

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

**А. Самуленко,
А. Мордовский,**

А. Поляков, кандидат медицинских наук
Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии» Минздрава России
E-mail: annasamulenko@gmail.com

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) – наиболее распространенная опухоль кожи. Основная цель лечения – полное удаление опухоли с минимально выраженными функциональными и косметическими потерями. Выбор лечения во многом зависит от степени риска развития рецидива, который связан с наличием или отсутствием агрессивных клинических и гистопатологических признаков. Нами проанализированы 233 случая лечения БКРК (127 – первичный, 106 – рецидивный). Частота рецидивов после хирургического лечения первичного БКРК в нашем отделении составила 0,8%.

Ключевые слова: онкология, базальноклеточный рак кожи (БКРК), риски развития рецидива, тактика лечения БКРК, рецидивный БКРК, ингибиторы Hedgehog.

Базальноклеточный рак кожи (БКРК; синонимы: базоцеллюлярный рак Кромпехера, базалиома, базальноклеточная эпителиома, карциноид кожи, *ulcusrodens*) – местнодеструктурирующая, медленно растущая опухоль с частотой метастазирования 0,0028–0,5500%. БКРК относится к эпителиальным немеланоцитарным опухолям кожи, на долю которых в структуре онкологической заболеваемости в России приходится 12,5%. Развивается БКРК из межфолликулярного эпидермиса или стволовых клеток воронки фолликула, занимает 2-е место (14,6%) по распространенности злокачественной заболеваемости среди женщин, 3-е (10%) – среди мужчин [1]. Ежегодный прирост заболеваемости – 2,87%. На долю БКРК приходится 75–97% злокачественных эпителиальных новообразований кожи, в 80% случаев отмечается поражение кожи головы и шеи.

В этиологии заболевания ведущую роль играет избыточное и (или) кумулятивное ультрафиолетовое (УФ) облучение коротковолновыми (290–320 нм) В-лучами, особенно в детском и подростковом возрасте. УФ-излучение проникает в поверхностные слои кожи, способно запускать онкогенез путем повреждения ДНК. Механизм повреждения ДНК происходит из-за индукции УФ-излучением циклобутановых димеров или 6–4 пиримидиновых пипимидоновых фотопродуктов при смежных пиримидинах, приводя к С→Т-переходам или к СС→ТТ-тандемным мутациям. Выработка меланина и механизмы репарации ДНК относятся к врожденным факторам защиты. Пациенты соответственно с I и II типами кожи по Фитцпатрику и нарушением функций иммунной системы (медикаментозная иммуносупрессия, синдром приобретенного иммунодефицита) относятся

к группе наибольшего риска. К факторам риска относятся также хроническая травматизация кожи, радиотерапия, действие канцерогенных веществ (бериллий, хром, мышьяк, полициклические ароматические углеводы и др.). Некоторые генетические синдромы служат предрасполагающими факторами к развитию БКРК: альбинизм, пигментная ксеродермия (мутация *Xpc*), синдром Горлина–Гольца (мутация *Ptch*), синдром Базекса и др.

Спорадический БКРК в ≤90% случаев патогенетически связан с патологической активацией клеточного сигнального пути Hedgehog (Hh). Сигнальный путь Hh играет важную роль в эмбриональном развитии, принимает участие в формировании органов и тканей, клеточной пролиферации и дифференцировке, поддержании популяции стволовых клеток. У детей и взрослых данный путь неактивен. РТСН (хромосома 9q) кодирует трансмембранный белок (*Ptch*), который вместе с продуктом гена *SMOH* (*Smoh*) создает рецепторный комплекс для сигнальной молекулы *Sonichedgehog* (*Shh*). В отсутствие *Shh* *Ptch* подавляет активность *Smoh*, тогда как *Shh*-связывание высвобождает *Smoh* от ингибирования *Ptch*, вызывая трансдукцию внутриклеточного сигнала, и активирует протеины семейства *Sufu* и *Gli*. Ключевым звеном пути Hh является патологическая активация белка *Smoh*, которая происходит из-за инактивации в гене *Ptch* (30–90%) или активации мутации в гене *Smoh* (до 25%), реже – в гене *Sufu* (до 5%). В 40% случаев при БКРК отмечается мутация TP53 (ген *p53*). Мутации *p53* присутствуют в БКРК с мутациями и без мутаций в *Ptch*, *Smoh* или *Sufu*. Интересно, что 72% изменений *p53* были, вероятнее всего, индуцированы УФ-лучами. Напротив, только 40% изменений *Ptch* и *Smoh* соответствовали мутациям УФ-повреждений [2, 3].

Экспрессия гена *miRNA* может быть вовлечена в патогенез БКРК, особенно в определение его агрессивности – инвазивный рост и метастазирование [4].

Основная цель лечения БКРК – полное удаление опухоли с минимально выраженными функциональными и косметическими потерями. Способы лечения БКРК достаточно разнообразны: Mohs-хирургия, хирургическое лечение, лучевая терапия, лазерная деструкция, фотодинамическая терапия (ФДТ), криохирургия, электрокоагуляция, местное и системное медикаментозное лечение. Каждый из этих методов имеет свою нишу в лечении БКРК, но ни один из них не дает 100% гарантии безрецидивного течения. При оценке эффективности любого метода лечения важно изучить частоту рецидивирования опухоли (табл. 1) [5, 6]. После Mohs-хирургии 5-летняя безрецидивная выживаемость при первичном БКРК отмечается у 97–99% больных при низком риске развития рецидива, у 93–96% – при высоком риске. После хирургического лечения этот показатель составляет соответственно 94–98 и 91%. При лучевой терапии (ЛТ) показатель 5-летнего безрецидивного течения составляет 93% при низком риске и 74–90% – при высоком. Криохирургия и ФДТ относятся к альтернативным методам лечения БКРК с низким риском развития рецидива: – 5-летнее безрецидивное течение – соответственно 92–60 и 78–91%.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА

Выбор лечения во многом зависит от риска развития рецидива, который связан с наличием или отсутствием агрессивных клинических и гистопатологических признаков. Правильная оценка риска возникновения рецидива предот-

вращает чрезмерно агрессивные вмешательства и недооценку образований, чреватых высоким риском рецидивов.

NCCN (Общенациональная онкологическая сеть США) в рекомендациях от 18.10.17 (версия 1.2018) считает критериями низкого риска БКРК в области головы и шеи: первичные опухоли; опухоли с четкими границами; образования <10 мм, относящиеся к М-зоне (область щек, лба, волосистая часть головы, шея); отсутствие предшествующей ЛТ и иммунодефицитного состояния в анамнезе; узловой или поверхностный подтип БКРК без периневральной инвазии.

Высоким считается риск рецидивов: рецидивных опухолей; опухолей Н-зоны (области маски лица – веки, брови, периорбитальная область, нос, губы подбородок, нижняя челюсть, пред- и заушная область, височная область, ухо); опухолей М-зоны размером ≥10 мм; опухолей с нечеткими границами, возникших после ЛТ или на фоне иммунодефицитного состояния, морфологически характеризующихся агрессивной формой роста, периневральной инвазией.

При низком риске рекомендованы следующие виды лечения: кюретаж и электрокоагуляция (на безволосых участках; при распространении до подкожной жировой клетчатки рекомендовано хирургическое лечение); хирургическое лечение с краями отступа 4 мм и ЛТ (при невозможности выполнения хирургического лечения).

Альтернативные методы: 5-фторурацил, имиквимод, ФДТ, криохирургия.

При высоком риске рекомендованы следующие методы: Mohs-хирургия, хирургическое лечение, ЛТ (при невозмож-

ности выполнения хирургического лечения). Альтернативные методы лечения у пациентов с высоким риском развития рецидива не рекомендованы.

Рекомендации Ассоциации онкологов России не противостоят данным NCCN (рис. 1).

В рекомендациях по лечению БКРК EDF (Европейский дерматологический форум, 07.17) также представлена концепция низкого и высокого рисков. В отличие от NCCN EDF описывает иммуносупрессию как неясный фактор прогноза. В остальном критерии совпадают. EDF описывает зоны повышенного риска – нос, вокруг глаз, носа, рта, ушной раковины (соответствует Н-зоне), зоны промежуточного риска – лоб, щека, подбородок, скальп и шея (соответствует М-зоне), а также зоны низкого риска – тело и конечности (соответствует L-зоне). Во французских руководствах выделяют 3 группы прогноза: благоприятный, промежуточный и неблагоприятный (табл. 2).

Стратегия лечения БКРК при низком риске по EDF: при поверхностной форме БКРК – хирургическое лечение (края резекции – 3–4 мм), имиквимод, ФДТ, криохирургия, кюретаж, применение лазера; при узловой форме БКРК выделяют 2 линии лечения: 1-я – хирургическое лечение (края резекции – 3–4 мм) или кюретаж; 2-я – криохирургия, ФДТ, имиквимод. При промежуточном риске БКРК в 1-й линии лечения рекомендуют хирургическое лечение, Mohs-хирургию, двухэтапную хирургию; 2-я линия – ЛТ; 3-я – криохирургия, ФДТ, имиквимод. В группе высокого риска БКРК рекомендованы: Mohs-хирургия, двухэтапная хирургия; альтернатива – хирургическое лечение с краями резекции 5–10 мм. При невозможности выполнения хирургического лечения – ЛТ и химиотерапия – ХТ (рис. 2).

Особый интерес представляет лечение рецидивного и местнораспространенного БКРК области головы и шеи. По данным литературы, у таких пациентов после хирургического лечения 5-летние показатели рецидива составляют от 11 до 17%, при Mohs-хирургии – 5,6%; в случае применения кюретажа с электрокоагуляцией и ЛТ – соответственно 40,0 и 9,8% [7].

Нами выполнен ретроспективный анализ лечения 233 пациентов, находившихся в отделении микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена с диагнозом БКРК области головы и шеи с 2010 по 2016 г. Пациенты были разделены на группы: в 1-ю группу вошли лица с первичными опухолями (n=127; 54,5%); во 2-ю – с 1 случаем рецидива опухоли (n=41; 17,6%);

Таблица 1

5-летняя безрецидивная выживаемость при БКРК в зависимости от метода лечения; %

Метод лечения	5-летнее безрецидивное течение (низкий/высокий риск развития рецидива)
Mohs-хирургия	97–99/93–96
Хирургическое лечение	94–98/91
ЛТ	93/74–90
Кюретаж и электрокоагуляция	92/81
Криохирургия	92–60
ФДТ	78–91

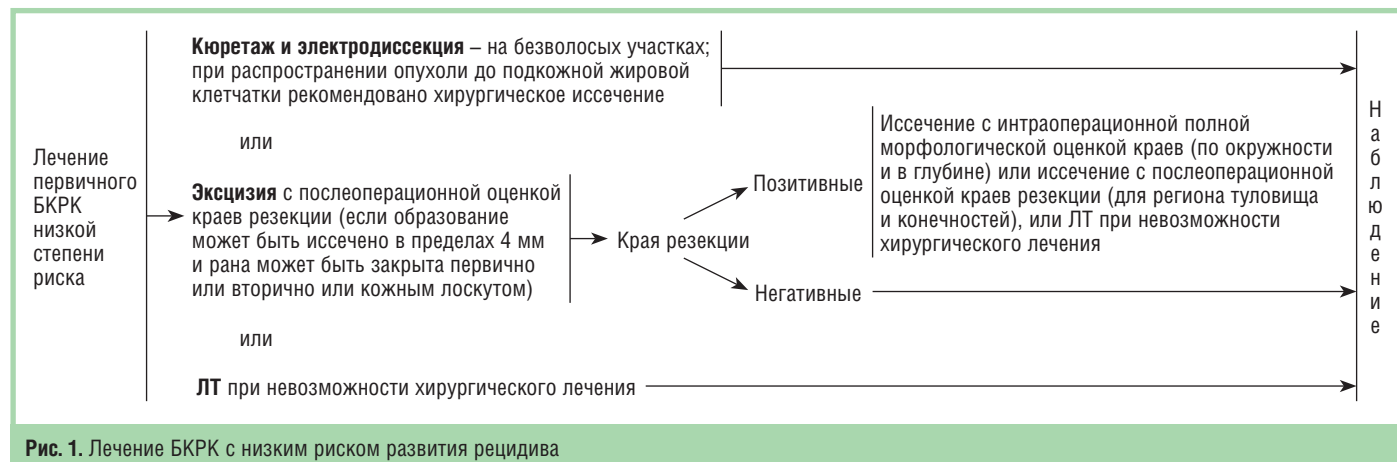


Рис. 1. Лечение БКРК с низким риском развития рецидива

в 3-ю – 2,3 случая рецидива опухоли (n=32; 13,7%); в 4-ю – с более чем 3 рецидивами (n=33; 14,2%). Метастазы (в лимфатические узлы и отдаленные) были выявлены у 5 (2,2%) пациентов. Анализ показал, что 30% пациентов, обратившихся с рецидивным БКРК, первично пролечены в неонкологических учреждениях, 70% – в городских/областных онкологических диспансерах.

Во 2-й и 3-й группах рецидивы развились после первичного лечения: у 36% – после хирургического вмешательства (в 70% случаев – в неонкологических учреждениях, в 3% – в онкологических), у 27% – после ЛТ, у 15% – после криохирургического лечения, у 14% – после ФДТ, у 6% – после лазерной гипертермии.

Случаи рецидивных опухолей в 4-й группе после первичного метода лечения распределились следующим образом: после ЛТ – 36%; после хирургического лечения в неонкологических учреждениях – 19%; после хирургического лечения в онкологических учреждениях – 7%; после криохирургии – 19%; после хирургического лечения с ЛТ – 10%; по 3% – после лазерной деструкции, электрокоагуляции, при склерозировании образования.

В 1-й группе 75% пациентам выполнено хирургическое лечение, 18% – хирургическое лечение в сочетании с ФДТ или радиочастотной катетерной абляцией (РЧА); 5% – ФДТ; 2% – ЛТ. После первичного лечения у 8 (6,3%) пациентов отмечен рецидив опухоли: у 1 (0,8%) – после хирургического лечения; у 2 (1,6%) – после хирургического лечения в сочетании с ФДТ или РЧА; у 5 хирургический компонент лечения не выполнялся. Во 2-й группе 62% пациентам выполнено хирургическое лечение, 33% – хирургическое лечение

в сочетании с ФДТ или РЧА, 5% – ФДТ. У 3 (7,3%) пациентов отмечен рецидив опухоли, у 2 (4,8%) – после хирургического лечения в сочетании с ФДТ или РЧА. В 3-й группе 50% пациентам выполнено хирургическое лечение, 25% – хирургическое лечение в сочетании с ФДТ или РЧА, 13% – хирургическое лечение в сочетании с ФДТ и РЧА, 12% – ФДТ. В 4-й группе 17% больным выполнено хирургическое лечение, 32% – хирургическое лечение в сочетании с РЧА и (или) ФДТ, лазерной абляцией, в 22 и 18% случаев произведены ФДТ и РЧА; в остальных случаях выполнено сочетанное лечение без использования хирургического компонента.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При невозможности выполнения хирургического лечения (наличие противопоказаний, метастатический процесс, отказ пациента в связи с выраженными косметическими и функциональными последствиями) показано медикаментозное лечение. Рандомизированные исследования, посвященные применению ХТ у таких пациентов, отсутствуют. Встречаются публикации об использовании цисплатина, уровень доказательности эффективности терапии – С (нерандомизированные клинические исследования при ограниченной численности пациентов). Ингибиторы сигнального пути Нн

Таблица 2

Группы прогноза БКРК

Неблагоприятный прогноз	Промежуточный прогноз	Благоприятный прогноз
Клинические формы: морфеоподобный тип или с плохо выраженными границами	Поверхностный рецидивный БКРК	Поверхностный первичный БКРК и фиброэпителиома Пинкуса
Агрессивная гистологическая форма или периневральная инвазия	Узловой: <1 см в Н-зоне >1 см в М-зоне >2 см в L-зоне	Узловой первичный: <1 см в М-зоне <2 см в L-зоне
Рецидивный БКРК (кроме поверхностных форм)		
Узловой: >1 см в Н-зоне		



Рис. 2. Стратегия лечения БКРК по EDF

являются единственными патогенетически обоснованными лекарственными препаратами с уровнем доказательности А при лечении неоперабельного и метастатического БКРК. Первым и единственным на данный момент препаратом из этой группы, зарегистрированным в РФ (26.09.13, ЛП-002252) является эривердж.

Таким образом, хирургическое лечение первичных опухолей (начальных и местнораспространенных форм БКРК) головы и шеи остается «золотым стандартом» и должно проводиться только в специализированных онкологических учреждениях с возможностью осуществления одномоментной реконструкции. ЛТ и ФДТ в самостоятельном режиме — альтернативный вариант у пожилых пациентов с местнораспространенными опухолями и выраженной сопутствующей патологией, которым невозможно провести одномоментные реконструктивно-пластические операции. У пациентов с ≥ 2 рецидивами и местнораспространенной формой заболевания предпочтительно проводить комбинированное лечение. Следует избегать применения криотерапии и лазерной деструкции при локализациях опухоли на коже головы и шеи из-за высокого риска развития рецидива.

Обзор исследований показал, что риск возникновения очагов БКРК в течение 3 лет составляет от 33 до 70% (в среднем — 44%), что примерно в 10 раз больше, чем в общей популяции. Необходимость в долгосрочном наблюдении подтверждается также следующими данными: $< 1/3$ всех рецидивов реализовываются в 1-й год после лечения, 50% — в течение 2 лет и 66% — в течение 3 лет. Принимая во внимание эти факты, важно информировать пациентов о способах защиты от УФ-излучения, обучать самоконтролю развития новых образований и рецидива пролеченных. Пациентам с диагнозом БКРК следует рекомендовать наблюдение каждые 6–12 мес в течение 3–5 лет (у пациентов с высоким риском — на протяжении всей жизни).

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой / М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016; 250 с.

2. Goppner D., Leverkus M. Basal cell carcinoma: from the molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease // J. Skin Cancer. — 2011; 2011: 650258.

3. Reifemberger J., Wolter M., Knobbe C. et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas // Br. J. Dermatol. — 2005; 152 (1): 43–51.

4. Heffelfinger C., Ouyang Z., Engberg A. et al. Correlation of Global MicroRNA Expression With Basal Cell Carcinoma Subtype // PabMedCentral J. List. G3 (Bethesda). — 2012; 2 (2): 279–86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22384406>

5. Dandurand M. et al. Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines // Eur. J. Dermatol. — 2006; 16 (4): 394–401.

6. Savoia P., Debolli T., Previgliano A. et al. Usefulness of Photodynamic Therapy as a Possible Therapeutic Alternative in the Treatment of Basal Cell Carcinoma // Intern. J. Mol. Sci. — 2015; 16 (10): 23300–17. DOI: doi:10.3390/ijms161023300.

7. Puig S., Berrocal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma // Clin. Transl. Oncol. — 2015; 17 (7): 497–503.

8. Sekulic A., Migden M., Lewis K. et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC // J. Am. Acad. Dermatol. — 2015; 72 (6): 1021–6.

9. Basset-Seguín N., Hauschild A., Grob J. et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial // Lancet Oncol. — 2015; 16 (6): 729–36.

10. Dréno B., Kunstfeld R., Hauschild A. et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial // Lancet Oncol. — 2017; 18: 404–12.

THE MODERN STRATEGY FOR THE TREATMENT OF BASAL CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK

A. Samulenko, A. Mordovsky, A. Polyakov, Candidate of Medical Sciences
P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common tumor of the skin. The main goal of treatment is complete tumor removal with less obvious functional and cosmetic losses. The choice of treatment largely depends on the risk of relapse, which is associated with the presence or absence of aggressive clinical and histopathological signs. The authors have analyzed 233 cases of BCC treatment, including 127 and 106 primary and recurrent BCC cases, respectively. The recurrence rate of primary BCC after surgical treatment in the patients of the authors' department was 0.8%.

Key words: oncology, basal cell skin cancer, relapse risks, basal cell carcinoma (BCC) treatment, recurrent BCC, Hedgehog pathway inhibitors.