

УДК: 617.77-006/6[02-073-08-036.8]001.33

© И.А. Сафроненкова, 2013.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ (ЗЭО) КОЖИ ВЕК С ПОРАЖЕНИЕМ ИНТЕРМАРГИНАЛЬНОГО КРАЯ

**И. А. Сафроненкова**

*ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В.П.Филатова НАМН Украины», группа ФМДП отделения офтальмоонкологии (руководитель профессор А.С.Буйко); 65061, Украина, г. Одесса, бульвар Французский, 49/51, E-mail: Safronenkova@ukr.net*

### TREATMENT OF THE PATIENTS WITH MALIGNANT EPITHELIAL TUMORS (MET) OF THE EYELID SKIN WITH DEFEAT OF INTERMARGINAL EDGE

**I. A. Safronenkova**

#### SUMMARY

A retrospective analysis of medical records of patients treated with MET of eyelid skin onkoophthalmology in the center of the GD «The Filatov Institute of ED and TT of NAMS of Ukraine» for the period from 1986 to 2008. The use of a CD with pre-RT allows you to expand the indications for the treatment of patients with MET eyelid skin with lesions intermarginal edge and avoid mutilation in 27,8% of cases. Furthermore, the methods used on a tumor therapeutic effects allow reuse treatment in case of relapse and allow to obtain sufficiently good functional and aesthetic effect that improves the quality of life of patients MET eyelid skin.

### ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗЛОЯКІСНИМИ ЕПІТЕЛІАЛЬНИМИ ПУХЛИНАМИ (ЗЕП) ШКІРИ ПОВІК З УРАЖЕННЯМ ІНТЕРМАРГІНАЛЬНОГО КРАЮ

**І. О. Сафроненкова**

#### РЕЗЮМЕ

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб хворих ЗЕП шкіри повік лікувалися в офтальмоонкологічному центрі ГУ «Інституті ГБ і ТТ ім. В.П.Філатова НАМН України» за період з 1986 по 2008 рр. Застосовування КД з попередньою ПТ дозволяє поширити показання для органозберігаючого лікування хворих із ЗЕП шкіри повік з ураженням інтермаргінального краю і уникнути каліцащих операцій у 27,8% випадках. Крім того, використовувані методи лікувального впливу на пухлину забезпечують можливість повторного застосування лікування у разі рецидиву і дозволяють отримати досить хороший функціональний і естетичний результат, що покращує якість життя хворих ЗЕП інтермаргінального краю повік.

**Ключевые слова:** злокачественные эпителиальные опухоли интермаргинального края век, лучевая терапия, криодеструкция.

Злокачественные эпителиальные опухоли (ЗЭО) кожи одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний. В структуре всех злокачественных опухолей органа зрения удельный вес ЗЭО кожи век составляет 75 % [3]. Эпителиальные опухоли области век очень разнообразны по своей биологической природе и происхождению. В большинстве случаев они возникают из покровного эпителия кожи и ее дериватов и реже – из железистой ткани многочисленных желез тарзальной пластинки и самой кожи век. По морфологическому строению различают плоскоклеточный (ПКР) и базальноклеточный рак (БКР), которые локализуются преимущественно на поверхности самой кожи или конъюнктиве. Возможно присутствие обеих морфологических форм в одной опухоли. Особенно непредсказуемо ведут себя опухоли, исходящие из протоков желез, которыми очень богаты ткани век. Возникая из железистой ткани, главным образом из цилиндрического эпителия Мейбомиевых желез, желез Краузе, Моля и Цейса,

они растут под кожей и конъюнктивой, оставляя поверхность их интактными.

Интермаргинальный край является границей между двумя пластинками век: поверхностной (передней) состоящей из кожи и подкожной мышцы, и глубокой (задней) состоящей из конъюнктивы и хряща. Поэтому, лечение опухолей, локализующихся в этой области, обладающих выраженным полиморфизмом и непредсказуемостью клинического течения, и требуют неординарного подхода к назначению адекватного лечения.

Цель исследования – изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных ЗЭО кожи век с поражением интермаргинального края методом криодеструкции с предварительной лучевой терапией.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезней больных ЗЭО кожи век с поражением интермаргинального края лечившихся в офтальмо-

онкологическом центре ГУ «Институте ГБ и ТТ им. В.П.Филатова НАМН Украины» за период с 1986 по 2008 гг. Лечение, состоящее в проведении лучевой терапии (ЛТ) и последующей криодеструкции (КД), проведено 126 больным в стадии  $T_{2a-3a}N_0M_0$ . Мужчин было 58 (46,1 %), в возрасте от 36 до 82 лет (медиана = 62,6), женщин – 68 (53,9 %), в возрасте от 31 до 84 лет (медиана = 63,2). Первичных больных было 86 (68,3 %), 40 (31,7 %) – поступили с рецидивами после лечения по месту жительства. У 88 (69,8 %) пациентов был базальноклеточный рак (БКР), у 20 (23,8 %) – плоскоклеточный (ПКР), у 7 (5,6 %) – метатипический (МТР) и у 1 (0,8 %) – рак Мейбомиевых желез.

Выбор лучевой терапии (ЛТ) определялся характером и размерами новообразования. При узловых формах (выстоянием более 5 мм и протяженностью более 20 мм), а также при инфильтративном росте проводилась  $\gamma$  – терапия аппаратом «Агат С» с источником излучения  $Co^{60}$ , РД 2-2,2 Гр, СОД (30,0±6,9) Гр, при узловых (выстоянием до 5 мм) и плоскостных – близкофокусная рентгенотерапия при помощи аппарата «РУМ-7», РД 2,5 Гр, СОД (41,0 ± 8,8) Гр или брахитерапия с источником излучения стронций-90+иттрий-90, РД 40 Гр, СОД (280 ± 56,8) Гр. Криодеструкция (КД) осуществлялась при помощи криоустановки на основе балонно-дрессельной микрокриогенной системы при температуре - (90-120) °С. Экспозиция криовоздействия зависела от объема опухоли, ее локализации, размеров рабочего наконечника криоинструмента, давления хладагента и определялась по специально разработанным номограммам [1]. Для оценки количественных показателей рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). В исследовании двух и более групп по качественному признаку применялся анализ таблиц сопряженности с расчетом  $\chi^2$  статистики Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистический анализ проведен с использованием лицензионного пакета «Statistica 9.0».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Непосредственные результаты: из 126 пациентов, после одного курса лечения (ЛТ + КД) полная резорбция опухоли произошла у 106 (84,2 %) больных: при  $T_{2a}N_0M_0$  стадии – у 22 (20,8 %),  $T_{2b}N_0M_0$  стадии – у 52 (49,1 %) и  $T_{3a}N_0M_0$  – у 32 (30,1 %). Частичная резорбция отмечена у 20 (15,8 %): при  $T_{2a}N_0M_0$  стадии – в 8 (40,0 %) случаях, при  $T_{2b-3a}N_{0-1}M_0$  – в 12 (60,0 %). У 7 (5,5 %) больных с частичной регрессией опухоли (у 4-х – в  $T_{2a}N_0M_0$  стадии и у 3-х – с  $T_{2b}N_0M_0$ ) удалось добиться полного ее излечения после проведения повторного сеанса КД в срок от 4 до 6 месяцев.

Таким образом, после проведения одного курса ЛТ +КД, полная резорбция новообразования произошла в 113 (89,7 %) случаях. Из них: при  $T_{2a}N_0M_0$

стадии – у 26 (23,0 %) пациентов, при  $T_{2b}N_0M_0$  – у 55 (48,7 %) и при  $T_{3a}N_0M_0$  – у 32 (28,3 %). Частичная регрессия опухоли наблюдалась в 13 случаях (10,3%): в стадии  $T_{2a}N_0M_0$  – у 4 пациентов, в стадии  $T_{2b}N_0M_0$  – у 3 и в стадии  $T_{3a}N_0M_0$  – у 6. Время наблюдения за больными составило от 29,5 до 40,4 (медиана = 35,2) месяцев.

Отдаленные результаты: 13 больным с частичной резорбцией опухоли, в зависимости от состояния остаточного узла и срока, прошедшего после первого курса лечения проводилось дополнительное воздействие на новообразование. КД (1- 2 сеанса) остаточного узла опухоли произведена 5 пациентам (4 – в стадии  $T_{2a}N_0M_0$  и 1– в стадии  $T_{2b}N_0M_0$ ), а повторный курс ЛТ + КД проведен 4 больным  $T_{2b-3a}N_0M_0$  стадии. Таким образом, проведение дополнительного курса лечения позволившего добиться резорбции опухоли еще в 9 случаях (срок наблюдения от 21,5 до 30,3 месяцев, медиана=28,8). 4 больным все же пришлось прибегнуть к проведению хирургического удаления остаточных опухолевых масс или экзентерации орбиты (соответственно в 3 и 1 случаях).

Гистологическое исследование ткани опухоли после экзентерации орбиты показало, что опухоль имела инфильтративный тип роста с выраженной инвазивной активностью. В процессе прогрессирования, рецидивирования и воздействия лечебных факторов (хирургическое удаление, лучевая терапия, криодеструкция) произошла анаплазия БКР. БКР трансформировался в более злокачественные формы рака – МТР и ПКР, для которых характерна выраженная атипизация комплексов опухолевых клеток и фибробластическая реакция, приводящая к склерозу стромы, а так же дефекты базальной мембраны (БМ), которые облегчают инвазивный рост опухоли. В тканях опухоли также обнаружены признаки рака Мейбомиевой железы. Вместе с тем, необходимо отметить тот факт, что изначально, обширное иссечение новообразования было показано 27 (21,4 %) больным, а экзентерация орбиты – в 8 (6,3 %). Использование ЛТ + КД позволило избежать калечащих и последующих сложных реконструктивных операций в 35 (27,8 %) случаях.

Рецидивы опухоли наблюдались в 7 (5,5 %) случаях. При новообразованиях  $T_{2b}N_0M_0$  стадии – у 5-и больных (3,9 %), в сроки от 14 до 42 (медиана=27) месяцев, а при опухолях  $T_{3a}N_0M_0$  – у 2-х (1,6 %), в сроки от 19 до 56,9 (медиана=21, 2) месяцев. Наши данные о частоте рецидивов сопоставимы с данными авторов других методик лечения ЗЭО кожи век [2 – 5]. Однако работ по лечению ЗЭО кожи век с поражением интермаргинального края мы не встретили. Значимо чаще ( $\chi^2 = 5,9$ ,  $p=0,04$ ) рецидивы отмечены при наличии после проведенного курса лечения остаточного узла опухоли. Отмечена тенденция преобладания рецидивов новообразования у больных,

обратившихся в институт с рецидивами опухоли (57,1 %), по сравнению с первично заболевшими. Аналогичная тенденция наблюдается у жителей сельской местности (71,4 %) по сравнению с городским населением, у женщин (57,2 %) и пациентов в возрасте до 60 лет (57,1 %).

Кроме того, применение комбинации лучевой терапии с криодеструкцией позволило снизить дозу лучевого воздействия на опухоль в среднем в 1,5 - 2 раза по сравнению с лучевой терапией в чистом виде. При такой методике не наблюдалось нарушение проходимости слезных путей, если последние не были поражены опухолью.

У пациентки после экзентерацию орбиты, через год отмечен рост опухоли в придаточные пазухи носа, 4-м больным произведена пластическая операция по устранению колобомы века, в 2-х случаях произведена энуклеация глазного яблока в связи с перфорацией роговицы после вялотекущего лучевого кератоувеита, связанного с применением близкофокусной рентгентерапией в первые годы работы. Период наблюдения за больными составил от 34, 5 до 420,3 (медиана=150,0) месяцев.

#### ВЫВОДЫ

Как показали наши исследования, применение лучевой терапии с последующей криодеструкцией является достаточно эффективным способом для лечения больных со ЗЭО кожи век с поражением интермаргинального края. Частота рецидивов составляет 5,5 % случаев. Это обусловлено тем, что предварительная лучевая терапия может изменить Т – статус заболевания за счет уменьшения, в той или иной степени, размеров и инвазии опухоли вплоть до полной элиминации ее элементов. Последующая КД, в подавляющем большинстве случаев, позволяет максимально сохранить оставшиеся здоровые ткани и каркас структур века, слезные пути и, при этом, нет никакого риска переноса клеток опухоли в здоровые области. Рецидивы после ЛТ + КД носят

характер ограниченного узла либо наблюдаются в пределах кожи, граничащей с местом локализации первичной опухоли, и могут излечиваться повторным криовоздействием или повторным курсом ЛТ + КД [2]. При этом суммарная доза облучения снижается в 1,5-2 раза по сравнению с лучевым воздействием в чистом виде.

Таким образом, применение КД с предварительной ЛТ позволяет расширить показания для органосохранного лечения больных со ЗЭО кожи век с поражением интермаргинального края и избежать калечащих операций в 27.8 % случаях. Кроме того, используемые методы лечебного воздействия на опухоль обеспечивают возможность повторного применения лечения в случае рецидива и позволяют получить достаточно хороший функциональный и эстетический результат, что улучшает качество жизни больных ЗЭО кожи век.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буйко А.С. Эпителиальные опухоли кожи век: криодеструкция или скальпель. Ч.2: отдаленные результаты (14 лет) криогенного лечения злокачественных эпителиальных опухолей стадии Т 1-3 кожи век / Буйко А.С. // Офтальмол. журн. – 2000. – №3. – С.11 –15.
2. Буйко А.С. Злокачественные эпителиальные опухоли кожи век: встречаемость, факторы риска, классификация, диагностика, методы лечения и их результативность / Буйко А.С.// Офтальмол. журн. – 2009. – №1-2. – С.49 – 59.
3. Важенин А.В. Избранные вопросы онкоофтальмологии / А.В. Важенин., И.Е. Панова.– М.: Издательство РАМН, 2006. – 156 с.
4. Лихванцева В.Г. Опухоли век: клиника, диагностика, лечение / В.Г. Лихванцева, О.А. Анурова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 448 с.
5. Buschmann W. A reappraisal of cryosurgery for eyelid basal cell carcinomas / Buschmann W. // Br. J. Ophthalmol. – 2002. – V.86. – P. 453 – 457.