

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
«Московский клинический научно-практический центр имени  
А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный  
специалист Департамента  
здравоохранения города Москвы

онколог - член. корр. РАН,  
д.м.н., профессор Хатков И.Е.

«22» мая 2019 г.



РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы

«8» мая 2019 г.



ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ  
ОПУХОЛИ КОЖИ  
Методические рекомендации №19

УДК 616.006;616-5

ББК 55.6

М54

**Авторы:**

**К.С. Титов** – д.м.н., доцент, заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗМКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

**О.Ю. Михеева** – к.м.н., научный сотрудник онкохирургического отделения опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

**А.В. Красноруцкий** – научный сотрудник онкохирургического отделения опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

**Рецензенты:**

**А.Н. Львов** – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ МНПЦ ДВК ДЗМ.

**А.П. Поляков** – д.м.н., доцент, руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ.

М69 Титов К.С., Михеева О.Ю., Красноруцкий А.В. Злокачественные эпителиальные опухоли кожи. Методические рекомендации / ГБУЗ МКНЦ им. А.С. ДЗМ.М.: Типография 2018 г. –56 с.

Методические рекомендации посвящены эпидемиологии, патогенезу, современной диагностике и лечению, а также прогнозу пациентов с злокачественными эпителиальными опухолями (рак) кожи и предназначены для студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, аспирантов проходящих обучение по специальностям: онкология, кожные и венерические болезни, хирургия и патологическая анатомия и практикующих врачей-онкологов, хирургов, дерматологов, радиологов и патологоанатомов.

©Титов К.С., Михеева О.Ю., Красноруцкий А.В.,2019

© ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

1.	Список условных сокращений	4
2.	Введение	5
3.	Базальноклеточный рак кожи	5
3.1.1	Локализация	5
3.1.2	Факторы риска	5-6
3.1.3	Патогенез	6
3.1.4	Клинические формы	6
3.1.5	Гистологическая картина	7-8
3.1.6	Диагностика	8
3.1.7	Течение и прогноз	8-9
3.1.8	Лечение	9-15
3.1.9	Профилактика	15
4.	Плоскоклеточный рак кожи	16
4.1.1	Этиология и патогенез	16-17
4.1.2	Локализация	17
4.1.3	Клиника	17-18
4.1.4	Морфология	18-19
4.1.5	Метастазирование	19
4.1.6	Диагностика	19-20
4.1.7	Лечение	20-21
4.1.8	Прогноз	21-22
4.1.9	Профилактика	22
5.	Метатипический рак кожи	23
5.1.1	Распространенность	23
5.1.2	Клиническая картина	23-24
5.1.3	Патоморфологическая картина	24
5.1.4	Диагностика	24
5.1.5	Лечение	24
6.	Рак из клеток Меркеля	25
6.1.1	Эпидемиология	25
6.1.2	Этиология и патогенез	25
6.1.3	Клинические проявления	25-27
6.1.4	Прогноз	27
6.1.5	Гистологическая картина	27
6.1.6	Лечение	28
7.	Приложение	29-33
8.	Список литературы	34-36

## **СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

**БКР** - базальноклеточный рак

**БКРК** - базальноклеточный рак кожи

**мрБКРК** - местно-распространенный базальноклеточный рак кожи

**мБКРК** - метастатическом базальноклеточный рак кожи

**БФРИ** - близкофокусное рентгеновское излучение

**ВПЧ** - вирус папилломы человека

**ИГХ** - иммуногистохимия

**ЛИТТ** - лазероиндуцированная термотерапия

**МТР** - метатипический рак кожи

**ПКРК** - плоскоклеточный рак кожи

**ФДТ** - фотодинамическая терапия

**ФС** - фотосенсибилизатор

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости раком кожи. Ежегодный прирост составляет от 3 до 10%. В структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации в 2016 г. злокачественные новообразования кожи, за исключением меланомы, заняли второе ранговое место, составив 11,7% (74551 пациент) у онкологических больных. При этом на I стадии выявлен - 81,3% пациентов, на II - 15,8%, на III - 1,9%, на IV - 0,5%. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 0,6%.

В группу риска входят люди со светлым фенотипом кожи. Кроме этого, рак кожи чаще встречается у людей, которые большую часть времени проводят на открытом воздухе под прямыми лучами солнца.

Несмотря на то, что рак кожи является опухолью наружной локализации, к сожалению он плохо диагностируется, что связано с недостаточной онкологической настороженностью и незнанием данного раздела онкологии.

Диагностика и лечение рака кожи являются одной из наиболее актуальных проблем современной клинической онкологии.

## БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) (Син.: базалиома, базально-клеточная карцинома) относится к числу наиболее распространённых опухолей человека, составляя до 75% всех эпителиальных злокачественных новообразований кожи. По определению Комитета ВОЗ по гистологическому типированию опухолей кожи БКРК – это местно деструктурирующая, медленно распространяющаяся опухоль, которая крайне редко метастазирует и возникает из эпидермиса или волосяных фолликулов, в которых периферические клетки похожи на клетки базального слоя эпидермиса.

БКРК является болезнью пожилого и старческого возраста и чаще развивается в возрасте старше 50 лет. Однако описываются случаи возникновения заболевания в более раннем возрасте, начиная с 20 лет. Среднестатистический возраст составляет в среднем 64,4 года. На долю лиц пожилого и старческого возраста приходится 72—78%. Описаны случаи БКРК у девочек 15 лет и 17 лет.

Рост онкологической патологии обусловлен не только старением населения, ухудшением экологической обстановки, но и улучшением выявляемости злокачественных новообразований.

**Локализация:** БКРК может возникать практически на любом участке кожного покрова, но наиболее частой локализацией является кожа лица (в особенности углы глаз, нос, ушные раковины и височные области) и волосистой части головы.

### **Факторы риска**

*Избыточная инсоляция* (длительное и избыточное ультрафиолетовое воздействие на кожу).

*Пол* (отмечается больший уровень заболеваемости БКРК у мужчин).

*Возраст* (более 90% БКРК диагностируют у пациентов старше 60 лет).

*Индивидуальные факторы риска* (семейный анамнез рака кожи, 1 и 2 типы кожи, склонность к образованию веснушек в детстве, генетические нарушения (в том числе пигментная ксеродерма)).

*Иммunosupрессивные состояния* (прием цитостатиков, иммуносупрессантов, хронический лимфолейкоз).

*Прочие факторы* (рентгеновское и радиоактивное излучение, рубцы, ожоги, хроническое воспаление, воздействие на кожу соединений мышьяка).

Пигментация кожи и уровень меланина, вероятно, являются протективными факторами. Люди с темным цветом кожи заболевают реже.

**Патогенез.** БКРК развивается из стволовых клеток воронки фолликула или межфолликулярного эпидермиса и в большинстве случаев (до 90%) обусловлен патологической активацией клеточного сигнального пути Hedgehog (Hh) вследствие мутаций. Сигнальный путь Hh активируется при соединении лиганда Sonic hedgehog со своим рецептором Patched (Ptch) на поверхности клетки. В результате высвобождается внутриклеточный протеин Smoothed (Smo), который перемещается на поверхность клетки и активирует семейство протеинов SuFu и Gli, индуцирующих транскрипцию и трансляцию генов-мишеней Hh, принимающих участие в росте и делении клеток. Чаще возникает мутация Ptch (11,5–66,7%), реже Smo (9,5–25,8%), Sufu (4,8%). Этот сигнальный путь играет фундаментальную роль в эмбриональном развитии, формировании органов и тканей, поэтому у детей и взрослых он неактивен.

**Клинические формы:**

1. Поверхностный: (Пигментный; Саморубцующаяся эпителиома Литтля; Язвенный).
2. Нодулярный (узелковый): (Микроузловой; Язвенный; Пигментный; Кистозный; Инфильтративный; Конглобатный; Прободающий).
3. Склеродермоподобный: (рубцово-атрофический; язвенный; фиброэпителиому Пинкуса).

**Поверхностная форма** характеризуется образованием единичного (реже множественные) розового пятна с блестящей поверхностью и приподнятыми краями. Клинически может напоминать очаги экземы, микоза, псориаза. Для поверхностной формы характерно доброкачественное течение: очаг БКРК длительно существует, при этом может происходить лишь медленное незначительное увеличение его по площади. Локализуется на туловище и конечностях в зоне умеренной инсоляции, реже на лице. Частота этой формы составляет 10% от всех базалиом. К разновидностям относят: пигментный БКРК – коричневый цвет очага, саморубцующийся базально-клеточный рак Литтля – выраженный центробежный рост с формированием в центральной зоне очага рубцовой атрофии. В поздних стадиях развития данной формы БКРК возможна трансформация в более агрессивные разновидности.

**Нодулярный** - наиболее частая форма базалиомы. Составляет около 75% всех случаев БКРК. Опухоль представляет собой медленно растущее экзофитное округлое образование розового цвета с легко кровоточащей поверхностью. Центральная часть узла часто изъязвляется и покрывается корочкой (Язвенная разновидность). В ряде случаев изъязвление становится более значительным, приобретая воронкообразную форму с плотным воспалительным инфильтратом по периферии шириной до 1 см (инфильтративная разновидность). Язвенный инфильтративный БКРК может значительно разрушить ткани, особенно в случае их локализации вблизи естественных отверстий (нос, ушные раковины, глаза) – прободающий БКРК. Узловые формы могут содержать меланин, который придает образованию коричневый, синий или черный цвет (пигментный БКРК). Опухоль может быть пигментирована как полностью, так и лишь частично. Наиболее частая локализация нодулярной формы БКРК (более 90%) — кожа головы и шеи.

**Склеродермоподобная форма (склерозирующая, десмопластическая)** характеризуется бляшковидным образованием телесного цвета с валикообразными краями и перламутровым блеском. Клинически склеродермоподобная форма БКРК напоминает рубец. Данная форма составляет примерно 6% от всех БКРК; в 95% случаев очаги локализуются на коже головы и шеи. Характерно агрессивное течение, инвазивный рост в жировую клетчатку и мышцы. В поздних стадиях возможно изъязвление (язвенная разновидность). В процессе эволюции в центральной части некоторых бляшек может сформироваться зона атрофии – рубцово-атрофическая разновидность.

**Фиброэпителиома Пинкуса** - локализуется чаще на коже поясничного отдела спины, клинически напоминает фиброэпителиальные полипы или себорейный кератоз. Клинически некоторые авторы считают его разновидностью нодулярного, реже нодулярно-кистозного БКРК.

В 80—85% случаев БКРК носит солитарный характер, в 15–20% — множественный. Первично-множественная форма БКРК наблюдается в 10% случаев.

Множественные базалиомы могут быть проявлениями генетических синдромов, в частности синдрома Горлина-Гольтца и пигментной ксеродермы. В этих случаях впервые БКРК может возникать в детском и юношеском возрасте. Синдром Горлина-Гольтца (синдром базально-клеточного невуса, *nevroid basal cell carcinoma syndrome*) — генетически детерминированное заболевание, главным симптомом которого является множественный характер БКРК в сочетании с пороками развития нервной, эндокринной систем, скелета, глаз и других органов и тканей. У больных с синдромом Горлина-Гольтца выявляются различные пороки развития — ладонно-подошвенные вдавления, одонтогенные кисты, кисты костей, гипер- телоризм, килевидная грудная клетка, расщепление ребер, врожденная слепота, катаракта и др. Частота синдрома в популяции оценивается как 1:56 000 и составляет 0,5% случаев всех базалиом, а в структуре множественных базалиом — 6,7%. В то же время следует помнить, что множественные базалиомы не всегда свидетельствуют о наличии синдрома Горлина-Гольтца. Помимо отсутствия пороков развития нервной, эндокринной систем, скелета, глаз и других органов и тканей имеются и другие клинические критерии. Средний возраст больных с синдромом Горлина-Гольтца составляет 46,7 года, среднее число очагов пролиферативного роста — 25,1, которые локализуются в равном соотношении на открытых и закрытых участках кожного покрова. Появление множественных базалиом кожи - приоритет больных при среднем возрасте 63,9 года, среднее число очагов составляет 3,7 при их преимущественной локализации на открытых участках. Множественный БКРК может быть проявлением редкого генетического синдрома — пигментной ксеродермы. Он возникает при передаче каждым из родителей ребенку рецессивного мутантного гена, отвечающего за репаративный синтез ДНК. Пигментная ксеродерма характеризуется повышенной чувствительностью кожи к ультрафиолетовым лучам и ионизирующему облучению. Частота заболевания среди представителей европейской популяции составляет 1:250 000. Ранними симптомами, возникающими в первые три года жизни, являются фотодерматит, светобоязнь, конъюнктивит. Через 10—15 лет возникает БКРК, который может носить множественный характер.

#### **Гистологическая картина**

Существуют многочисленные гистологические варианты БКРК, которые, однако имеют общие диагностические особенности, характерные для всех вариантов опухоли: Это комплексы, гнезда или тяжи базалоидных клеток со скудной, слабобазофильной цитоплазмой и округлыми или овоидными ядрами с грубым гранулированным хроматином. Опухолевые дольки изменяется по размеру и форме, но они обычно хорошо ограничиваются и имеют отличительную особенность: по периферии клеточных комплексов выражена зона радиально расположенных более крупных клеток призматической формы с овальными слегка вытянутыми ядрами, образующими, так называемый, «частокол» или «палисад», наличие которого является одним из главных гистологических признаков базалиомы. Межклеточные мостики при световой микроскопии не определяются, но все же они присутствуют, хотя менее выражены, чем в базальном слое нормального эпидермиса или в комплексах дифференцированного плоскоклеточного рака.

Хорошо известно, что гистологическое строение опухоли нередко определяет ее биологическое поведение и имеет прогностическое значение.

В последнее время для морфологической диагностики применяют метод иммуногистохимии (ИГХ), позволяющие выявить маркеры пролиферации (Ki-67, PSNA), обнаружить ген-супрессор опухоли p53, а также другие онкогены. При агрессивных формах роста (склеродермоподобной) определить поведение опухоли поможет ИГХ выявление белков базальной мембраны, уточняющих ее целостность. Наличие разрывов в базальной мембранесвидетельствует о худшем прогнозе. Прогностическим маркером является и E-cadherin, с которым связывают способность клеток к адгезии и количество молекул которого снижено при инфильтративных формах рака.

#### **Диагностика**

Диагностика заключается в обнаружении на коже образований с характерными клиническими признаками БКРК и проведении дифференциальной диагностики с другими опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями кожи. Ключевым этапом является морфологическая верификация процесса при цитологическом исследовании соскоба или гистологическом исследовании биопсийного материала. В связи с наружной локализацией опухоли и легкостью получения материала для исследования морфологическая верификация достигает 99%.

Неинвазивным методом, повышающим точность дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных пигментных образований кожи, является дерматоскопия.

Основными дерматоскопическими признаками базалиом являются яркие гомогенные зоны белого, красного цвета, изъязвления и ветвящиеся капилляры, состоящие из коротких тонких телеангиэктазий и древовидных сосудов. При установлении диагноза необходимо исследовать региональные лимфатические узлы и исключить наличие отдаленных метастазов. Все больные с БКРК подлежат углубленному обследованию для исключения синхронных злокачественных образований внутренних органов.

#### **Течение и прогноз**

Согласно данным литературы метастазы выявляются крайне редко с частотой от 0,0028 до 0,1 %.

Однако в тяжелых случаях опухоль может привести к выраженному разрушению тканей, включая хрящ, кости, а также принять агрессивное течение. Наиболее агрессивным течением обладают склеродермоподобная и язвенно-инфильтративная форма базальноклеточного рака. Нодулярный неязвенный и поверхностный базальноклеточный рак менее агрессивны и обладают хорошим прогнозом.

Обычно базальноклеточный рак гораздо чаще рецидивирует, чем дает метастазы. Частота рецидивов базальноклеточного рака после хирургического лечения колеблется от 2 до 41% и зависит от размеров и формы опухоли, ее локализации и др.

Редкое метастазирование базальноклеточного рака связывают ее стромозависимостью — в отсутствие стромы прекращается рост опухолевых клеток. Определенную роль играет и тромбоцитарный фактор роста. К моменту развития метастазов базальноклеточный рак существует в среднем около 9 лет и неоднократно рецидивирует после лечения.

Чаще базально-клеточный рак метастазирует в легкие, лимфатические узлы, кожу. Выживаемость больных с отдаленными метастазами невысокая и составляет в среднем 8–10 месяцев.

Каких-либо прогностических факторов, предвещающих возможное метастазирование БКРК не отмечено. Ни локализация, ни гистологический подтип, ни иммунный статус больного или наличие множественных базалиом при невоидном базальноклеточном синдроме не предрасполагают к развитию метастазов. К моменту

их возникновения метастазов часто имеются большие размеры первичной опухоли и T4, но это не обязательно.

### Лечение

На сегодняшний день существует большое количество терапевтических стратегий и эффективных методик лечения БКРК. Выбранный метод противоопухолевого лечения должен обеспечивать полную элиминацию опухолевых клеток, сохранение функции пораженного органа и наиболее приемлемый косметический результат.

Необходимо учитывать факторы, связанные непосредственно с самим опухолевым процессом: клиническая форма БКРК, локализация очага, наличие первичного очага или рецидива, единичный или множественный очаг, размер, глубина инвазии, длительность существования, скорость опухолевого роста, возможность определения ее границ.

БКРК с локализацией в центре лица и в области ушных раковин характеризуются более высокой вероятностью развития рецидива. Важным фактором прогнозирования риска рецидивирования является также и размер опухоли. При определении размеров БКРК предлагают использовать различные граничные значения, наиболее часто применяют показатель более чем (или менее чем) 2 см в наибольшем диаметре. Низкая степень дифференцировки опухоли (по сравнению с высокой) и рецидивирующий процесс (по сравнению с первичным) также являются неблагоприятными прогностическими факторами. При первичном БКРК рецидивы отмечаются в 1,2—42,9% случаев, при рецидивном — в 4,8—80%.

Вероятность развития рецидива БКРК зависит от выбранного метода лечения. Для определения наиболее эффективной тактики терапии в каждом конкретном случае были разработаны две концепции низкого риска и высокого риска вероятности развития рецидива БКРК (табл. 1).

Показатель	Риск	
	низкий	высокий
Тип	поверхностная узелковая	склеродермоподобная
Локализация	конечности туловище	центр лица ушная раковина
Размер	менее 2 см	более 2 см
Гистология	озная	базосквамозная
Течение	первичная	рецидивирующая
Иммунитет	нормальный	иммунодефицит

### Хирургическое лечение

Основной целью любого метода лечения БКРК является полная элиминация опухолевых клеток, в связи с чем при хирургическом иссечении обязательно проводят изучение краев резекции. Их определение зависит от размеров опухоли, ее анатомической локализации, от клинических проявлений, наличия изъязвления и от видимой глубины инвазии. Общепринятым считается отступ 5 мм от видимой границы очага. После хирургического иссечения частота рецидива выше при рецидивных опухолях, поражениях большого размера (более 10 мм) и при локализации опухоли на коже носа, век и ушных раковин. При местно-деструктивном росте БКРК необходимо проведение более широкого иссечения, а в последующем потребуется выполнение реконструктивно-пластической операции. От правильного определения истинных границ опухоли зависит радикальность ее элиминации и частота рецидивирования.

После хирургического иссечения частота рецидивирования БКР кожи на лице и волосистой части головы составляет от 8,4 до 42,9% и зависит от размеров опухоли. При локализации опухоли на коже шеи, туловища и конечностях частота рецидивов

колеблется от 1 до 10%. При БКР кожи I стадии эффективность лечения составляет 97—100%, а при III стадии — лишь 40—50%.

*Показания для хирургической эксцизии:*

1. Поверхностная форма (менее 2 см).
2. Узелковая форма (менее 2 см).
3. БКРК с четкими границами.
4. Первичные БКРК.
5. Локализация очагов на туловище, конечностях.

*Противопоказания для хирургической эксцизии*

1. Размер опухоли более 2 см.
2. Преклонный возраст пациента.
3. Непереносимость обезболивающих средств.
4. Невозможность полного удаления опухоли из-за ее особой локализации (область вокруг глаз, нос, ушная раковина).
5. Рецидивирующий БКРК.
6. Пациенты, принимающие антикоагулянты.

*Операция по Мохсу.* Метод микрографической хирургии по Mohs считается одним из стандартов помощи в большинстве случаев БКРК и плоскоклеточного рака кожи. Суть метода заключается в последовательном удалении опухоли, используя прижизненную фиксацию кожных тканей *in sit*. После удаления видимой на глаз опухоли она тщательно маркируется в соответствии с циферблатом. Далее выполняются горизонтальные серийные срезы с гистологическим исследованием. Позитивные края с наличием опухолевых гнезд наносятся на карту с последующим повторным иссечением соответствующих участков. После повторного иссечения вновь выполняется гистологическое исследование серийных срезов, и весь цикл повторяется до достижения «отрицательных» краев резекции. Следует выделить основные преимущества данной хирургической техники. Во первых, благодаря строгому контролю достижения «чистых» краев резекции это наиболее эффективный метод удаления БКРК с 5 летней безрецидивной выживаемостью 95-98%. Во вторых, микрографическая хирургия позволяет максимально сохранить невовлеченные в опухолевый процесс ткани, что особенно важно при поражении кожи вокруг глаз, носа, ушей, рта, кожи пальцев и гениталий.

*Показания для операции по Мохсу:*

1. Крупный размер опухоли (более 2 см).
2. Рецидивирующий БКРК.
3. Молодой возраст пациента.
4. Склеродермоподобная форма.
5. Инфильтративная форма.
6. Зона повышенного риска рецидивирования (угол глаза, носогубная область, крылья носа, ушные раковины, веки, периорбитальная область, кожа волосистой части головы).
7. Нечеткие границы опухоли.
8. Признаки агрессивного характера БКРК при гистологическом исследовании.

*Электрокоагуляцию и кюретаж* применяют наиболее часто при лечении БКРК. Данные методики характеризуются рядом преимуществ, а именно: простотой выполнения и быстрым достижением результата. К их существенным недостаткам относятся отсутствие гистологического контроля, риск повреждения нервов, сосудов и связок, высокая вероятность формирования гипертрофических рубцов, зон гипопигментации, что в целом обеспечивает недостаточный косметический результат. После проведения электрокоагуляции и кюретажа наблюдается высокая степень развития рецидивов (до 40%).

*Показания к электрокоагуляции и кюретажу:*

1. Поверхностная форма (менее 2 см).
2. Первичный БКРК.
3. Локализация вне зоны повышенного риска рецидивирования.

*Противопоказания к электрокоагуляции и кюретажу*

1. Инфильтративная форма.
2. Склеродермоподобная форма.
3. Большие размеры (более 2 см).
4. Рецидивирующий БКРК. Очаги с нечеткими границами.
5. Локализация в зоне повышенного риска рецидивирования.
6. Пациенты с кардиостимулятором.

#### ***Криодеструкция.***

Для девитализации опухолевых клеток требуется, как минимум, два цикла замораживания с достижением температуры тканей 50°C. Недостатком криотерапии является отсутствие гистологического контроля полноты воздействия. Из достоинств необходимо отметить амбулаторный характер выполнения процедуры, низкий уровень болевых ощущений, удовлетворительные косметические результаты и стоимость. Следует избегать применения криотерапии при локализациях опухоли на коже волосистой части головы и носогубных складок из-за высокого риска рецидива. Избыточно агрессивная криотерапия может быть причиной рецидива заболевания из-за индукции роста опухоли в зоне фиброзного рубца. После проведения данного вида лечения необходим длительный регулярный контроль специалиста для исключения рецидива. Для достижения равномерности снижения температуры тканей, увеличения глубины «промораживания» и получения лучших косметических результатов изучается роль мягких магнитных лекарственных форм и магнитоуправляемой теплопередачи при проведении криотерапии.

*Показания к криодеструкции:*

1. Поверхностная форма (до 2 см).
2. Микронодулярная форма.
3. Язвенная форма.
4. Пожилые пациенты.
5. Множественные БКРК.

*Противопоказания к криодеструкции*

1. Макронодулярная форма.
2. Инфильтративная форма.
3. Склеродермоподобная форма.
4. Размер опухоли больше 2 см.
5. Локализация в зоне повышенного риска рецидивирования.
6. Криоглобулинемия.
7. Криофибриногенемия.
8. Холодовая агглютинация.
9. Феномен Рейно.
10. Аутоиммунные заболевания.

*Лазерная деструкция опухоли* характеризуется эффективностью и хорошим косметическим результатом при воздействии на очаги БКРК размером 1,0—2,0 см в диаметре. При лазеротерапии используют различные установки, работающие в импульсном (неодимовый лазер) или в непрерывном (СО<sub>2</sub>-лазер) режимах. Механизм метода заключается в появлении в зоне воздействия локального коагуляционного некроза тканей с четкими границами. При использовании неодимового лазера при первичных опухолях рецидивы составляют 1,1—3,8%, при рецидивных — 4,8—5,6%. При использовании СО<sub>2</sub>-лазеров эти показатели достигают 2,8% и 5,7—6,9% соответственно.

*Показания для лазеротерапии:*

1. Поверхностная форма (до 2 см).
2. Множественные очаги.
3. Рецидивирующий БКРК.
4. Локализация БКРК в труднодоступных местах.

*Противопоказания для лазеротерапии:*

1. Размеры опухоли более 2 см.
2. Склонность к образованию келоидных рубцов.
3. Локализация в периорбитальной области.

***Лучевая терапия.***

При проведении лучевой терапии у больных БКР кожи потенциально возможны две проблемы: неполный регресс опухоли и значительное повреждение окружающих здоровых тканей. Близкофокусная рентгенотерапия применяется при БКРК I—II стадии с наличием поверхностных очагов размером до 5 см. Этот метод показан также при опухолях, располагающихся в периорбитальной области, на коже носа и ушных раковинах, у больных пожилого возраста. При распространенных, неоперабельных формах БКРК проводят лучевую терапию с паллиативной целью, иногда сочетая ее с внутриаартериальной химиотерапией. Разовая доза облучения составляет 3—5 Гр и в дальнейшем суммарная очаговая доза достигает 50—60 Гр. После сеанса развиваются реактивные изменения в виде дерматита, которые соответствуют полю облучения и сохраняются в течение 3—5 недель с образованием плоского рубца. Недостатком метода является поражение окружающих здоровых тканей с развитием телеангиэктазий, рубцовой алопеции, лучевого дерматита, изъязвлений. Рецидивы составляют 5—20%. В последние годы рентгенотерапию применяют реже в связи с патогенетической значимостью инсоляции и радиации в возникновении БКР его рецидивов. Использование рентгенотерапии как метода лечения больных множественными базалиомами в юношеском и молодом возрасте считается нецелесообразным, так как при этом возникают грубые рубцы. На их фоне через несколько лет или десятилетий может возникнуть БКР кожи. При первичном БКР кожи после лучевой терапии рецидивы возникают у 1,2—6,9%, а при рецидивном — у 14—48% больных.

*Показания к лучевой терапии:*

1. Поверхностная форма.
2. Локализация в зонах повышенного риска рецидивирования.
3. Пожилой возраст.
4. Неблагоприятные клинические проявления.

*Противопоказания к лучевой терапии:*

1. Нодулярная форма.
2. Склеродермоподобная форма.
3. Кровоточащие язвенные БКРК.
4. Синдром Горлина—Гольтца.
5. Большой размер опухоли (более 5 см).
6. Юношеский и молодой возраст (до 45 лет).
7. Множественные очаги.
8. Тяжелая сопутствующая соматическая патология.
9. Локализация опухоли на рубцово-измененной коже и над хрящевой тканью.

**Местное лекарственное лечение** может быть применено при БКРК низкого риска. Главными преимуществами такого лечения являются хороший косметический эффект, сохранение окружающих тканей и возможность использования в домашних условиях. Применяют следующие лекарственные средства: 5-фторурацил (в России данная форма выпуска незарегистрирована), Имиквимод -5% крем, ингенол мебулат, курадерм, 30—50% проспидиновую мази, 5—10% фторафуровую мазь. Мазь наносят на очаг тонким слоем с захватом около 5 мм клинически неизмененной кожи на сутки

под окклюзионную повязку. Курс лечения зависит от формы БКРК и в среднем составляет 14—21 день. При применении цитостатических мазей могут наблюдаться интоксикация и длительное заживление образовавшихся язв. Эффективность метода довольно низкая (60—78%), а степень рецидива высокая.

*Показания к местной химиотерапии:*

1. Поверхностная форма.
2. Рецидивирующие БКРК.
3. Больные преклонного возраста, имеющие противопоказания к другим методам лечения.

*Противопоказания к местной химиотерапии:*

1. Нодулярная форма.
2. Склеродермоподобная форма.
3. Инфильтративная форма.

**Системная** лекарственная терапия может применяться при неоперабельном местно-распространенном (мрБКР) и/или метастатическом БКР (мБКР).

*Системная химиотерапия* при БКРК характеризуется низкой эффективностью. Иногда системную химиотерапию назначают перед проведением криодеструкции или хирургического иссечения опухоли с целью уменьшения исходных размеров очага.

*Показания к системной химиотерапии*

1. Рецидивирующий БКРК.
2. Язвенная форма.
3. Первично-множественные БКРК.

*Противопоказания к системной химиотерапии*

1. Тяжелая сопутствующая патология.
2. Иммунодефицитное состояние.

*Ингибиторы Hedgehog сигналинга.* В 2012 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США) был одобрен препарат висмодеглиб для лечения распространенного БКРК у взрослых пациентов. Препарат обладает низкой токсичностью и избирательным механизмом действия. Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме висмодеглиба бывают мышечные спазмы, алопеция, изменение вкусовых ощущений, потеря массы тела, усталость, тошнота, рвота, диарея, констипационный синдром, артралгии, гипонатриемия, тератогенный эффект.

*Показания к применению ингибитора Hedgehog сигналинга — препарата висмодеглиб*

1. Метастатический БКРК.
2. Рецидивирующий БКРК.
3. Местно-распространенный БКРК у пациентов, не подлежащих хирургическому или лучевому лечению.

Сонидегиб – еще один препарат, ингибирующий Smo, который также продемонстрировал эффективность и безопасность в терапии мрБКР и мБКР. Сонидегиб был одобрен FDA и EMEA в 2015 г. на основании результатов рандомизированного клинического исследования II фазы BOLT. В России сонидегиб пока не зарегистрирован.

**Иммунотерапия-** местное и системное применение иммуномодулирующих препаратов. Получен хороший эффект при лечении язвенной формы БКРК рекомбинатными интерферонами — альфа-2b-реафероном, вифероном (Россия) и интроном А (США). Реафероном и интроном обкалывали опухоли, а виферон вводили в свечи. Через 2 мес. после курса терапии размеры опухолей уменьшались на 70%. Число курсов составляло 2—3 с интервалом 2—3 мес. Процесс разрешался рубцовой атрофией.

Однако метод характеризует ряд побочных эффектов: общая слабость, энцефалопатия, анорексия, психомоторные нарушения, транзиторная лейкопения, тромбоцитопения, тошнота, нарушение вкуса, диарея. Широкое применение крема имиквимод ограничено возникновением таких побочных эффектов, как выраженная воспалительная реакция, невозможность использования на чувствительных участках кожи, системные побочные реакции. Также к недостаткам интерферонотерапии относят высокую стоимость проводимой терапии и относительно низкую степень излеченности.

#### *Показания к интерферонотерапии*

1. Отказ пациентов от хирургического лечения.
2. Язвенная форма.
3. Поверхностная форма.
4. Нодулярная форма.
5. Наличие неоперабельных крупных БКРК.

**Лазероиндуцированная термотерапия (ЛИТТ).** Метод находится в стадии разработки. Он заключается в избирательном прогревании опухоли с использованием энергии лазерного излучения. В ответ на гипертермию в сосудах опухоли наблюдаются спазм и микротромбозы, что приводит к гипоксии, а в окружающих здоровых тканях в ответ на прогревание происходит вазодилатация, увеличение объемной скорости кровотока и теплоотдачи. Таким образом, уже при температуре +42,5 °С происходит избирательный перегрев опухолевых клеток с их последующей гибелью. Метод ЛИТТ и его комбинации с лучевой и химиотерапией широко обсуждаются в мировой научной литературе. На данный момент имеются единичные сообщения об эффективности ЛИТТ при нодулярной и поверхностной формах БКРК.

**Фотодинамическая терапия (ФДТ)** – фотодинамическое повреждение опухолевых клеток в ходе фотохимических реакций. ФДТ основана на способности фотосенсибилизаторов (ФС) селективно накапливаться в опухолевой ткани. В присутствии кислорода под действием лазерного света с длиной волны, соответствующей длинноволновому пику поглощения ФС, развивается фотохимическая реакция, она приводит к избирательной резорбции опухоли. Уникальной особенностью фотодинамического повреждения тканей является некроз и апоптоз опухолевых клеток с сохранением коллагеновых структур. Последние служат основным каркасом для репаративных процессов, что обеспечивает хорошие косметические результаты. После лечения формируется нежный, не деформирующий кожу рубец, по цвету мало отличающийся от окружающей (редко встречается пигментация зоны облучения — от легкой до умеренной). Это очень важно для больных с опухолями, расположенными на открытых участках тела и, конечно, на лице. ФС чаще всего вводят системно (внутривенно), реже — перорально или местно (аппликационно или интерстициально). Основным неудобством системного применения ФС для ФДТ являются возможные токсические реакции в виде кожной фоточувствительности, которая продолжается от 2 дней до 4—8 недель в зависимости от класса ФС. В течение этого периода пациенты должны избегать воздействия прямого солнечного света.

ФДТ опухолей реализуется посредством трех основных механизмов: повреждение сосудистого русла опухоли (рассматривается как основной), непосредственная цитотоксичность в результате фотохимической реакции и формирование иммунного ответа на клетки опухоли, находящиеся в состоянии апоптоза. Непосредственная эффективность ФДТ в зависимости от морфологической формы, размеров опухоли и качества используемых фотосенсибилизаторов составляет 73-95%. К безусловным преимуществам метода следует отнести амбулаторный характер проведения процедуры, низкий уровень болевых ощущений (в большинстве случаев не требуется обезболивания), легкость при формировании фигурных полей, возможность комбинирования с другими методами терапии, отсутствие лимитирующих

доз фотосенсибилизатора и светового воздействия и, как следствие, возможность многократного повторения процедуры, удобство применения при множественном характере поражения и лучшие косметические результаты (вследствие сохранения структуры коллагеновых волокон, что способствует формированию оптимальных рубцов). К недостаткам метода относится ограниченная глубина проникновения лазерного света (4-8 мм в зависимости от длины волны) и, безусловно, стоимость фотосенсибилизаторов.

### **Профилактика**

Профилактические мероприятия заключаются в защите кожи от воздействия неблагоприятных химических, радиационных, ультрафиолетовых, травматических, термических и прочих воздействий. Следует избегать открытых солнечных лучей, особенно в период наибольшей солнечной активности, использовать различные солнцезащитные средства. Работникам химической промышленности и лицам, связанным с радиоактивным излучением, необходимо соблюдать правила безопасности и использовать защитные средства. Важное значение имеет наблюдение пациентов с предраковыми заболеваниями кожи. Регулярные осмотры у дерматолога или дерматоонколога в этих случаях направлены на своевременное выявление признаков перерождения заболевания раком кожи.

## ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ

**Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)** (синонимы: сквамозноклеточная карцинома, плоскоклеточная эпителиома, эпидермоидный рак) — злокачественная эпителиальная опухоль кожи и слизистых оболочек, развивающаяся из кератиноцитов.

Первые исторические данные о причинах и клинических проявлениях ПКРК относятся к 1775 году, когда английский врач Персиваль Потт описал клиническую картину рака мошонки у лондонских трубочистов. Он выявил, что причиной развития заболевания явилось хроническое воздействие печной сажи на кожу. Таким образом, работа П. Потта стала первой по выявлению химического канцерогена.

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, абсолютная частота случаев смерти от плоскоклеточного рака практически не меняется.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Важным фактором возникновения плоскоклеточного рака кожи является возраст. У детей плоскоклеточный рак кожи встречается редко, у взрослых частота заболеваемости резко возрастает после 65 лет. Мужчины заболевают чаще, чем женщины.

Самым значимым фактором риска спорадических (ненаследственных) форм ПКРК следует считать воздействие на кожу ультрафиолетового излучения. При этом чувствительность кожи к ультрафиолетовому воздействию различается у людей и может быть классифицирована на 6 типов, где 1 и 2 отличаются наибольшей чувствительностью (и, соответственно, вероятностью возникновения солнечного ожога), а 5 и 6 – наименьшей.

ПКРК может развиваться на клинически неизменной коже, но чаще возникает на фоне разнообразных патологических состояний: предраковых заболеваний кожи (актинический кератоз или кератоакантомы), очагово-рубцовых атрофий, на рубцах после ожогов, травм и лучевых повреждений, веснушек, эластоза, телеангиэктазий, болезни Боуэна, эритроплазии Кейра, туберкулезной волчанки, скрофулодермы, актинических кератозов, пигментной ксеродермы, остроконечных кондилом, профессиональных заболеваний кожи, красного плоского лишая, гидраденита, крауроза, кератоакантомы, идиопатической атрофии кожи, красной волчанки, хронических язв голеней, псориаза и других хронических воспалительных процессов.

Описана связь между искусственным ультрафиолетом (в том числе PUVA-терапией), фотохимиотерапией, у лиц, получавших лучевую терапию, в том числе излучением Букки и электронным излучением) и повышением риска возникновения ПКРК.

Провоцирующим фактором развития заболевания может служить воздействие канцерогенных веществ (каменноугольная смола, мышьяк, сажа, парафин, неочищенный керосин, креозот, минеральные масла), которые вызывают воспаление, гиперплазию и атрофию клеток на контактных участках кожи. На таком фоне появляются очаговые пролифераты, переходящие в злокачественную опухоль.

Также следует отметить такие факторы риска как врожденный или приобретенный иммунодефицит (например, после трансплантации органов или других заболеваниях, связанных с необходимостью принимать иммуносупрессанты), пигментная ксеродерма. Кроме того, установлено, что ПКРК может развиваться как нежелательное явление в результате таргетной терапии метастатической меланомы кожи препаратом Вемурафениб (Зелбораф).

ПКРК ассоциирован с вирус папилломы человека (ВПЧ)-инфекцией кератиноцитов. ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35 и 45 вызывает плоскоклеточный рак вульвы, полового члена, заднепроходного отдела и ногтевых валиков.

Выявление причины появления злокачественного процесса является важным моментом в профилактике рецидива и метастазирования опухоли.

### **ЛОКАЛИЗАЦИЯ**

Опухоль обычно одиночная и часто располагается на открытых участках кожи<sup>18</sup>. В 70% случаев поражается лицо (спинка носа, периорбитальные области, уши, виски, кожа лба), что составляет 51% всех опухолей этого типа, располагающихся в области головы. В 5-10% рак развивается на коже конечностей и туловища. Плоскоклеточный рак также встречается на наружных половых органах, в перианальной области и на тыле кисти. На половых органах плоскоклеточный рак чаще развивается на фоне лейкоплакии или крауроза, проявляется в виде быстро изъязвляющихся бугристых разрастаний или плоских гиперкератотических, инфильтрированных очагов.

Чаще всего поражается кожа в переходных областях между плоским эпителием и слизистой оболочкой. На ладонях плоскоклеточный рак встречается редко. В межпальцевых складках стоп плоскоклеточный рак кожи может быть в виде трещин, язвенных, язвенно-экзофитных поражений.

### **КЛИНИКА**

Инфильтрирующей форме ПКРК нередко предшествует внутриэпидермальная форма (плоскоклеточный рак *in situ*):

**Болезнь Боуэна** – чаще солитарные и в 1/3 случаев – множественные очаги поражения. Повреждения кожи могут достигать нескольких сантиметров в диаметре.

Локализация – любые участки кожи и слизистых, но чаще всего встречается на открытых участках кожи для солнца у белокожих. Боуэна болезнь редко встречается у пациентов с темной пигментированной кожи.

Болезнь Боуэна возникает в зрелом возрасте, с наибольшей частотой у пациентов старше 60 лет. Клинически это чаще всего бессимптомные, медленно растущие эритематозные с четкими границами шелушащиеся пятна или бляшки, поверхность которых может быть покрыта корками, гиперкератотическими наслоениями. Может трескаться и изъязвляться. Редко бывают пигментированные, особенно в области половых органов и ногтей. Поражение в этих местах может имитировать меланому.

**Эритроплазия Кейра** (болезнь Боуэна слизистых оболочек) это рак *in situ* головки полового члена. Это довольно редкое заболевание, встречающееся у лиц пожилого возраста, но чаще у необрезанных мужчин.

Следует отметить, что прогрессирование в плоскоклеточный рак чаще встречается при эритроплакии Кейра, чем при болезни Боуэна. Клинически это бессимптомные слегка инфильтрированные одиночные или множественные незаживающие эритематозные папулы и бляшки с четкими границами и с бархатистой или блестящей поверхностью

Классический пациент - мужчина средних лет / пожилой, необрезанный. Симптомы могут меняться но чаще всего это: покраснение, корочки, шелушение, язвы, кровотечение, боль, зуд, расстройство мочеиспускания, незначительные выделения из уретры, сложность втягивания крайней плоти.

Изъязвления или папилломатоз в пределах бляшки может указывать на прогрессирование в инвазивный плоскоклеточный рак. На основании клинических признаков выделяют эндофитную (язвенную) и экзофитную (опухолевую) формы роста опухоли.

**Экзофитная форма роста.** Это узел или бляшка красно-розового цвета., покрытые корками, роговыми массами или бородавчатыми разрастаниями (бородавчатая, гиперкератотическая разновидность). Опухоль быстро прорастает в глубокие отделы кожи и подкожно-жировую клетчатку, образуя куполообразный узел диаметром 2-3 см и более, плотно (хрящевой) консистенции, малоподвижный, легко

кровоточащий при легкой травматизации, некротизирующийся и изъязвляющийся. Папилломатозная разновидность отличается еще более бурным ростом и характеризуется отдельными коричнево-красными грибовидными элементами на широком основании. Иногда они имеют форму цветной капусты или помидора, без явлений гиперкератоза.

На поздних стадиях развития происходит изъязвление опухоли с переходом в язвенно-инфильтративную форму роста.

**Язвенно-инфильтративная (эндофитная) форма роста.** Этот тип рака развивается преимущественно на фоне кератом.

Этот тип делят на поверхностный и глубокий. Поверхностная разновидность растет не вглубь, а по периферии, характеризуется поверхностной язвой неправильной формы с четкими краями, покрытой коричневой коркой. Глубокая разновидность распространяется и по периферии, и в подлежащие ткани. Проявляется язвой с крутыми подрытыми краями. Дно язвы сальное, бугристое, желтовато-красного цвета, с желто-белым налетом.

Часто изъязвление сопровождается зловонным запахом. Иногда по периферии могут образовываться дочерние элементы, при распаде которых размеры язвенной поверхности увеличиваются. Эта форма плоскоклеточного рака кожи быстро прогрессирует и распространяется на подлежащие ткани, захватывая мышцы, сосуды, хрящи и кости.

### **МОРФОЛОГИЯ**

Предварительный диагноз плоскоклеточного рака кожи устанавливается на основании клинических и лабораторных данных, но решающее и окончательное значение имеют морфологические методы исследования.

Плоскоклеточный рак кожи представляет собой злокачественную опухоль, которая развивается из кератиноцитов и способна вырабатывать кератин. Клетки ее имеют тенденцию к ороговению, неодинаковую у разных больных.

Гистологически различают ороговевающую и неороговевающую формы плоскоклеточного рака кожи. При обеих формах опухоль состоит из беспорядочно расположенных комплексов атипичных клеток плоского эпителия с инвазивным ростом в глубже лежащие слои дермы и подкожных тканей.

Ороговевающая форма (высокодифференцированная и низкодифференцированная) плоскоклеточного рака имеет наиболее доброкачественное течение, растет медленно, постепенно распространяясь вглубь тканей. При высокодифференцированном раке кератинизация хорошо выражена, отмечаются дискератоз и дисконфлексация отдельных клеток, которые четко видны как «роговые жемчужины».

Пальпаторно высокодифференцированный плоскоклеточный рак имеет плотную консистенцию и почти всегда обнаруживает признаки ороговения как в толще опухоли, так и на её поверхности.

*Неороговевающая форма (недифференцированная)* - это более злокачественный по клинической картине рак, с быстрым разрастанием в глубокие слои дермы. При данном типе рака признаки кератинизации вообще отсутствуют. Резко выражен атипизм клеток. Клетки имеют гиперхромные или распадающиеся ядра. Характерно множество патологических митозов. Реакция со стороны стромы выражена незначительно. При неороговевающем плоскоклеточном раке пласты эпителиальных клеток в виде гнезд отшнуровываются от эпидермиса, ороговения не наблюдается или выражено слабо.

### **Международная гистологическая классификация ПКРК ВОЗ 2006:**

- акантолитическая;
- веретенноклеточная;
- веррукозная;

- псевдососудистая;
- аденоплоскоклеточная

## **МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ**

Степень злокачественности ПКРК оценивается по его инвазивности и способности к метастазированию. Частота метастазирования плоскоклеточного рака кожи составляет по разным данным от 2 до 30%. Различные формы плоскоклеточного рака кожи отличаются разной склонностью к метастазированию. Наиболее агрессивно протекают веретенноклеточный и акантолитический типы рака. Частота метастазирования акантолитической разновидности плоскоклеточного рака кожи варьирует от 2% до 14%, причем диаметр опухоли свыше 1,5 см свидетельствует о риске летального исхода. Чрезвычайно редко метастазирует веррукозный рак; такие случаи описаны при развившемся на его фоне истинном плоскоклеточном раке аногенитальной области или подошвы, причем метастазирование происходило в регионарные лимфатические узлы.

Обычно риск метастазирования возрастает по мере увеличения толщины, диаметра опухоли, уровня инвазии, уменьшения степени дифференцировки клеток. Риск метастазирования также зависит от локализации опухоли. Например, опухоли на открытых участках кожи протекают менее агрессивно, хотя опухоли, располагающиеся на ушных раковинах, в носогубных складках, в периорбитальной и околоушной областях, имеют более агрессивное течение. Опухоли, локализующиеся на закрытых участках кожи, наиболее агрессивны.

Особенно высока агрессивность и частота метастазирования плоскоклеточного рака половых органов и перианальной области. Частота метастазирования также зависит от того, развивается ли новообразование на фоне предраковых изменений, рубцов или нормального эпидермиса. Частота метастазирования плоскоклеточного рака кожи, развившегося на фоне болезни Боуэна и эритроплазии Кейра, соответственно составляет 2 и 20%; плоскоклеточного рака, сформировавшегося на фоне ожоговых и рентгеновских рубцов, язв, свищей при остеомиелите — до 20%. При этом, рак может возникать через многие годы (10-35 лет) после ожогов и проведения лучевой терапии.

Риск метастазирования значительно повышается при генетически детерминированных (пигментная ксеродерма) или приобретенных иммунологических дефицитах (СПИД, лимфопролиферативные процессы, состояния после трансплантации органов). В среднем, частота метастазирования плоскоклеточного рака кожи оценивается в 16%.

В 15% случаев метастазирование происходит в висцеральные органы (легкие) и кости, а в 85% — в регионарные лимфоузлы.

Иногда отмечается внутрикожная и гематогенная диссеминация раковых клеток.

## **ДИАГНОСТИКА**

Ввиду наличия прямой корреляции эффективности лечения от стадии онкологического процесса различают несколько уровней диагностики злокачественных опухолей кожи: ранняя, своевременная и поздняя.

Ранняя диагностика основана на выяснении клинических симптомов опухоли и применении специальных диагностических методов, необходимых для постановки в кратчайшие сроки диагноза злокачественного новообразования и выбора оптимального метода лечения. Этот уровень диагностики заключается в выявлении злокачественных новообразований кожи на стадии *in situ* или в I клинической стадии заболевания, когда опухоль не метастазирует. При этом подразумевается, что адекватное лечение может гарантировать выздоровление пациенту.

Своевременным является диагноз злокачественного новообразования, поставленный на стадии T1-2,N0,M0. Возможность радикального лечения предполагает полностью излечить пациента от онкологического заболевания.

Поздняя (несвоевременная) диагностика заключается в установлении диагноза злокачественного новообразования на стадии Т3-4 и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе из-за сложности или невозможности радикального лечения. При этом имеются регионарные или отдалённые метастазы.

Диагноз ПКРК устанавливается на основании клинических и лабораторных методов исследования

Морфологическая диагностика новообразований кожи в настоящее время является «золотым стандартом» верификации новообразований кожи. Общеизвестно, что результаты гистологического исследования при диагностике опухоликожи более информативны, чем данные цитологического исследования (исследование мазков-отпечатков или соскоба с поверхности изъязвленной опухоли и пунктата из опухоли).

Широкое распространение получают методы иммуноморфологического анализа биопсийного материала. С помощью антител к различным компонентам наружной мембраны или цитоплазмы клеток возможно точное определение гистогенеза опухоли, степени ее дифференцировки, начальных этапов инвазии.

Для выявления метастазов используют рентгенологическое исследование (рентгенография, томография, контрастная рентгенография, ангиография, компьютерная томография), радионуклидное исследование, ультразвуковую диагностику, эндоскопию, термографию и др.

**Дифференциальный диагноз** при ПКРК проводится с солнечным кератозом, БКРК, кератоакантомой, псевдокарциноматозной гиперплазией эпидермиса, эритроплазией Кейра, болезнью Педжета, кожным рогом, раком потовых желез, монетовидной экземой, псориазом.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Хирургическое лечение**

Хирургический метод лечения плоскоклеточного рака кожи применяется при небольших размерах опухоли и основан на иссечении её в пределах здоровой кожи, отступив на 1-2 см от края новообразования с последующей пластикой или без нее. Если удаление опухоли проведено адекватно, уровень излечения в течение 5 лет составляет около 98%.

К хирургическим методам лечения относятся также электрокоагуляция и кюретаж, которые применяют при небольшом диаметре опухоли (до 1 см) и незначительной инвазии. Обязателен захват 5-6 мм прилегающей к опухоли зоны здоровой кожи.

**Близкофокусное рентгеновское излучение (БФРИ).** ПКРК небольшого размера может быть успешно излечен с помощью БФРИ, хотя, в целом, лучевая терапия редко используется для лечения ПКРК. ПКРК относится к категории опухолей с относительно высокой чувствительностью к лучевому лечению. При опухолях Т3 и Т4 лучевая терапия чаще используется в качестве пред- и послеоперационного лечения. Однако, в последующем, в течение первых 12 месяцев у 21,4% больных наблюдаются рецидивы рака, независимо от гистологического строения опухоли. Следует подчеркнуть, что рецидивы резистентны к повторным курсам лучевой терапии. Метод эффективен при лечении глубоко инвазивных опухолей кожи.

Лучевая терапия также используется для подавления метастазов и показана в ряде случаев после проведения хирургической операции больным с высоким риском метастазирования, при рецидивных опухолях, а также как паллиативный метод лечения у больных с неоперабельными новообразованиями.

**Лазерная деструкция.** Лазерная деструкция является более эффективным и щадящим методом лечения новообразований кожи, чем электро-, радио- и криодеструкция.

**Криодеструкция** рака кожи проводится только при небольших поверхностных и высокодифференцированных опухолях, располагающихся на туловище.

**Фотодинамическая терапия** злокачественных опухолей реализуется посредством облучения опухолевой ткани, предварительно сенсibilизированной специально подобранным красителем – фотосенсibilизатором, который вводится в организм различными способами (внутривенно, аппликационно, ингаляционно и т.п.), задерживается в клетках на какое-то время и, далее, выводится из организма. В основе физического механизма повреждения раковых клеток лежит фотодинамический эффект.

**Системная химиотерапия.** У пациентов с медицинскими противопоказаниями к хирургическому вмешательству или лучевой терапии обычно применялись схемы терапии на основе препаратов платины, как в виде монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами. Однако, несмотря на высокую частоту ответа, составляющую до 80%, медиана его продолжительности составляет всего лишь от 4 до 6 месяцев. Нет никаких доказательств того, что химиотерапия оказывает влияние на ОВ при немеланомных злокачественных новообразованиях кожи, а данные проспективных рандомизированных клинических исследований по этому вопросу отсутствуют.

В связи с тем, что при плоскоклеточном раке кожи часто отмечается избыточная экспрессия EGFR, было изучено применение антител к EGFR для лечения распространенного заболевания. В ходе исследования II фазы применения цетуксимаба у 36 пациентов была достигнута частота ответа 45%, но с относительной короткой продолжительностью ответа, составившей 4 месяца. В некоторых случаях цетуксимаб использовался в сочетании с лучевой терапией, как при раке головы и шеи, причем были получены некоторые подтверждения контроля над течением болезни, но влияние на ОВ установлено не было. В ходе исследования неоадьювантной терапии была отмечена активность лапатиниба (у двух из восьми пациентов был регресс заболевания), что может потребовать дальнейшей оценки применения данного препарата по этим показаниям, а также у пациентов с ослабленным иммунитетом и с более распространенным плоскоклеточным раком кожи.

В связи с большим количеством мутаций в большинстве плоскоклеточных раков кожи, а также специфической генетической УФ-сигнатурой и избыточной экспрессией PD-L1 в кератоцитах, блокада пути PD-1/PD-L1 является перспективным новым подходом к лечению. Совсем недавно появились сообщения о пользе антител к PD-1 в некоторых случаях у пациентов с распространенным или метастатическим плоскоклеточным раком кожи, причем сильно выраженные и полные ответы иногда достигались даже у пациентов, получавших интенсивное противоопухолевое лечение ранее. В 2016 году было начато исследование II фазы нового антитела к PD-1 – REGN 2810 – у пациентов с местно-распространенным и метастатическим плоскоклеточным раком кожи, которым невозможно провести хирургическое лечение или лучевую терапию (NCT02760498).

## **ПРОГНОЗ**

У больных ПКРК размером менее 2 см 5-летняя выживаемость составляет около 90%, при больших размерах и прорастании опухоли в подлежащие ткани — менее 50%. Опасно для жизни большое расположение опухоли в окружности наружного слухового прохода, перiorбитальной области, а также в носогубных складках и заушной области. В этих случаях плоскоклеточный рак может прорасти в мышцы, кости и возникает возможность развития кровотечения из разрушенных крупных сосудов или опасность инфекционных осложнений. При распространенных карциномах возможны рецидивы.

Общее течение заболевания плоскоклеточным раком кожи характеризуется неуклонным прогрессированием с инфильтрацией подлежащих тканей, возникновением болезненности и нарушением функции соответствующего органа. Со

временем у больного может развиваться анемия, общая слабость; метастазы во внутренние органы приводят к смерти больного.

### **ПРОФИЛАКТИКА**

Профилактика плоскоклеточного рака кожи заключается, прежде всего, в своевременном выявлении и активном лечении предраковых заболеваний, что требует онкологической настороженности у дерматологов.

При выявлении трансформации предракового дерматоза в плоскоклеточный рак дерматолог должен направить больного к онкологу, который будет решать вопрос о выборе тактики лечения. Рекомендуется избегать солнечных ожогов, проводить регулярное самообследование кожных покровов и периферических лимфоузлов и своевременно обращаться к врачу при выявлении каких-либо отклонений. Необходимо предупреждение населения о вредных последствиях инсоляции, особенно это касается блондинов со светлой кожей. Нужно свести к минимуму применение лучевой терапии по поводу различных заболеваний кожи, в том числе базалиом, особенно у молодых лиц. Важную роль в профилактике рака кожи играет соблюдение техники безопасности на производстве, где имеются канцерогенные вещества. Лица, занятые на таких производствах, должны подвергаться систематическим медосмотрам. В связи с частой ассоциацией ВПЧ\_16 и ВПЧ\_18 с плоскоклеточным раком половых органов, для профилактики генитального рака целесообразно проведение скринингового вирусологического обследования на наличие групп риска.

После окончания лечения больной должен находиться на диспансерном наблюдении в течение всей жизни для раннего выявления рецидивов и успешного их лечения. Даже после успешного лечения первичного плоскоклеточного рака кожи новый его очаг развивается на другом месте: через 1 год – в 10% случаев, через 2 года – в 17%, через 3 года – в 21%, через 5 лет – в 27% случаев.

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей, а также выявление метастатических опухолей кожи.

## МЕТАТИПИЧЕСКИЙ РАК КОЖИ

В структуре БКРК имеется особая язвенно-нодулярная форма – **метатипический рак кожи (МТР)** (син.: базосквамозная эпителиома, кератинизирующаяся базалиома, метатипическая базалиома) - эпителиальная опухоль, занимающая промежуточное положение между БКР и ПКРК, что отражено в названии опухоли (мета — между), и характеризующаяся гистологическими чертами базальноклеточного и плоскоклеточного рака.

Она по клинике практически не отличается от язвенных базалиом, однако обладает агрессивным течением и потенциалом к метастазированию за счет пула плоскоклеточной дифференцировки эпителиальных клеток, имеющих в его структуре.

В развитии МТР, как и базалиом, играют большое значение неблагоприятным экологическим факторам (длительной интенсивной инсоляции, химических канцерогенов), генетическим и иммунологическим особенностям организма, в том числе, возрастного характера. МТР кожи развивается, как и базалиома, из зародышевого слоя эпидермиса и эпителия придатков кожи. Предполагают, что его развитию способствует воспалительная реакция стромы кожи. В тех случаях, когда МТР возникает на фоне предшествующего БКРК, что наблюдается довольно часто, ряд авторов расценивают его как следующий этап прогрессии опухоли.

**Распространенность МТР.** Данные о частоте МТР противоречивы. По-видимому, это связано с частым использованием для диагностики опухоли лишь цитологических данных, которых недостаточно для выявления МТР кожи, к тому же и гистологические исследования требуют для выявления МТР кожи особой тщательности (нередко необходимы серийные ступенчатые срезы опухоли). Частота МТР кожи колеблется от 0.018% до 2 % всех опухолей кожи. Среди базалиом его частота колеблется от 1% - 5-8% до 10-15%. Среди язвенных базалиом МТР кожи отмечен в 7,7% случаев. Наибольшее количество наблюдений при этом составили 30-35 больных, 51 больной. Зависимости частоты заболевания от пола не выявлено, однако некоторые авторы отмечают, что метатипический рак кожи несколько чаще встречается у мужчин. МТР кожи чаще развивается в пожилом возрасте: от 60 до 80 лет, однако описаны случаи МТР и у более молодых — от 35 до 50 лет.

**Клиника МТР кожи.** Клинически очаги МТР крайне трудно дифференцировать от язвенных вариантов БКР, при этом МТР отличается выраженной способностью к метастазированию.

Наиболее часто метатипический рак кожи локализуется на лице, особенно в области носа и ушных раковин. Несколько реже он развивается в области висков, лба, волосистой части головы, шеи, на коже спины, возможна локализация на коже конечностей, что нетипично для базальноклеточного рака, а также на языке, в гортани, глотке. Фоном для развития метатипического рака кожи может быть неизменная кожа, или метатипический рак кожи развивается как рецидив базальноклеточного рака. в том числе, после рентгенотерапии — так называемый радиорезистентный базальноклеточный рак, после криодеструкции, применения цитостатических препаратов. Нередко это бывает 2-й или 3-й рецидив заболевания. Как правило, очаг метатипического рака кожи одиночный, однако описано 3 очага метатипического рака кожи у одного больного на коже лица. Метатипический рак кожи обычно представляет собой язвенный опухолевый очаг, в 95% случаев размером 1-3 см в диаметре, соответствующий T1-T2 (система TNM), гораздо реже наблюдаются как меньшие, так и большие очаги МТР. Язвенный дефект чаще неправильной формы с неровными обрывистыми или подрытыми краями. Дно его часто покрыто темно-коричневой слоистой грубой корочкой, которая довольно легко отторгается при небольшой травматизации, что сопровождается кровоточивостью очага, однако корочка вскоре

образуется вновь. Дно язвенного дефекта при метатипическом раке кожи обычно неровное, имеет сочную ярко-розовую поверхность, глубина язвы составляет 2-3 мм, местами могут быть видны некротические массы. Приподнятые края язвы местами имеют валикообразный характер. Очень характерна зона гиперемии вокруг опухолевого очага, ширина которой не превышает 5 мм. При пальпации опухоль плотная, субъективно беспокоят покалывания, зуд.

**Гистология:** Это эпителиальная опухоль, имеющая 2 разновидности клеток, интимно скомпанованных внутри комплексов. Наружный слой клеток по периферии опухолевых комплексов состоит из мелких темных базалоидных клеток, однако их «палисадное» расположение как при базалиоме сохранено лишь местами или полностью отсутствует. Внутренний слой представлен более крупными клетками с эозинофильной цитоплазмой, как бы промежуточными между базалоидными клетками и шиповатыми кератиноцитами.

Морфологически представляет собой сочетание базалоидных структур морфеаподобного или солидного варианта БКР с участками плоскоклеточной дифференцировки, напоминающими "роговые жемчужины", с выраженным клеточным полиморфизмом опухолевого пролиферата и агрессивным инфильтративно-рассеянным характером роста.

Для МТР кожи характерны также клеточный полиморфизм опухолевого пролиферата, инфильтративный характер роста опухоли и наличие в окружающей ткани проявлений местной иммунной реакции в виде лимфоидной инфильтрации дермы и подкожной клетчатки. Все исследователи подчеркивают трудности морфологической диагностики метатипического рака кожи и его отличия от плоскоклеточного рака и базальноклеточного рака. Митотическая активность метатипического рака кожи в 2 раза выше, чем базалиомы. Большинство (90%) метатипических раковых опухолей содержат более 30% пролиферирующих клеток.

МТР отличается большей агрессивностью течения — быстрым инфильтративным ростом с разрушением подлежащих тканей, болезненностью и кровоточивостью опухоли, и рецидивированием ее в 45,7% случаев, в сравнении с БКР.

Метатипическая структура сохраняется и в метастазах опухоли. Метастазирование МТР кожи отмечено после неудачного хирургического лечения. МТР кожи метастазирует обычно в регионарные лимфатические узлы, однако возможно и гематогенное метастазирование, а также распространение вдоль периневральных пространств или *per continuitatem* на соседние органы с инвазией сосудов и периневральных пространств. Возможные локализации метастазов — легкие, кости, печень, кожа. Описаны случаи метастазов в мозг с развитием менингита и лептоменингита.

Таким образом, МТР приближается по своим агрессивным свойствам к ПКРК.

**Диагностика** МТР кожи основана на клинических, гистологических и иммуноморфологических данных. Биопсию следует выполнять из краевой зоны опухоли. Для детального изучения ее структуры целесообразны ступенчатые срезы ткани. Диагностическая ценность цитологического исследования мазков-отпечатков низкая, лишь в 25% случаев по цитологической картине можно заподозрить метатипический рак кожи, признаком этой опухоли может служить преобладание в препарате атипичных клеток. Наиболее часто цитологическая картина метатипического рака кожи трактуется в рамках язвенной базалиомы, от которой она отличается лишь большей степенью выраженности атипичности клеток.

**Лечение** проводят как при БКРК с высоким риском рецидивирования и прогрессирования.

## РАК ИЗ КЛЕТОК МЕРКЕЛЯ

(син.: карцинома Меркеля) – редкая, высокоагрессивная злокачественная опухоль кожи, возникающая из нейроэндокринных клеток Меркеля, которые рассеяны в базальном и шиповатом слоях эпидермиса, наружных слоях волосяного фолликула.

**Эпидемиология:** карциномы Меркеля. Согласно современным эпидемиологическим данным в США и некоторых странах Европы заболеваемость КМ продолжает увеличиваться. Заболеваемость по данным базы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database) составляет 0,6 случаев на 100.000 в 2006 году (0,15 случаев на 100.000 в 1986 году) с преобладанием мужчин (60%). Ежегодно в США регистрируется порядка 1500 новых случаев КМ. Смертность от КМ по данным разных авторов варьирует от 33% до 46%. Для стран Европы также существуют эпидемиологические данные, так для Финляндии стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости КМ 14 на 100,000 населения увеличился с 0,17 в 1993-1997гг. до 0,35 в 2003-2007гг. Эпидемиологических данных для России на сегодняшний день не существует. Несмотря на рост заболеваемости в мире, КМ остается редкой болезнью, что позволяет относить ее к так называемым орфанным заболеваниям.

**Этиология и патогенез:** Средний возраст большинства (71,6%) пациентов на момент постановки диагноза составляет 69-70 лет, при этом наблюдается 5-10-кратное увеличение заболеваемости среди пациентов старше 70 лет по сравнению с пациентами, возраст которых менее 60 лет.

Солнечный свет и длительное воздействие УФ связаны с увеличением риска развития КМ. Это еще подтверждает и тот факт, что КМ наиболее часто располагается на подверженных солнцу участках кожи (голова и шея, конечности).

Состояние иммуносупрессии. Наблюдается 2-3-кратное увеличение риска развития КМ среди пациентов, страдающих СПИД; ~ 5-кратное увеличение среди пациентов после трансплантации органа; 15-кратное увеличение риска развития карциномы Меркеля у пациентов с В-клеточными неоплазиями; чаще встречается у пациентов после трансплантации органа и ВИЧ-инфекцией (12/100,000/год) и возраст их значительно моложе (около 50% < 50лет). Пациенты, которые получают лечение метоксаленом и PUVA по поводу псориаза имеют 100-кратное увеличение риска заболеть КМ. Интересно, что описано несколько клинических случаев спонтанной регрессии КМ после нормализации иммунной системы. Также в литературе описаны случаи спонтанной регрессии опухоли, которые чаще встречаются среди лиц женского пола.

**Патогенез:** рака Меркеля не ясен. Однако такие факторы, как наличие полиомавируса, фототерапия, ряд патологических состояний, связанных с иммуносупрессией (СПИД, лимфома, трансплантация органов), ассоциированы с данной опухолью.

В январе 2008 года Н. Feng и соавторы представили доказательства о возможном вирусном онкогенезе. Они исследовали образцы опухоли КМ и обнаружили новый полиомавирус, который был назван полиомавирусом клеток Меркеля (MCPyV). Полиомавирусы часто вызывают латентные инфекции без манифестации болезни, но, например, на фоне иммуносупрессии могут вызывать развитие опухоли.

**Клинические проявления:** Манифестирует чаще всего как быстро растущий, безболезненный, плотный, неизъязвленный, красно-фиолетовый узел, возникающий у пожилых пациентов на коже, подверженной длительному воздействию солнечных лучей. Большинство меркелиом имеет диаметр от 2 до 4 см. Излюбленная локализация опухоли – кожа головы и шеи, реже – кожа туловища и конечностей. Нередко сосуществование рака Меркеля с другим опухолевым процессом. Так, среди вторых опухолей фигурируют плоскоклеточный рак (in situ, инвазивный), меланома, базалиома, болезнь Боуэна, опухоли потовых желез, фибросаркома, хроническая

лимфоидная лейкемия. В литературе представлены наблюдения синхронного-метахронного рака Меркеля и рака яичника, рака из клеток Меркеля и рака молочной железы.

Рак Меркеля отличается скудость клинических проявлений, а зачастую и их отсутствие (88%). Англоязычный акроним AEIOU, сформированный начальными буквами пяти терминов, достаточно полно характеризует клинический «портрет» опухоли и включает в себе следующие характеристики: А (Asymptomatic) – бессимптомное течение, Е (Expanding) – увеличение размеров опухолевого образования менее чем за 3 мес, I (Immunosuppression) – ослабление иммунитета, О (Older) – возраст больного более 50 лет, U (Ultraviolet) – подверженность ультрафиолетовому облучению пораженного опухолью участка кожи. У 89% больных раком Меркеля из пяти перечисленных характеристик присутствуют три и более. На сегодняшний день при клиническом стадировании опухоли используется схема MSKCC (Memorial-Sloan Kettering Cancer Center), опирающаяся на величину опухолевого узла и наличие/отсутствие метастазов: 1-я стадия – локализованная болезнь (опухоль менее 2 см в диаметре); 2-я стадия – локализованная болезнь (опухоль более 2 см в диаметре); 3-я стадия – наличие регионарных метастазов; 4-я стадия – наличие отдаленных метастазов.

На момент постановки диагноза у 15% пациентов уже имеются метастазы в лимфатических узлах, а у 50–70% пациентов они реализуются в более поздние сроки. Наиболее часто КМ метастазирует в кожу (28%) и регионарные лимфатические узлы (27%), реже – в печень (13%), легкие (10%), кости (10%), головной мозг (6%). В литературе описаны редкие локализации метастатического процесса: яичко, сердце, поджелудочная железа, желудок, конъюнктивы глаза, радужка, костный мозг.

При раке Меркеля отмечается высокая смертность. По разным данным, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составляют 88, 72 и 55% соответственно.

Несвоевременная диагностика заболевания может быть обусловлена несколькими причинами: редкой встречаемостью данного заболевания и как следствие редкими предположениями клинициста, а иногда и морфолога о возможной карциноме Меркеля у конкретного пациента, зачастую это чаще морфологический диагноз; быстрым ростом опухолевого образования, а также поздней обращаемостью пациентов.

Выделение прогностических групп пациентов помогает правильно определить кому необходимо проведение адьювантной (лучевой терапии или химиотерапии) терапии с целью снижения риска рецидива или/и прогрессирования заболевания, а для кого показано лишь динамическое наблюдение. Прогностические факторы можно разделить на две группы: связанные с характеристиками опухоли, а также связанные с пациентом.

К факторам, ассоциированным с пациентом относят: - локализация в области головы и шеи – наибольшее количество локальных рецидивов болезни (62,5%)-первичные опухоли, расположенные на волосистой части головы наиболее часто имеют большие размеры по сравнению с другими локализациями (10,4% >5 см), а также отдаленные метастазы (8,7%); - более молодой возраст и/или пациенты мужского пола чаще имеют метастатическое поражение лимфатических узлов.

К факторам, связанным с характеристиками опухоли относят: - размер первичной опухоли; - количество пораженных лимфатических узлов. Так при размере первичной опухоли 0,5 см риск составляет 14%, при среднем размере первичной опухоли 1,7 см – 25%, а далее возрастает до 22 36% и более при размере первичной опухоли 6 см или больше. Количество пораженных лимфатических узлов является предиктором выживаемости пациентов: 5-летняя выживаемость пациентов составляет 76% при отсутствии поражения лимфатических узлов, при 2 лимфатических узлах – 50%, 3-5 лимфатических узлов – 42%, при поражении 6 и более лимфатических узлов составляет лишь 24%.

**Прогноз**, как известно, определяется стадией заболевания (Табл. 2).

Стадия	1летняя выживаемость	3летняя выживаемость	5летняя выживаемость
0	Нет данных	Нет данных	Нет данных
IA	100	86	79
IB	90	70	60
IIA	90	64	58
IIB	81	58	49
IIIC	72	55	47
IIIA	76	50	42
IIIB	70	34	26
IV	44	20	18

**Гистологическая картина:** Рак из клеток Меркеля подразделяется на три гистологических субтипа – промежуточный, мелкоклеточный, трабекулярный. Некоторые исследователи выделяют четвертый субтип – смешанный. Наиболее типичный, с точки зрения морфологического строения, и наиболее часто встречаемый – промежуточный субтип ( $\geq 50\%$ ). Обычно исходит из эпителия придатков, по сравнению с другими субтипами при нем чаще наблюдается поражение эпидермиса. Промежуточный субтип построен относительно мономорфными клетками, как правило, округлой формы, малых размеров, со скудной цитоплазмой. Ядра клеток однотипные, округло-овальной формы, с равномерно и густо распределенным грубодиспергированным или реже мелкозернистым хроматином, с плохо визуализируемым ядрышком. Ядра имеют четкую кариолемму, их величина приблизительно равна трем диаметрам малого лимфоцита (14–20 мкм). Опухолевые клетки образуют тесно сближенные крупные узелки, формирующие солидные поля с наличием трабекулярных структур по периферии. Зачастую наблюдаются фокальные некрозы опухолевой ткани. Мелкоклеточный подтип рака Меркеля наиболее редкий из всех, построен мелкими клетками округлой формы со скудной цитоплазмой, с овальными гиперхромными однотипными ядрами, с отчетливым ядрышком, с иррегулярной кариолеммой. Клетки формируют скопления, солидные поля, часто с «эффектом сдавливания» клеток (crushsyndrom). Трабекулярный подтип образован округлыми и полигональными клетками малых размеров с обильной цитоплазмой, с центрально расположенным везикулярным ядром округлой формы, с неотчетливым ядрышком. Клетки формируют органоидные, трабекулярные, тонкие лентовидные структуры, разделенные между собой тяжами стромы. Опухолевые структуры зачастую прилежат к придаткам кожи.

Отсутствие патогномичных микроскопических характеристик создает объективные трудности для гистологической верификации опухоли, что диктует необходимость использования в диагностическом процессе иммуногистохимического метода. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют следующие антитела – Cytokeratin AE1/AE3, PanCytokeratin, Cytokeratin 20, EMA, Chromogranin, Synaptophysin, NSE.

Описаны прогностические морфологические характеристики, ассоциированные с лучшим прогнозом: отсутствие лимфоваскулярной инвазии в первичной опухоли и выраженная CD8+ внутриопухолевая инфильтрация. В то время как к неблагоприятным факторам прогнозам следует отнести: мелкоклеточный гистологический тип опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии, инфильтративный тип роста (в отличие от узлового характера роста), экспрессия p5.

## Лечение

**Хирургическое лечение:** Основным вариантом лечения первичной опухоли в отсутствие отдаленного метастазирования считается хирургический. Из-за высокой частоты местных рецидивов рекомендуется делать разрез, отступая 1–3 см от видимых краев опухоли. Традиционно рекомендуется делать отступ 2–3 см в пределах неизмененных тканей. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть) 2016 г. (version 1. 2016) целесообразно делать отступ в пределах неизмененных тканей на 1–2 см. При наличии метастатического поражения лимфатических узлов выполняется лимфоаденэктомия. В отсутствие клинических и инструментальных данных о метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов показано выполнение биопсии сторожевого лимфоузла. Это позволяет выявить микрометастазы в регионарных лимфоузлах у 25% пациентов. При невозможности выполнения хирургического иссечения опухоли рекомендуется подведение дозы ионизирующего излучения 60–66 Гр. Для создания адекватного дозного распределения используются тканеэквивалентные болюсы. При наличии клинически измененных лимфатических узлов и невозможности выполнения лимфодиссекции целесообразно проведение лучевой терапии на вовлеченный лимфоколлектор в дозе 60–66 Гр.

**Адювантное лечение:** КМ чувствительна к лучевой терапии. В рекомендациях NCCN лучевая терапия рекомендована в качестве адъювантной терапии для улучшения местного и регионарного контроля роста опухоли. Рекомендуемая доза послеоперационной лучевой терапии – 50–56 Гр с подведением дозы методом классического фракционирования. При наличии опухолевых клеток в краях резекции дозу целесообразно увеличивать до 60–66 Гр. В целях профилактики в отсутствие пораженных лимфатических узлов показано лучевое воздействие на регионарный коллектор в дозе 46–50 Гр. При проведении регионарной лимфодиссекции, наличии значительного числа пораженных лимфатических узлов, экстракапсулярном распространении опухоли доза облучения увеличивается до 50–60 Гр. Рутинное использование адъювантной химиотерапии не рекомендовано. Адъювантная химиотерапия может быть использована только у пациентов с факторами высокого риска прогрессирования заболевания: молодой возраст, состояние иммуносупрессии, метастазы в регионарных лимфатических узлах. Режимы химиотерапии предусматривают использование препаратов платины (цисплатин или карбоплатин) и этопозида. Одновременная химиолучевая терапия может применяться в адъювантном режиме, но статистически значимых преимуществ в выживаемости при ее использовании не получено. При этом наиболее частым осложнением одновременной химиолучевой терапии являются кожные реакции – 60% и нейтропения – 40%.

**Лечение метастатической болезни:** Морфологическая картина КМ схожа с таковой при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ). Не случайно в лекарственном лечении этой болезни используются схемы, применяемые при МРЛ. Использование данных схем часто сопряжено с высокой токсичностью. Ремиссии непродолжительны, что не приводит к значительному увеличению выживаемости. Поэтому химиотерапия часто используется в качестве паллиативной терапии у пациентов с метастатической болезнью. При местно-распространенной или метастатической стадии КМ для уменьшения размеров образования или симптомов болезни успешно применяется лучевая терапия.

**Иммунотерапия:** Наилучшие результаты были получены при использовании иммунотерапии (анти-PD1 и анти-PD-L1) (пембролизумаб – в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатической или местно-распространенной неоперабельной опухолью; авелумаб – в качестве терапии второй и последующей линий после прогрессирования заболевания на фоне предшествующей стандартной химиотерапии).

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### РАК КОЖИ (БКРК, ПКРК, МТР кожи)

#### Кодирование по МКБ-10

Другие злокачественные новообразования кожи (С44):

С44.0 – Рак губы;

С44.1 – Рак кожи века, включая спайку век;

С44.2 – Рак кожи уха и наружного слухового прохода;

С44.3 – Рак кожи других и неуточненных частей лица;

С44.4 – Рак кожи волосистой части головы и шеи;

С44.5 – Рак кожи туловища (включая кожу перианальной области, кожу ануса и пограничную зону, кожу грудной железы);

С44.6 – Рак кожи верхней конечности, включая область плечевого сустава;

С44.7 – Рак кожи нижней конечности, включая область тазобедренного сустава;

С44.8 – Рак кожи, выходящий за пределы одной и более вышеуказанных локализаций;

С44.9 – Рак кожи неуточненный.

#### Международная гистологическая классификация опухолей кожи ВОЗ 2006

[LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A (eds.): Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon: IARC Press; 2006.]

#### I. Базальноклеточная карцинома 8090/3:

– поверхностная 8091/3;

– узловая (солидная) 8091/3;

– микроузловая 8090/3;

– инфильтративная 8092/3;

– фиброэпителиальная 8093/3;

– с придатковой дифференцировкой 8098/3;

– базально-плоскоклеточная карцинома с ороговением 8090/3.

#### II. Плоскоклеточная карцинома 8070/3:

– акантолитическая 8075/3;

– веретенклеточная 8074/3;

– веррукозная 8051/3;

– псевдососудистая 8075/3;

– аденоплоскоклеточная 8560/3

#### Классификация TNM (7-е издание, 2009 год).

Применима только для рака кожи, исключая веко, вульву, половой член, а также злокачественную меланому.

**T** – первичная опухоль.

**T<sub>x</sub>** – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

**T<sub>0</sub>** – первичная опухоль не определяется.

**T<sub>is</sub>** – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

**T<sub>1</sub>** – опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

**T<sub>2</sub>** – опухоль более 2 см в наибольшем измерении.

**T<sub>3</sub>** – опухоль с инвазией в глубокие экстрадермальные структуры (мышцы, кости, хрящи, челюсть и глазницу).

**T<sub>4</sub>** – опухоль с непосредственным распространением или периневральной инвазией в основание черепа или осевой скелет.

Примечание: В случае синхронного развития множественных опухолей классификация производится по наибольшей, а количество опухолей указывается в скобках, например: T2 (5).

### **N – регионарные лимфатические узлы**

Регионарными лимфоузлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

#### **1. Односторонние опухоли**

Голова, шея: переаурикулярные, подчелюстные, шейные и надключичные лимфоузлы на стороне поражения.

Грудная клетка: подмышечные лимфоузлы на стороне поражения.

Верхняя конечность: лимфатические узлы в локтевой ямке и подмышечные лимфоузлы на стороне поражения.

Живот, поясница и ягодицы: паховые лимфоузлы на стороне поражения.

Нижняя конечность: подколенные и паховые лимфоузлы на стороне поражения.

Анальный край и перианальная кожа: паховые лимфоузлы на стороне поражения.

#### **2. Опухоли пограничных зон.**

Лимфатические узлы, принадлежащие к областям с обеих сторон пограничной зоны, считаются регионарными.

Пограничными зонами считаются следующие четырехсантиметровые полосы

Между	Вдоль
Правая/левая	Средняя линия
Голова и шея/грудь	Ключично-акромиальная-верхний край лопатки
Грудь/верхняя конечность	Плечо - подмышечная впадина - плечо
Грудь/брюшная стенка, поясница и ягодицы	Спереди: середина между пупком и реберной дугой Сзади: нижний край грудного отдела позвоночника
Брюшная стенка, поясница и ягодицы/нижняя конечность	Пахово- вертельно - ягодичная складка

Метастазы в любых других лимфатических узлах, не относящихся к указанным группам, обозначаются как M1.

**Nx**– недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

**N0**– нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

**N1**– метастаз в одном лимфоузле, не более 3см в наибольшем измерении

**N2**– метастаз в одном лимфоузле, более 3см, но не более 6см в наибольшем измерении, или множественные метастазы в лимфатических узлах, но не более 6см в наибольшем измерении.

**N3**– метастаз (ы) в лимфатическом узле, более 6см в наибольшем измерении.  
186.3.

### **M – отдаленные метастазы.**

**Mx**– недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов.

**M0**– нет признаков отдаленных метастазов.

**M1**– имеются отдаленные метастазы.

### **pTNM – патогистологическая классификация.**

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

**pN0**– гистологическое исследование включает 6 и более регионарных лимфатических узлов.

**G** – гистопатологическая дифференцировка.

**GX**– степень дифференцировки не может быть установлена.

**G1**– высокая степень дифференцировки.

**G2**– средняя степень дифференцировки.

**G3**– низкая степень дифференцировки.

**G4**– недифференцированные опухоли.

Рак кожи	
T1	≤2 см
T2	>2 см
T3	Глубокие экстрадермальные структуры
T4	Основание черепа, осевой скелет
N1	Единичный метастаз ≤3см
N2	Единичный метастаз >3см до 6см Множественные метастазы ≤6см
N3	Метастаз >6см

#### Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IV	T1, T2, T3	N2-3	M0
	T4	любая N	M0
	любая T	любая N	M1

#### Карцинома Меркеля (C44.0-9, C63.2)

##### Классификация TNM (7-е издание, 2009 год).

**T** – первичная опухоль

**TX**– недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

**T0**– первичная опухоль не определяется.

**Tis**– преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

**T1**– опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

**T2**– опухоль от 2 см до 5 см в наибольшем измерении.

**T3**– опухоль более 5 см в наибольшем измерении.

**T4**– опухоль поражает глубокие экстрадермальные структуры (хрящ, скелетная мускулатура, фасции или кости).

**N** – регионарные лимфатические узлы

**NX**– недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

**N0**– нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

**N1**– имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

**N1a**– микроскопические метастазы (клинически не определяемые: cN0 +pN1 )

**N1b**– макроскопические метастазы (клинически определяемые: cN1 +pN1)

**N2** – Транзиторные метастазы\*

Примечание: \* транзиторные метастазы – опухолевые узлы, расположенные вне первичной опухоли и локализующиеся между первичным опухолевым очагом и дренирующими регионарными узлами или дистальнее по отношению к первичному опухолевому очагу.

**M** – **отдаленные метастазы.**

**M0** – нет признаков отдаленных метастазов.

**M1**– имеются отдаленные метастазы. M1a – кожа, подкожные ткани или нерегионарный лимфатический узел(ы)

**M1b**– легкие

**M1c**– другие области

### **pTNM патогистологическая классификация**

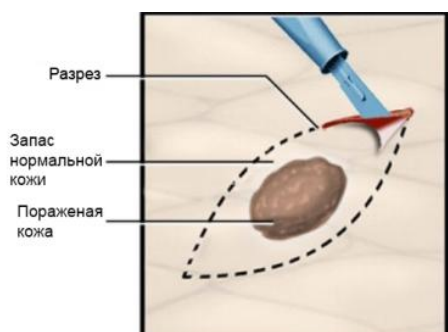
Требования к определению категорий pT и pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N. pN0 гистологическое исследование включает 6 и более регионарных лимфатических узлов. Если лимфатические узлы не поражены, а их количество меньше 6, это классифицируется как pN0.

Карцинома Меркеля	
T1	≤2см
T2	>2-5см
T3	>5см
T4	Глубокие экстрадермальные структуры (хрящ, скелетная мускулатура, фасции, кости)
N1	Регионарные метастазы
N1a	Микроскопические
N1b	Макроскопические
N2	Транзиторные метастазы
M1	Отдаленные метастазы
a	Кожа, подкожные ткани или нерегионарные лимфоузлы
	Легкие
b	Другая область(и)
c	

### **Группировка по стадиям**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1	pN0	M0
Стадия IB	T1	cN0	M0
Стадия IIА	T2, T3	pN0	M0
Стадия IIВ	T2, T3	cN0	M0
Стадия IIС	T4	N0	M0
Стадия IIIА	Любая T	N1a	M0
Стадия IIIВ	Любая T	N1b, N2	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

## Методы биопсии



**Эксцизионная биопсия**



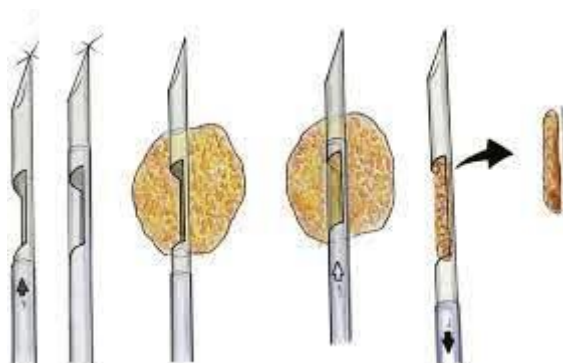
**Инцизионная биопсия**



**Панч-биопсия**



**Шейв – биопсия**



**Трепан-биопсия**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. статей / под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. – Минск: Профессиональные издания, 2012. – Вып. 32. – С. 210–211.
2. Буйко А.С., Сафроненкова И.А., Питерова О.В. Эпителиальные злокачественные опухоли кожи век стадии Т3—4: комбинированное лечение или скальпель? // Офтальмологический журнал 2002; 1: 30—34.
3. Василевская Е.А., Варданян К.Л., Дзыбова Э.М. Современные методы лечения базально-клеточного рака кожи // Клиническая дерматология и венерология 3, 2015 стр 4-11.
4. Васильев Н.В. и др. Рак Меркеля. Особенности заболевания и факторы прогноза // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи №4 63-68. 2015.
5. Волгин и др. Базально-клеточный рак кожи: эпидемиология, этиология, патогенез, клиническая картина (часть 1) // Вестник дерматологии и венерологии. № 2, 2013 6-17.
6. Волгин В.Н., Соколова Т.В., Колбина М.С., Соколовская А.А. (часть 2) // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 2. С. 16-23.
7. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф. и др. Сравнительная характеристика различных видов лечения базально-клеточного рака кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней № 5, 2013 4-10.
8. Гамаюнов С.В., Шумская С.В. Базально-клеточный рак кожи – обзор современного состояния проблемы. // Практическая онкология. 2012;13(2):92-106.
9. Ганцев А.С. Плоскоклеточный рак кожи // Практическая онкология. 2012. № 2. С. 80-91.
10. Гладько В.В., Соколова Т.В., Волшин В.Н., Колбина М.С. Дерматоскопия в диагностике базально-клеточного рака кожи // Клиническая дерматология и венерология 2011; 3. 61-5.
11. Давыдов М.И., Аксель Е.М. (ред.). Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011;22:3 (прил. 1).
12. Дерматоонкология / Под ред. Г. А. Галил-Оглы, Молочкова В.А., Сергеева Ю.В. – М.: Медицина для всех., 2005 – 872 с.
13. Древаль Д.А., Новик В.И. Дерматоскопия в диагностике беспигментных базалиом кожи. // Клиническая дерматология и венерология. 2011; 3: 66—71.
14. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. / Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. Пер. с англ. 3-е изд. М. 2014.
15. Колтун Г.А., Назаренко А.А., Гапоненко Е.К. Дерматоскопия как современный метод раннего выявления базально-клеточного рака кожи. // XIV Международный конгресс "Доказательная медицина – основа современного здравоохранения" Хабаровск, 27-29 мая 2015 г.
16. Литвиненко В.М. Рак кожи – причины возникновения, классификация, способы лечения и профилактики // Наука, техника и образование 2014 1(1). 115-119.
17. Малишевская Н.П., Бакуров Е.А. Роль и задачи кожно-венерологических учреждений в организации раннего выявления злокачественных новообразований кожи. // Тез. науч. раб. X Всерос. съезда дерматовенерологов. М. 2008: 8—9.
18. Молочков А.В. Плоскоклеточный рак кожи // Вестник дерматологии – 1997 №6 С. 44-48.
19. Молочков А.В., Романко Ю.С., Белый Ю.А., Аكوпова К.В., Третьякова Е.И., Сухова Т.Е., Попучиев В.В. Лазероиндуцированная термотерапия при лечении базалиомы. // Клиническая дерматология и венерология. 2012;4:43-47

20. Новиков А.Г. Клинико-морфологическая характеристика, диагностика и лечение базально-клеточного рака кожи. // Клиническая дерматология и венерология. 2012;3:106-108.
21. Огрызко Е.В., Иванова М.А., Волгин В.Н., Ялхороева Р.М. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости новообразованиями кожи в РФ в 2000-2006 гг. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – №6. – С.4-8.
22. Орлова К. В. Изучение клинико-морфологических и молекулярно-биологических аспектов карциномы Меркеля // Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Москва, 2015 г.
23. Орлова К.В. и др. Карцинома Меркеля: современные возможности терапии// Эффективная фармакотерапия №39 88-93, 2016.
24. Петенко Н.Н. Современные возможности лекарственной терапии БКР // Эффективная фармакотерапия. 39/2016 84-87.
25. Правдина О.В. и др. Карцинома кожи из клеток Меркеля на фоне вульгарного псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней Т17 №4 4-7, 2014.
26. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.
27. Рябов М.В., Странадко Е.Ф., Волкова Н.Н. Фотодинамическая терапия местно-распространенного базально-клеточного рака кожи. // Лазерная медицина. 2004; 1: 18—24.
28. Снарская Е.С. Современная и перспективная терапия различных форм базально-клеточного и метатипического рака кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней №1(17)2014. 4-9
29. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. М. 2003.
30. Снарская Е.С., Челюканова М.В. Внутритканевая терапия базально-клеточного и метатипического рака кожи // Альманах клинической медицины 2006 №9 125-127.
31. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году./ Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – илл. - 236 с.
32. Шляхтунов Е.А., Гидранович А.В., Луд Н.Г., Луд Л.Н., Кожар В.Л., Прокшин А.В. Рак кожи: современное состояние проблемы //Вестник ВГМУ. 2014. № 3. С. 20-28.
33. Aron M., Zhou M. Merkel Cell Carcinoma of the Genitourinary Tract. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2011, v. 135, p. 1067-1071.
34. Bowen Disease / Mary V Kaldas, MD at all. 2016.
35. Chaqas F. S., Silva Bde. S. Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases // An. Bras.Dermatol. – 2012, Apr. – Vol.87(2). – P.228234.
36. Erythroplasia of Queyrat (Bowen Disease of the Glans Penis) Follow-up. / Author: Vikas Shrivastava, MD; at all. 2016.
37. Fitzpatrick TB: The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. // Arch Dermatol 1988, 124(6):869-871.
38. Lai S.Y., Weber R.S. High-risk non-melanoma skin cancer of the head andneck. // Curr Oncol Rep USA 2005; 7 (2): 154—158.
39. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A (eds.): Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon: IARCPress; 2006.
40. Leffell DJ, Carucci JA: Management of Skin Cancer. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th edition. edn. / Edited by Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Lippincott Williams & Wilkins.

41. Levanat S., Gorlin R.J., Fallet S. et al. A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol.12. – P.85-87.
42. McGuire JF, Ge NN, Dyson S. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior. // *Amer J Otolaryngol.* 2009;30(2):121-133.
43. Raszewski R.L., Guyuron B. Long-term survival following nodal metastasis from basal cell carcinoma // *Ann. Plast. Surg.* 1990. Vol. 24. P. 170.
44. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS et al. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. // *J Invest Dermatol.* 2009;129(2):323-328.
45. Robimson J.K., Dahiya M. Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death // *Arch. Dermatol.* 2003. Vol. 139. P. 643.
46. Roewert-Huber J., Lange-Asschenfeldt B., Stockfleth E. et al. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. // *Br J Dermatol* 2007; 2: 47—51.
47. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. // *Br J Dermatol.* 1999;141(3):415-423.
48. Wong H.H., Wang J. Merkel Cell Carcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010, v. 134, p. 1711-1716.
49. <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2018/01/29/>