лучевая терапия.....	114
<i>(В.А. Молочков, А.В. Молочков)</i>	

ГЛАВА 4. Химиотерапия	119
<i>(В.А. Молочков, Ю.В. Молочкова)</i>	

ГЛАВА 5. Иммуноterapia	125
<i>(В.А. Молочков, Ю.В. Молочкова,</i>	
<i>Ж.С. Кунцевич)</i>	

ГЛАВА 6. Ретиноиды	153
<i>(В.А. Молочков)</i>	

ГЛАВА 7. Химическая деструкция	169
<i>(В.А. Молочков)</i>	

ГЛАВА 8. Биологическая терапия	177
<i>(В.А. Молочков, Ю.В. Молочкова)</i>	

ЛИТЕРАТУРА	179
-------------------------	-----

ЧАСТЬ II. Частная терапия опухолей кожи 195

(В.А. Молочков, Ю.В. Молочкова)

Меланоцитарные опухоли	197
-------------------------------------	-----

Опухоли из кератиноцитов	207
---------------------------------------	-----

<i>Акантомы</i>	209
-----------------------	-----

<i>Кератоакантома</i>	212
-----------------------------	-----

<i>Вирусный кератоз</i>	215
-------------------------------	-----

<i>Остроконечные кондиломы</i>	217
--------------------------------------	-----

<i>Другие эпителиальные образования</i>	223
---	-----

Предраковые состояния эпидермиса	224
---	-----

Опухоли из придатков кожи	250
--	-----

<i>Доброкачественные опухоли эккринных потовых желез</i>	250
--	-----

<i>Злокачественные опухоли эккринных потовых желез</i>	251
--	-----

<i>Доброкачественные опухоли апокринных потовых желез</i>	252
---	-----

<i>Злокачественные опухоли апокринных потовых желез</i>	253
---	-----

<i>Доброкачественные опухоли сальных желез</i>	256
--	-----

<i>Злокачественные опухоли сальных желез</i>	256
--	-----

<i>Пилосебоцейные гиперплазии и гамартомы</i>	258
---	-----

<i>Доброкачественные опухоли волосяных фолликулов</i>	259
---	-----

<i>Злокачественные опухоли волосяных фолликулов</i>	261
---	-----

<i>Фолликулярные кисты</i>	261
----------------------------------	-----

<i>Опухоли пилосебоцейной мезенхимы</i>	264
---	-----

Лимфомы и псевдолимфомы кожи	265
---	-----

<i>Другие первичные кожные лимфомы</i>	275
--	-----

<i>Псевдолимфомы с преимущественно Т-клеточным инфильтратом</i>	281
---	-----

<i>Псевдолимфомы с преимущественно В-клеточным инфильтратом</i>	284
---	-----

Опухоли дермы и подкожной жировой клетчатки	291
--	-----

<i>Сосудистые аномалии</i>	291
----------------------------------	-----

<i>Доброкачественные сосудистые опухоли</i>	295
---	-----

<i>Злокачественные сосудистые опухоли</i>	303
---	-----

<i>Опухоли и опухолевидные образования из волокнистой соединительной ткани</i>	308
--	-----

<i>Злокачественные фиброгистиоцитарные опухоли</i>	314
--	-----

<i>Ангиолимфоидные пролиферации</i>	316
---	-----

<i>Мезенхимальные опухоли пальцев</i>	317
---	-----

<i>Плексиформные фиброгистиоцитарные опухоли</i>	318
--	-----

<i>Доброкачественные опухоли из нервной ткани</i>	319
---	-----

<i>Злокачественные опухоли из нервной ткани</i>	320
---	-----

<i>Доброкачественные опухоли из мышечной ткани</i>	321
--	-----

<i>Злокачественные опухоли из мышечной ткани</i>	322
--	-----

<i>Доброкачественные опухоли из жировой ткани</i>	324
---	-----

<i>Злокачественные опухоли из жировой ткани</i>	325
---	-----

1.1. Хирургическое удаление

Хирургическое удаление опухоли кожи обычно заключается в ее полном иссечении в пределах здоровой кожи, отступив 0,5–2,0 см от ее края, с последующей кожной пластикой или без нее. При этом глубина иссечения определяется степенью инфильтрации [1, 2]. Если поражены хрящ и кости, то их удаляют [3].

Метод является наиболее старым, но до сих пор не утратил своего значения. Сложности хирургической техники при удалении доброкачественных опухолей связаны главным образом с их локализацией. В основе удаления предраковых и злокачественных опухолей кожи лежит соблюдение принципа абластики и антибластики. Абластичное оперирование (подразумевающее удаление всех опухолевых клеток в пределах здоровых тканей) возможно в 100 % случаев только при раке *in situ* и в 80 % случаев при злокачественных опухолях, соответствующих по распространенности T1–2N0M0. Уровень абластики при хирургическом вмешатель-

стве можно повысить путем применения особых методик — зональности и футлярности, описанных в соответствующих руководствах. Антибластика предусматривает меры, направленные на уничтожение оставшихся в ране клеток опухоли. При этом следует стараться уменьшить рассеивание злокачественных клеток в ране путем раннего и тщательного лигирования венозных сосудов, применения электроножа, использования одноразовых салфеток и т. д. Радикальные операции удовлетворяют принципам абластики и антибластики. При них удаляют первичную опухоль и ближайшие к ней зоны регионарного метастазирования. Напротив, паллиативные операции направлены на устранение осложнений, вызванных первичной опухолью при наличии у больного отдаленных метастазов, а симптоматические — на устранение угрожающего жизни больных симптома при далеко зашедшем опухолевом процессе. Они не удовлетворяют принципам абластики и антибластики, поэтому послеоперационный эффект в таких случаях дополняют лучевой или химиотерапией.

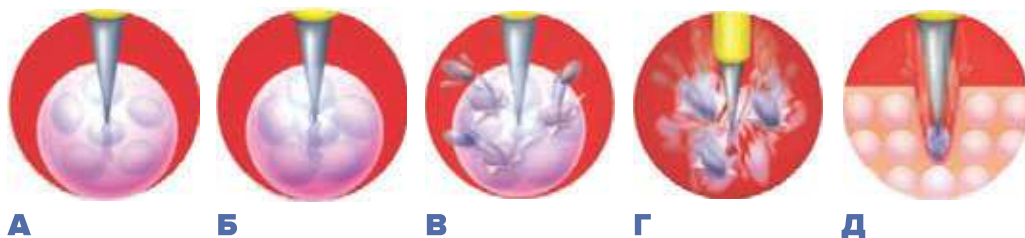


РИС. 3. Радиоволновой разрез: *А* — энергия радиоволн высокой частоты (4,0 МГц) хорошо поглощается водой; *Б* — клетки и ткани активно поглощают энергию радиоволн из-за высокого содержания в них воды; *В* — при набухании молекул воды возрастает внутриклеточное давление; *Г* — избыточное давление приводит к разрыву клетки и ее переходу в парообразное состояние. При этом образуется пар низкой температуры, способствующий коагуляции тканей; *Д* — специфическое воздействие на клетки и ткани позволяет проводить тщательное и прецизионное рассечение с сохранением прилежащих тканей

легчают и ускоряют хирургические манипуляции. После хирургических операций, выполненных радиоволновым высокочастотным генератором, практически не бывает таких неприятных послеоперационных последствий, как боль, отек и инфекции, которые возникают после применения традиционных средств при подобных хирургических вмешательствах.

1.4. Криодеструкция

Метод криодеструкции (криохирургии), основанный на контролируемом врачом некрозе опухоли, получил большое распространение при лечении эпителиальных новообразований кожи с 1960 г. [47].

При криодеструкции чаще всего используют жидкий азот (способный к охлаждению ткани до температуры -90 – 150 °С) — единственный надежный агент для получения глубокого разрушения ткани [27].

Криовоздействие осуществляется с помощью зондов различного диаметра, аппликаторов с ватным тампоном, а при аэрозольном методе жидкий азот разбрызгивается с помощью распылителя до получения белого пятна льда в области очага поражения и вокруг него.

Выделяют два метода криодеструкции: аппликационный (или контактный) и аэрозольный (разбрызгивания, орошения).

При *аппликационном методе* криодеструкции глубина криовоздействия не превышает 1 см, поэтому он может быть использован только для лечения поверхностных новообразований кожи, таких как себорейный кератоз, солнечный кератоз, поверхностная базалиома и др.

При *аэрозольном методе* достигается глубокое криовоздействие и захватывается значительная площадь тканей [48].

Для криодеструкции применяют аппараты заливного типа с набором аппликаторов, заполненных жидким азотом. Проводят несколько циклов замораживания и оттаивания. Экспозиция определяет

2.1. Фототермическое разрушение

В последние десятилетия в дерматонкологии широко используется фототермическое разрушение опухолей квантовыми генераторами — лазерами, вызывающими (благодаря большой плотности излучения, строгой направленности и возможности фокусировки луча) при их воздействии на кожу термические, ультразвуковые, электрохимические, фотохимические и другие эффекты.

Фототермическое разрушение новообразований кожи чаще проводится методом коагуляции (обеспечивающим коагуляционный некроз с довольно четкими границами в зоне воздействия), чем методом иссечения ее сфокусированным лучом.

Для лазерокоагуляции обычно используют мощные лазерные установки, работающие как в импульсном (неодимовый лазер с длиной волны 1060 нм), так и непрерывном (углекислотный лазер с длиной волны 10 600 нм) режиме [62, 63].

Показаниями для ее проведения являются небольшой (до 1–2 см) диаметр опухоли, первично-множественные очаги поражения, рецидивные опухоли, а также новообразования с локализацией в труд-

нодоступных для других методов лечения местах (наружный слуховой проход, внутренняя поверхность крыльев носа и т. д.). Лазерокоагуляция чаще проводится при базалиоме, плоскоклеточном раке кожи (до 2–3 см в диаметре), кератоакантоме, опухолях из придатков кожи, фибропапилломе, остроконечных кондиломах, гигантской кондиломе Бушке—Левенштейна, в т. ч. при рецидивах этих опухолей [62–64].

Преимуществом метода считается то, что процессы регенерации после лазерокоагуляции протекают под сухой некротической коркой, которая препятствует инфицированию раны и создает благоприятные условия для заживления. Таким образом, она не дает местных и общих осложнений и поэтому может применяться при лечении опухолей с подлежащей хрящевой и костной тканью. Важным преимуществом метода является и возможность одновременного удаления опухоли с коагуляцией кровеносных сосудов, что предупреждает кровотечение. Благодаря этому лазерокоагуляция используется также при пиогенной гранулеме и кавернозной ангиоме.

Лазерокоагуляция обычно проводится амбулаторно и осуществляется, как правило, однократно. Необходимо отметить, что при этом не развивается резистентность к

При осмотре через 2 мес. на месте очага поражения остался едва заметный участок рубцовой атрофии светло-розового цвета (рис. 13). При цитологическом исследовании очага рубцовой атрофии атипичных/диспластических клеток не обнаружено.

При контрольном осмотре через 2 года рецидива не было (рис. 14).



РИС. 12. Больная М., 73 года. Солнечный кератоз, эритематозная форма левой подглазничной области: светло-розовое пятно с нечеткими границами и плотно сидящими серо-белыми чешуйками



РИС. 14. Больная М. через 2 года после ФДТ



РИС. 13. Больная М. через 2 мес. после ФДТ

ния *in vivo* [142, 143], а также объективной оценки микроструктуры кожи после лечения каждого больного мы осуществляли визуализацию структуры эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки в очаге поражения и на месте его локализации после лечения. Для этого использовался ультразвуковой сканер Scinscanner DUB (Германия) с глубиной сканирования 10 мм при частоте 22 МГц и 4 мм при частоте 75 МГц, разрешающая способность составляла 72 и 21 мкм соответственно. Метод позволял визуализировать не только эпидермис, дерму и подкожную жировую клетчатку, но и измерять толщину каждого визуализируемого слоя кожи, определяя характеристику их границ, в т. ч. уровень экзогенности. Все структурные изменения кожи диффузного и/или очагового характера, выявленные в зоне исследования, были описаны согласно традиционному протоколу УЗИ. Сканограммы патологически измененных участков кожи сравнивались со сканограммами контралатеральных или расположенных рядом участков кожи.

ЛИТТ проводилась 42 больным: 27 (64,3 %) — с поверхностной базалиомой и 15 (35,7 %) — с нодулярной.

Процедура начиналась с воздействия лазером на визуальную границу между опухолью и здоровой кожей, что приводило к образованию вокруг опухолевого очага белого кольца стаза, а затем — на опухоль до ее полного побледнения, при этом реакция окружающих здоровых тканей характеризовалась гиперемией и отеком (рис. 49).

При нодулярной базалиоме сразу после процедуры ЛИТТ отмечалось уплощение опухоли, а при поверхностной — сглаживание ее рельефа.

Процедура ЛИТТ не вызывала изменений общего состояния, гемодинамических сдвигов, нарушения общих и биохимических показателей крови и мочи, обострения сопутствующих заболеваний. Что касается субъективных ощущений (боль, жжение, парестезии), то они отмечались в 26 (61,9 %) случаях и имели незначительную интенсивность, что не требовало дополнительного обезболивания.



РИС. 49. Иллюстрация процедуры лазероиндуцированной термотерапии:

А — поверхностная базалиома; *Б* — зона белого кольца по периферии опухоли; *В* — сосудистый стаз после обработки всей опухоли лазером

2.4. ПУВА-терапия

ПУВА-терапия основана на применении метоксалена (8-метоксипсоралена — 8-МОП), который принимается внутрь (по 0,5–0,7 мг/кг) вместе с молоком за 1,5–2 ч до облучения длинноволновым излучателем спектра УФ-А в диапазоне 320–400 нм. Сеансы лечения проводятся по 3–4 раза в неделю, курс лечения продолжается 8–12 нед. Эффект ПУВА-терапии основан на способности фотоактивированного псоралена к повреждению ДНК и, следовательно, к нарушению репарации тимидина и цитозина. Важная роль в этом отводится образующимся при реактивной оксигенации субстанциям, включая 8-гидроксигуанин. В настоящее время считается, что ПУВА-терапия приводит к избирательному подавлению синтеза ДНК в эпидермисе, но без угнетения функции эпидермальных клеток.

С 1980 г. ПУВА-терапия применяется при грибовидном микозе и может вызывать выраженный клинический ответ и полную длительную ремиссию у пациентов с ранними стадиями болезни [144]. Так, уровень ответа на нее в IA стадии составляет 79–88 %, а в стадии IB — 52–59 %. Однако лечение требует проведения регулярных сеансов, обычно 3–4 раз в неделю в течение 3 мес. до полной ремиссии. При этом время облучения увеличивается с каждым сеансом, что ведет к нарастанию фототоксичности этого метода. Общая лучевая нагрузка еще более возрастает в связи с необходимостью для продолжения клинической ремиссии проведения поддерживающих сеансов ПУВА-терапии (со снижением частоты их проведения с 3 до 1 раза в неделю). В ито-

ге проведенные в США многоцентровые исследования более чем у 1000 больных подтвердили статистически значимый риск развития рака кожи при ПУВА-терапии, а также прямую зависимость частоты последнего от количества сеансов облучения. Чаще речь идет о развитии базалиомы, после 300 сеансов повышается и риск развития плоскоклеточного рака кожи [145], а после 250 сеансов в 15 раз повышается частота развития меланомы [146].

ПУВА-терапия противопоказана при наличии в анамнезе реакции гиперчувствительности к метоксалену и заболеваний, характеризующихся повышенной чувствительностью к свету (порфирия, красная волчанка и др.), а также при наличии меланомы, беременности, тяжелых заболеваний сердца. Она должна проводиться с осторожностью пациентам со светлой кожей, а также подвергавшимся воздействию ионизирующей радиации и имевшим злокачественные новообразования, катаракту, иммуносупрессию, почечную недостаточность.

Побочные эффекты ПУВА-терапии связаны с ощущением жжения и тошноты, а также с эритемой кожи. Отдаленные побочные эффекты ПУВА-терапии — повышение вероятности развития плоскоклеточного рака кожи (особенно полового члена), преждевременная катаракта, ультрафиолетовое старение кожи. Для их предотвращения область половых органов у мужчин при проведении сеансов ПУВА-терапии должна быть защищена, кроме того, всем пациентам необходимо ежегодное офтальмологическое обследование.

Грибовидный микоз можно лечить и комбинацией ПУВА-терапии с приемом

Лучевая терапия, обеспечивающая гибель опухолевых клеток путем повреждения хромосомного аппарата и торможения митотической активности, применяется при опухолях кожи только в случаях, если она имеет преимущества перед другими методами лечения.

Большинство пролиферирующих клеток радиочувствительны на стадии митоза и сразу после нее, непролиферирующие же клетки очень низко радиочувствительны и легко восстанавливают лучевые повреждения, давая рост новым клеткам. Невозможность уничтожения 100 % злокачественных клеток из-за нахождения их в разных стадиях жизненного цикла требует фракционирования суммарной дозы лучевой терапии.

Применяются следующие методы лучевой терапии: электронный пучок, низковольтная или ортовольтная рентгенотерапия, близкофокусная рентгенотерапия, имплантация радиевых игл.

Лучевая терапия проводится при неоперабельных опухолях среднего и крупного размера, пациентам после 60 лет, при инвазии опухоли в нервы, продолженном

росте опухоли, наличии положительных хирургических краев, метастазах в лимфатических узлах и сопровождается лучевым дерматитом, приводящим к атрофии кожи. Частота рецидивов при опухолях более 2 см в диаметре оценивается в 13 % [195], при агрессивных типах, включая ограниченную склеродермию, она еще выше [196].

Показаниями к лучевой терапии:

- плоскоклеточный рак кожи;
- базалиома (в частности, кистозной и язвенной разновидности);
- эритроплазия Кейра;
- болезнь Боуэна;
- рецидивные эпителиальные опухоли кожи, возникшие после других методов лечения и расположенные вблизи естественных отверстий (глаз, нос, ушная раковина и т. д.);
- наличие противопоказаний к хирургическому лечению;
- диаметр новообразования до 20 мм;
- в качестве адъювантной терапии при глубоких инвазивных и метастатических формах рака кожи.

Она также является органосохраняющим методом, позволяющим сохранить



ГЛАВА 4

Химиотерапия

В некоторых случаях при новообразованиях кожи можно применять общую химиотерапию. Для введения химиопрепаратов в организм используют пероральный, внутривенный, внутримышечный, внутриартериальный регионарный, эндолимфатический пути. Цитостатические средства, используемые в дерматоонкологической практике, представлены несколькими группами. Первая из них — алкилирующие вещества. Они обладают цитостатической активностью, т. к. способны образовывать ковалентные связи с нуклеофильными соединениями, в т. ч. со структурными элементами ДНК, что приводит к блокаде митоза и нарушению жизнедеятельности клетки. В эту группу включают производные бис-(β-хлорэтил)-амин, этиленамины и этилендиамины, алкилсульфонаты, производные нитрозомочевины и триазены. Обычно они используются при лечении множественной базалиомы и метатипического рака (проспидия хлорид), лимфомы кожи (проспидия хлорид, фотретамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, хлорметин, сарколизин, дакарбазин, хлорэтиламиноурацил), СК (проспидия хлорид, циклофосфамид, фотретамин), меланомы (дакарбазин). Вторая группа — антиметаболиты — соединения, нарушающие синтез нуклеиновых кислот и представленные ана-

логами фолиевой кислоты (метотрексат, используемый, например, при лечении КА), пуринов (пумитела для лечения лимфомы кожи и СК) и пиримидинов (тегафур для лечения лимфомы кожи). В состав третьей группы входят алкалоиды (винбластин и винкристин, применяемые при лимфоме кожи), антибиотики: блеомицин (применяемый при лимфоме кожи, плоскоклеточном раке кожи, болезни Боуэна, бородавках), руфокромомидин и доксорубин (при лимфомах кожи), дактиномицин (при СК и меланоме). Четвертая группа — синтетические вещества разного химического строения: производные мочевины (гидроксимочевина, применяющаяся при меланоме и болезни Ходжкина), а также ряд других соединений.

Все перечисленные группы цитостатических средств могут оказывать действие не только на клеточные популяции, характеризующиеся злокачественным ростом, но и другие тканевые системы, обладающие быстрой пролиферацией (иммунная система, клетки слизисто желудочно-кишечного тракта, кожа и ее придатки). Многие из них высокотоксичны. Среди осложнений химиотерапии наиболее часто описывается тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит, алопеция, геморрагический синдром, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гепатит, нефрит, дер-

Интерфероны представляют собой впервые идентифицированные цитокины, открытые на основании их противовирусного действия. У человека установлено наличие двух типов ИФН: первый включает ИФН- α , ИФН- β и недавно открытый ИФН- ω , функции которого пока неясны; ко второму типу относят ИФН- γ . ИФН вырабатываются любыми клетками человека, но 99 % их количества продуцируются клетками крови и костного мозга. При этом уровень синтеза их выше в неделящихся клетках, чем в быстро делящихся.

Главными продуцентами ИФН- α являются Т-лимфоциты и активированные макрофаги, ИФН- β — фибробласты и эпителиальные клетки, ИФН- γ — стимулированные Т-лимфоциты. Роль различных ИФН меняется на различных этапах взаимодействия с чужеродным агентом. Так, в месте внедрения инфекционного возбудителя ведущая роль в его уничтожении отводится ИФН- β , а при проникновении возбудителя в кровоток — ИФН- α . В случае же неэффективности этих первых этапов происходит включение иммунных механизмов с участием ИФН- γ .

Влияние ИФН на клетку начинается с их взаимодействия с клеточными ИФН-рецепторами, относящимися к иммуноглобулиновому семейству. При взаимо-

действии ИФН с рецептором происходит фосфорилирование тирозина данного рецептора [234].

Этот процесс активирует системы внутриклеточных клеточных протеинкиназ JAK-STAT, которые осуществляют передачу сигнала генам соответствующих эффекторных белков [235]. Именно эти белки ответственны за реальные биологические эффекты ИФН.

Помимо антивирусного ИФН обладают иммуномодулирующим и антипролиферативным свойствами.

В зависимости от способа производства выделяют интерферон натуральный и рекомбинантный интерферон (рИФН).

Иммуномодулирующая терапия ИФН нашла широкое применение прежде всего при эпителиальных опухолях кожи и является альтернативой разрушительным методам их лечения.

Наиболее широкое применение в дерматоонкологии нашел рИФН- α , что обусловлено его антипролиферативным действием на опухолевые клетки, способностью подавлять экспрессию онкогенов и выработку опухолевых факторов роста, подавлять ангиогенез, регулировать восстановление структурных дефектов ДНК, стимулировать клеточную дифференцировку, активировать лизис опухолевых клеток путем

имеют опухолевого фенотипа при микроскопическом исследовании. Добавление же в культуральную среду экзогенного 16α-ОНЕ1 превращает клетки в типично раковые.

Итак, можно сказать, что формируется порочный круг, при котором вирус через образование «агрессивной» формы эстра-

диола создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7. В свою очередь, онкобелок E7, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, а с другой — блокирует противовирусную иммунную защиту (рис. 94).

ТАБЛИЦА 11. Уровень конверсии эстрадиола в 16α-гидроксиэстрон в эпителиальных клетках шейки матки и цервикальной зоны

Клетки	16α-гидроксилирование на 100 мг белка, %
Нормальные эпителиальные клетки шейки матки	0,08 ± 0,07
Клетки, инфицированные ВПЧ-16	1,6 ± 0,1
Клетки из трансформированных зон шейки матки	16,3 ± 0,5
Клетки цервикального рака	8,6 ± 1,1

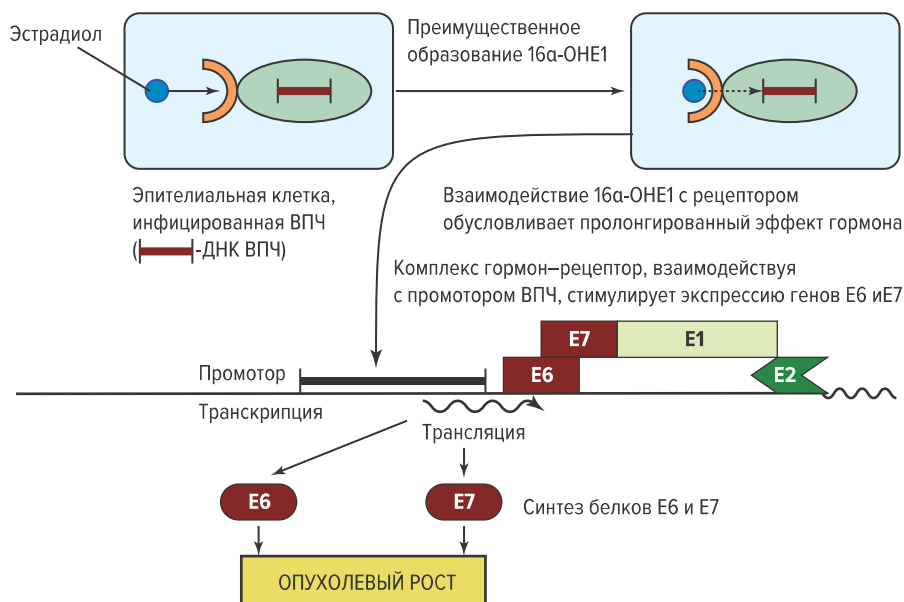


РИС. 94. Роль эстрогенов в канцерогенезе эпителиальных клеток шейки матки, инфицированных папилломавирусом

Ретиноиды — это группа природных или синтетических аналогов витамина А, а также родственных соединений, связывающихся с ядерными рецепторами¹. Они менее токсичны, чем витамин А, и помимо торможения пролиферации эпидермальных клеток, а также подавления опухолевого роста обладают иммуномодулирующей активностью [301]. На рост и дифференцировку клеток в процессе канцерогенеза ретиноиды влияют путем воздействия на экспрессию гена. Рецепторы ретиноидов формируют гетеродимеры, связывающиеся со специфическими ДНК-последовательностями, усиливающими транскрипцию генов в ответ на действие ретиноидов [302, 303]. Ретиноиды стимулируют клеточно-опосредованную цитотоксичность и формирование антител к опухолевым антигенам [304].

¹ Известно два типа ядерных рецепторов ретиноидов: 1) рецепторы ретиноевой кислоты, которые связывают всю транс-ретиноевую кислоту и 9-цис-ретиноевую кислоту; 2) ретиноидные X-рецепторы, связывающие селективно только 9-цис-ретиноевую кислоту и играющие важную роль в физиологической и фармакологической регуляции пролиферации и дифференцировки нормальных и опухолевых клеток кожи.

При немеланотических видах рака кожи ретиноиды подавляют кожный канцерогенез, индуцированный химическими веществами и/или УФ-В.

Опухоль-супрессивный эффект ретиноидов обусловлен подавлением индукции промотором 12-о-тетрадеканол-форбол-13-ацетатом (ТФА) орнитиндекарбоксилазы (ОДК) [305], трансформирующего фактора роста β и кислородных радикалов. Они влияют на синтез специфических кератинов, подавляя экспрессию транслутаминазы I типа и снижая содержание инволюкрина, лорикрина, филлагрина и корнифина в нормальных культивируемых кератиноцитах, главным образом на уровне транскрипции генов [306], снижают продукцию холестерина сульфата и липидов (ацилцерамида и ланостерола), повышающихся на поздних стадиях эпидермальной дифференцировки [307]. Активность ретиноидов опосредуется через специфические рецепторы ретинола и ретиноевой кислоты, принадлежащим к семейству стероид-тиреод-витамин D-рецепторов [308]. Именно снижение экспрессии ядерных рецепторов ретиноидов (в частности, под воздействием ТФА) играет важную роль в промоции [309] и прогрессии кожного канцерогенеза [310]. В частности, снижением экспрессии ядерных рецепторов ретиноидов может сопровождаться развитие и/или прогрессия плоскоклеточного рака кожи и КА [311].

Важное место в лечении эпителиальных опухолей кожи отводится методам химической деструкции. С этой целью используются в основном комбинированные препараты для местного применения на основе щелочей и кислот (салициловой, молочной, трихлоруксусной, азотной, селенистой и др.), фенола, кантаридина и других компонентов.

Ферезол (гомогенная смесь фенола 60 % и трикрезола 40 %) применяется для удаления остроконечных кондилом, бородавок, папиллом. В виде раствора наносится 1 раз в неделю, процедура продолжается 10 мин и более; повторно раствор наносится по мере подсыхания. Площадь обработки не должна превышать 29 см². Количество процедур — 2–5, каждую из которых проводят через 6–8 дней после отпадания струпа.

Трихлоруксусная или дихлоруксусная кислота в виде 80–90% раствора, вызывающего некроз клеток, используются при лечении небольших неороговеваяющих генитальных бородавок (но не эндоуретральных), а в 30–50%-й концентрации — в комбинации с поверхностным кюретажем при лечении солнечного и старческого кератоза.

Раствор наносится врачом на каждый элемент и вызывает локальный коагуляционный некроз. Количество процедур доводится до 6 с интервалом 1–2 нед. Из-за низкой вязкости раствора есть риск местного раздражения, в связи с чем необходима защита окружающей здоровой кожи, на которую для удаления кислоты наносится пищевая сода. Эффективность лечения при первоначальном использовании — 70–81 %, частота рецидивов — 36 % [339]. Противопоказана при дисплазии клеток эпителия очага поражения.

Веррукоцид — усовершенствованный вариант ферезола за счет замены трикрезола на метакрезол и добавления стабилизатора, снабжен аппликатором.

Аппликация *солкодерма* (водного раствора, содержащего азотную, уксусную, щавелевую, молочную кислоты и тригидрат нитрата меди) вызывает немедленную прижизненную фиксацию тканей и их последующую мумификацию. Проводится стеклянным капилляром однократно. Площадь обработки не должна превышать 4–5 см² (или 4–5 элементов), при этом используется не более 0,2 мл препарата. Некротическая

Больная 3., 65 лет, пенсионерка, обратилась с жалобами на новообразование в области левой щеки. Болеет 3 года. Ничем не лечилась. Из сопутствующих заболеваний отмечает ИБС, гипертоническую болезнь.

При поступлении: на коже левой щеки очаг гиперемии и инфильтрации размером $1,5 \times 0,5$ см, в нижней части которого группа «перламутровых» узелков диаметром 1–3 мм с телеангиэктазиями. Центр очага поражения несколько западает. Регионарные лимфатические узлы не увеличены (рис. 123).

При УЗИ определяется очаг гипоехогенной структуры, локализуемый в дерме. Очаг округлой формы, имеет четкие боковые и нижнюю границы. Глубина проникновения очага в дерму 956 мкм (рис. 124).

Клинический диагноз: кистозная базалиома щеки — подтвержден гистологически. В связи с этим получала лечение Мардил Селеном (по 0,2 мл на аппликацию, которые проводились в 1, 2 и 8-й дни).

При контрольном осмотре через 3 мес. на месте опухоли остался участок рубцовой атрофии (рис. 125), в котором при цитологическом исследовании опухолевые клетки не обнаружены.

При УЗИ через 3 мес. после лечения: дерма гиперэхогенной структуры на месте разрежившейся базалиомы и не отличается по структуре от окружающей дермы. Толщина дермы соответствует толщине окружающей ткани. Эпидермис на протяжении всей сканограммы имеет одинаковую толщину (рис. 126).

При контрольном осмотре через год рецидив отсутствовал.



РИС. 123. Больная 3., 65 лет. Кистозная базалиома на щеке

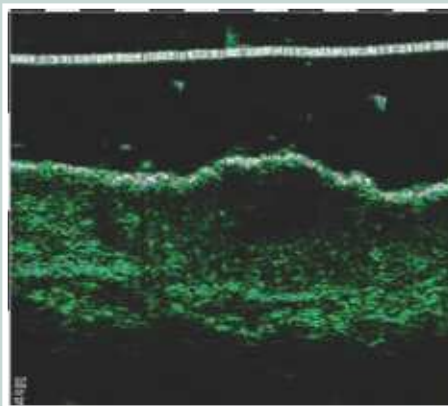


РИС. 124. Больная 3. Сканограмма базалиомы до лечения: гипоехогенное образование в дерме, округлой формы, с четкими границами, распространяющееся на глубину 956 мкм. DUB 75 МГц

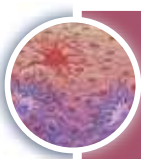
В настоящее время стратегия терапии опухолей кожи все в большей степени основывается на применении рекомбинантных белковых субстанций, полученных биотехнологическим путем из живых клеток животных, растений и микроорганизмов. Механизм действия таких «биологических препаратов» основан на специфическом связывании с различными антигенами на мембране опухолевых клеток.

Висмодегиб — низкомолекулярный ингибитор гладкомышечных рецепторов, предотвращающий активацию Hedgehog-пути патогенеза базалиомы. Недавно показано, что патологическая активация сигнального пути у человека усиливает пролиферацию клеток и вызывает их устойчивость к процессу апоптоза [350]. Препарат используется в лечении метастатический, рецидивной и широко распространенной базалиомы, не поддающейся хирургической и лучевой терапии. Применяется внутрь и эффективен в 54–58 % случаев таких новообразований [351], токсичен в 25 % случаев. Побочные эффекты и осложнения: в 68 % случаев — спазм поперечнополосатой мускулатуры, в 63 % — алопеция, в 51 % — диспепсия, анорексия, диарея.

Цетуксимаб представляет собой рекомбинантное человеческое и мышиное химерное моноклональное антитело. Подавляет рецепторы эпидермального фактора роста и используется в лечении рецидивных, метастатических и глубоко инфильтрирующих форм плоскоклеточного рака кожи и базалиомы [352]. При метастатической базалиоме выраженный эффект наступал в течение 3–6 мес. Препарат хорошо переносится, сопровождаясь быстро проходящими акнеформными высыпаниями [353].

При В-клеточной лимфоме кожи применяется биологический препарат *ритуксимаб* — химерное моноклональное антитело, направленное против экспрессируемого лимфоцитами CD20 антигена. Производится рекомбинантной технологией. Моноклональное антитело связывается со всеми лимфоцитами CD20+. После связывания клетки могут быть убиты активацией каскада комплемента или антителозависимой клеточной цитотоксичностью. В дополнение антитела могут индуцировать апоптоз напрямую [354].

Препарат вводится внутривенно и применяется при первичной В-клеточной лимфоме кожи, не отвечающей на лечение или



Меланоцитарные опухоли

МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ (МН) (пигментные невусы, родинки) — это доброкачественные опухоли кожи, представленные четко ограниченными пигментными очагами, образованными эпидермальными, дермальными меланоцитами и невусными клетками. МН, как правило, приобретенные и только в 1–2 % случаев врожденные. Выделяют обычные приобретенные, врожденные МН, галоневус, пятнистый невус, невус Шпиц из веретенообразных клеток, диспластический (атипичный) невус, голубой и некоторые другие МН. Потенциально злокачественными являются клеточный голубой, врожденный и диспластический МН, причем последний также считается маркером меланомы.



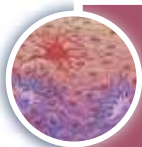
ОБЫЧНЫЕ ПРИОБРЕТЕННЫЕ МН (пограничные, смешанные и дермальные) — самые частые МН. Они появляются после 6–11-месячного возраста, достигают пика развития в третьем десятилетии и затем постепенно исчезают.

Обычный приобретенный МН, как правило, не удаляют, а только при подозрении на трансформацию в меланому, а именно: при уменьшении либо увеличении интенсивности окраски или размера, появлении очагов-сателлитов, красноты, изъязвления, кровоточивости, боли или зуда; при косметической неприемлемости; локализации в местах постоянного механической травмы или недоступных для самоконтроля (подошва, волосистая часть головы, слизистые оболочки, аногенитальная область). Полная хирургическая эксцизия МН проводится с захватом 1–2 мм видимо здоровой кожи и обязательным гистологическим исследованием.

При гистологическом выявлении меланомы показано срочное широкое иссечение послеоперационного рубца. Частичное удаление опасно ввиду возможности репигментации, повторного роста или развития псевдомеланомы и предпринимается только при необходимости получения биопсийного материала в трудноудаляемом элементе.

Деструкцию путем электрокоагуляции, криотерапии, ФДТ не проводят, поскольку эти методы не обеспечивают полной эксцизии и не позволяют надежно исключить меланому при гистологическом исследовании.

Лишь после исключения клеточной атипии и злокачественности патологического процесса остаточную пятнистую пигментацию после неполной эксцизии можно удалить методами электрокоагуляции или криодеструкции [1].



Опухоли из кератиноцитов



БОРОДАВЧАТЫЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕВУС характеризуется тесно прилегающими бородавчатыми папулами цвета кожи, коричневого или серо-коричневого цвета, которые могут формировать хорошо очерченные папилломатозные бляшки, расположенные по линиям Лангера, иногда на одной стороне тела. Манифестация процесса отмечается в период между рождением и пубертатным возрастом.

Терапия первой линии:

- п хирургическое иссечение под местной анестезией;
- п срезание или кюретаж под местной анестезией.

Терапия второй линии:

- п лазерное удаление;
- п дермабразия;
- п рубиновый лазер;
- п Er:YAG-лазер.

Терапия третьей линии:

- п системные ретиноиды,
- п местные ретиноиды в комбинации с фторурацилом [1].

При выборе метода лечения следует учитывать размер, локализацию и косметические последствия терапии.

При невусе небольшого размера полная хирургическая эксцизия очага (до глубоких слоев дермы) является терапией выбора, т. к. после нее остается вполне приемлемый в косметическом отношении рубец. Во избежание развития новых элементов вблизи удаленного невуса операцию откладывают до полного формирования невуса.

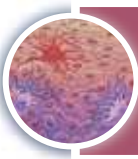
При крупных невусах, удаление которых не представляется возможным, проводят поверхностное срезание или кюретаж их поверхностной части, однако при этом повышается риск рецидива (который может развиваться через несколько лет после лечения) и формирования гипертрофических или келоидных рубцов.

Криодеструкция дает более тонкий рубец, чем хирургическая эксцизия, но оставляет стойкую гипопигментацию.

Что касается терапии второй линии, то удаление невуса лучами CO₂- или Nd:YAG-лазера (при пигментированных невусах — рубинового лазера) дает вполне приемлемый косметический результат.

Прием же внутрь ретиноида акитретина (75 мг/сут) показан при распространенных, обезображивающих невусах, но клинический эффект наступает через 6 мес. после окончания лечения [2].

Аппликация ретиноидов в комбинации с аппликацией фторурацила также обеспечивает



Предраковые состояния эпидермиса



СОЛНЕЧНЫЙ КЕРАТОЗ — предраковый дерматоз, пролифераты которого состоят из цитологически аберрантных кератиноцитов, возникших вследствие длительного воздействия УФ-излучения. Его наличие позволяет определить группу высокого риска развития плоскоклеточного рака кожи, базалиомы, в меньшей степени — меланомы. Патологический процесс может прогрессировать, подвергаться обратному развитию и злокачественной трансформации.

Терапия первой линии:

- п солнцезащитные средства;
- п криодеструкция;
- п аппликации фторурацила.

Терапия второй линии:

- п аппликации имихимода;
- п ФДТ;

- п аппликации геля адапален;
- п аппликации диклофенака;

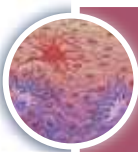
Терапия третьей линии:

- п кюретаж;
- п хирургическая эксцизия;
- п лазерная деструкция;
- п химический пилинг;
- п дермабразия.

Подходы к лечению зависят от количества, размера и анатомической локализации очагов, характера их роста и ранее проводимого лечения [1].

Основным в лечебной тактике являются меры по исключению воздействия солнца на кожу (ношение закрытой одежды, применение химических и физических фотозащитных средств и т. д.). При легкой степени солнечного кератоза и соблюдении мер защиты от солнца в 25 % случаев проявления заболевания проходят спонтанно [2].

При небольшом количестве сравнительно мелких и четко очерченных очагов эффективна криодеструкция жидким азотом с помощью аппликатора (ватного тампона) с экспозицией 3–6 с и предварительным кюретажем полностью сформированных очагов. При множественных очагах пользуются криоаэрозолем. Гиперкератотические очаги более устойчивы к криодеструкции и замораживаются жидким азотом до 30 с или дважды за 1 сеанс. Клиническая ремиссия после кри-



Опухоли из придатков кожи

Доброкачественные опухоли эккринных потовых желез



ГИДРОКИСТОМА представлена солитарными или множественными куполообразными папулами цвета кожи или прозрачными. При проколе выделяется прозрачная водянистая жидкость. Просуществовав несколько недель или месяцев, спонтанно регрессирует [1].

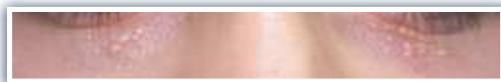
Гидрокистомы рекомендуется вскрывать и дренировать. Для предотвращения дальнейшего возобновления роста проводят электродеструкцию стенки кисты. Возможно удаление кист с помощью перфоратора, хирургических ножниц Градла или путем эллиптического иссечения.

Для лечения множественных гидрокистом применяют вапоризацию CO₂-лазером [2], диодным лазером или лазером на красителях [3].

Возможно также использование гальвано-каустики, трихлоруксусной кислоты, местное применение атропина, ботулотоксина.

Литература

- [1]. Smith J.D., Chernosky M.E. Apocrine hydrocystoma (cystadenoma). Arch. Dermatol. 1974; 109(5): 700–710;
- [2]. Львов А.Н., Токаева А.А., Миченко А.В. и др. Множественная гидрокистома: обзор литературы и описание наблюдения. Рос. журн. кож. и вен. бол. 2007; 4: 7–10.
- [3]. Omura E.F. Benign and Malignant Adnexal Tumors. In: Principles and Practice of Dermatology. Ed. by W.M. Sams, P.J. Lynch. New York: Churchill, 1996: 241–252.



СИРИНГОМА — доброкачественная опухоль, представленная множественными мелкими плотными гладкими телесного цвета или светло-желтыми папулами, расположенными на лице, особенно вокруг нижних век у взрослых пациентов.

Терапия первой линии:

- п хирургическая эксцизия;
- п электрокоагуляция;
- п удаление лучами CO₂-лазера.

Терапия второй линии:

- п кюретаж и электрокоагуляция;
- п криодеструкция;
- п комбинация CO₂-лазера с аппликацией трихлоруксусной кислоты.

форме Т-клеточным рецепторам, носит название трансиммунизации (ТИ). В отличие от ФФ при ТИ мононуклеарные клетки инкубируют при температуре 37 °С в течение 18–24 ч и только после этого реинфузируют. Длительность реинфузии составляет не менее 30 мин. Курс лечения состоит из 4 сеансов по 2 раза в неделю. Повторный курс лечения назначается через 4 нед., затем — через 3 и 6 мес., а далее по показаниям.

Нами при применении ТИ в виде монотерапии и в комплексе с полихимиотерапией максимальный клинический эффект был отмечен у больных с эритродермической формой грибвидного микоза и синдромом Сезари, а также при эритематозно-сквамозной и инфильтративно-бляшечной стадиях грибвидного

микоза. В рандомизированном исследовании он оказался существенно эффективнее традиционной терапии проспидия хлоридом в сочетании с винкристином и преднизолоном.

ТИ хорошо переносится и лишь иногда может сопровождаться диспептическими явлениями в виде тошноты после приема ФС, а также ознобом продолжительностью не более 15–20 мин, купирующимся после приема горячего питья и теплого укрытия. Данная реакция объясняется присутствием в лейкоцитной массе большого количества эндогенных свободных цитокинов, образовавшихся в результате жизнедеятельности вновь синтезированных ДК (трансформированных из моноцитов) и в результате апоптоза опухолевых клеток. В целях профилактики возможного озноба, аутолейко-

Алгоритм лечения больных Т-клеточной лимфомой кожи с применением метода трансиммунизации

ТКЛК				
Эритродермический вариант грибвидного микоза		Классическая форма грибвидного микоза		
Трансимунизация		Эритематозно-сквамозная стадия	Инфильтративно-бляшечная стадия	Опухолевая стадия
Трансимунизация	SWAT < 20	SWAT 20–40	SWAT > 40	Лечение у гематологов, онкологов
	Трансимунизация	Преднизолон + цитостатическая терапия	Лечение у гематологов, онкологов	

Терапия первой линии:

- п аппликации кортикостероидов;
- п внутриочаговое введение кортикостероидов;
- п системная кортикостероидная терапия.

Терапия второй линии:

- п ИФН-α2а или ИФН-α2b;
- п лазеротерапия;
- п хирургическая эксцизия;
- п гель бекаплермин на язвенные очаги.

Терапия третьей линии:

- п винкристин;
- п эмболизация;
- п циклофосамид;
- п ингибиторы ангиогенеза [1].

Тактика врача при ангиоматозных невусах зависит от клинической формы, фазы развития, локализации процесса, а также возраста пациента.

Для большинства ангиоматозных невусов небольшого размера наиболее приемлемым является активное невмешательство. При этом ребенка следует регулярно осматривать, особенно в течение нескольких первых месяцев жизни (в соответствии с продолжительностью пролиферативной фазы). С другой стороны, необоснованная отсрочка лечения в надежде на скорый спонтанный регресс невуса может существенно снизить эффективность лечения. Раннее вмешательство может потребоваться при наличии существенного косметического дефекта (например, невуса в области век) или угрозе изъязвления образования.

Кортикостероидные препараты — терапия первого выбора при наличии очагов высокого риска (крупных, прогностически опасно расположенных, с высокой вероятностью постоянной остаточной деформации, вызывающих функциональные нарушения или захватывающих внекожные структуры). Доза

преднизолона 2–4 мг/кг/сут применяется в течение 2–8 нед., а затем постепенно снижается в период до 1 года. Эффективность такого лечения составляет 30–90 %. Если в течение 3–4 нед. эффект отсутствует, терапию прекращают.

Обычно младенцы переносят этот метод лечения очень хорошо, и побочные эффекты, за исключением транзиторных, отмечаются крайне редко. В то же время механизмы, с помощью которых кортикостероиды приводят к уменьшению ангиоматозных невусов, пока неясны. Предполагается, что они замедляют эндотелиальную пролиферацию — непосредственно или путем воздействия на микрососудистую чувствительность к эндогенным сосудосуживающим веществам [2].

Внутриочаговые инъекции кортикостероидных препаратов могут привести к быстрому спадению сосудов, благодаря чему этот метод очень широко используют при лечении ангиоматозных невусов в области век. Обычно с этой целью вводят триамцинолон по 10–40 мг/мл с 6-недельным перерывом (на курс 2–5 процедур). Частота неудач при этом составляет около 30 %. Местные осложнения редки. Однако обкалывание кортикостероидами очагов около глаз должно проводиться осторожно, т. к. существует опасность развития микроэмболии структур глаза [3].

Местная терапия с использованием кортикостероидов под окклюзионную повязку должна проводиться лишь при определенных формах ангиоматозного невуса. При этом используют препараты с сильным кортикостероидным эффектом (клобетазол и др.).

Лучевая терапия показана только при поражении печени, если другие методы лечения невозможны [4]. При лечении ангиоматозных невусов она не только неэффективна, но и

пределы вызвавшей его травмы неровными (кleshевидными) выростами с гладкой и округлой поверхностью.

Терапия первой линии:

- п внутриочаговые инъекции кортикостероидов;
- п окклюзионные повязки;
- п создание постоянного давления;
- п внутриочаговое введение ИФН-α2b.

Терапия второй линии:

- п внутриочаговое введение ИФН-γ.

Терапия третьей линии:

- п лучевая терапия;
- п удаление лучами лазера;
- п криодеструкция;
- п аппликации имихимода;
- п внутриочаговые инъекции фторурацила;
- п аппликации ретиноевой кислоты;
- п внутримышечные инъекции блеомицина;
- п верапамил;
- п хирургическое иссечение [1].

В настоящее время существует три подхода к лечению келоидных рубцов. Они направлены на манипуляцию механическими особенностями процесса обработки ран, коррекцию аномального баланса между синтезом и распадом коллагена, изменение иммунного/воспалительного ответа.

От хирургии как единственного метода лечения (келоид обычно иссекали, удаляя ромбовидный участок кожи, включающий келоид, чтобы получить плоский и линейный рубец) в настоящее время практически отказались, поскольку она приводит почти в 100 % случаев к развитию рецидива в течение 1 года после операции, а новый рубец иногда бывает больше предыдущего. Лучшие результаты дает хирургическая эксцизия в комбинации с послеоперационными внутриочаговыми (тонкой иглой № 30) инъекциями кортикостероидов

(триамцинолон) в растворе с лидокаином или физиологическим раствором в концентрации 5–40 мг/мл, каждые 3–6 нед. до уплощения келоида. При инъекции в зону эксцизии келоида препарат вводят вдоль линии шва; первая инъекция проводится сразу после закрытия раны или через неделю после операции. Иногда ее выполняют за несколько дней до эксцизии. Инъекции продолжают в течение фазы заживления с 3-недельным интервалом, пока не станет ясно, что рана не имеет признаков развития келоида. Следует учитывать, что инъекции кортикостероидов сами по себе не изменяют длину и ширину келоидных рубцов, а лишь уплощают их.

Следует учитывать, что увеличение дозы (> 40 мг/мл) без соблюдения адекватного интервала между инъекциями приводит к накоплению кристаллов триамцинолона и может вызвать длительную атрофию вокруг очага, а у некоторых очень чувствительных пациентов атрофия может развиться даже при низких концентрациях триамцинолона.

Криотерапия, вызывающая интерстициальный отек тканей при заморозке, способствует более глубокому проникновению кортикостероида вглубь келоида.

Сообщается также об эффективности при келоидных рубцах инъекций в очаг смеси триамцинолона (10 мг/мл) со фторурацилом (50 мг/мл) [2]. Послеоперационную рану следует тщательно наблюдать в течение 2 лет, поскольку иногда развитие келоида происходит через 6 мес. после операции.

Лучевая терапия проводится в комбинации с эксцизией единичных келоидов при отсутствии эффекта от предыдущих методов лечения, большом размере очага и его функциональном значении и способствует уменьшению частоты рецидивов. Эффективность хирургии