

На правах рукописи

БАЙКАЛОВА ОЛЬГА ИГОРЕВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С
ПРИМЕНЕНИЕМ КРИОГЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

3.1.6 - онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Беляев Алексей Михайлович**

Официальные оппоненты:

Ханевич Михаил Дмитриевич—доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, лауреат премии правительства РФ в области науки и техники, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», главный хирург.

Пустынский Илья Николаевич—доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-онколог центра координации онкологической помощи отделения организации онкологической помощи.

Ведущее научное учреждение: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М.Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___»_____ 2021 года в _____ на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте www.niioncologii.ru и на официальном сайте ВАК.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Злокачественные опухоли кожи занимают лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости во всем мире.

Плоскоклеточный рак кожи (сквамозно-клеточная карцинома, плоскоклеточная эпителиома, эпидермоидный рак, спиноцеллюлярный рак) - злокачественная эпителиальная опухоль кожи с плоскоклеточной дифференцировкой [Кацамбас А.Д., 2014]. Клинические проявления заболевания связаны с инфильтрацией и деструкцией подлежащих тканей, частым лимфогенным (в 85% случаев) и гематогенным (в 15% случаев) метастазированием [Кацамбас А.Д., 2014; NCCN, 2020].

Опухоли эпителиального происхождения занимают первое место в структуре заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями кожи, на долю плоскоклеточного рака кожи приходится около 20% [Давыдов М.И., 2014; Muzic J.G., 2017; Que S.K.T., 2018; Nagarajan P., 2019].

По данным литературы заболеваемость плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) среди белого населения растет по всему миру [Lomas A.A., 2012; Мерабишвили В.М., 2018]. Это связано с изменением образа жизни людей, ростом воздействия ультрафиолетового излучения на кожу, а также с увеличением численности пожилого населения [Kosmadaki M.G., 2002]. По данным клиники Мейо, было выявлено 263% увеличение заболеваемости ПКРК между 1984 и 2000-2010 гг. [Muzic J.G., 2017]. В Канадском исследовании также отмечено увеличение годовой заболеваемости плоскоклеточным раком кожи более чем на 200% с 1960 по 2000 год [Demers A.A., 2005]. В Соединенных Штатах регистрируется 200000-400000 новых случаев плоскоклеточного рака кожи, а смертность превышает 3000 случаев [Karia P.S., 2013]. Заболеваемость ПКРК выше в южной и центральной части Соединенных Штатов, где смертность от ПКРК приблизительно равна таковой от почечного рака, орофарингеальной карциномы и меланомы.

Существующие методы лечения больных с ПКРК нередко сопровождаются локальными рецидивами. При этом 10-летняя выживаемость при пораженных региональных лимфатических узлах не превышает 20%, а при наличии отдаленных метастазов составляет менее 10 % [Hillen U., 2018].

Проблема остается актуальной, служит предметом исследований и многочисленных публикаций. Совершенствование методов диагностики и лечения позволяет возвращаться к оценке существующих подходов выбора лечебной тактики в сложных клинических ситуациях.

Степень разработанности темы исследования

Для плоскоклеточного рака кожи низкого риска существуют общепринятые методы лечения. В то же время результаты лечения местнораспространенных и рецидивных форм ПКРК показывают нерешенность проблемы: все существующие методы лечения не исключают возможность развития рецидивов заболевания. Особенную сложность представляют те категории пациентов, подверженные ПКРК, для которых объем хирургической помощи ограничен тяжелой сопутствующей патологией.

Криогенный метод часто упоминается в случаях базальноклеточного рака в области лица, но для лечения начальной стадии плоскоклеточного рака используется редко [Пустынский И.Н., 2014], и совсем не применяется при местнораспространенных формах. В литературе также не представлены данные об особенностях применения метода в зависимости от гистологического типа, локализации и распространенности опухоли, мало данных о возможности использования современных криогенных технологий в паллиативном лечении больных ПКРК. Современные критерии оценки качества жизни не учитывают особенностей криогенного воздействия и последствий его применения для коморбидных пациентов и больных, предъявляющих особые требования к косметическим результатам лечения.

При комплексном подходе к современному состоянию вопроса очевидны предпосылки для дальнейшего изучения возможностей улучшения результатов лечения больных ПКРК сочетанием современных методов криовоздействия с прецизионной визуализацией и мониторингом процедуры криодеструкции.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с плоскоклеточным раком кожи при помощи современных криогенных технологий и методов визуализации.

Задачи исследования

1. Сравнить результаты криогенного и хирургического методов лечения у больных плоскоклеточным раком кожи с первичной опухолью T1.
2. Определить возможности многоэтапной и пункционной криодеструкции при местнораспространенном раке кожи T3.
3. Оценить применимость локального криогенного воздействия в паллиативном лечении.
4. Разработать способ объективной оценки восстановления больных с косметическими дефектами.

Научная новизна

Радикальность криогенного вмешательства обеспечивается трехмерным определением границ опухоли, стереотаксическим планированием и непрерывным мониторингом процедуры с использованием комплекса современных диагностических методов.

Показана эффективность и безопасность многоэтапной криодеструкции и малоинвазивного пункционного криогенного лечения в случаях местнораспространенного плоскоклеточного рака кожи при лечении больных, имеющих высокий риск оперативного вмешательства.

Показана применимость локального криогенного воздействия для санации зоны опухолевого поражения в паллиативном лечении неоперабельных пациентов с ПКРК.

Разработан и применен на практике новый способ количественной оценки последствий криогенного лечения, который позволяет объективизировать эффективность реабилитации пациентов (патент №2722139).

Теоретическая и практическая значимость

Представлена возможность применения криогенного лечения больных плоскоклеточным раком кожи с первой стадией заболевания с минимальными косметическими потерями и результатами, равными хирургическим вмешательствам.

Показаны возможности ультразвукового и магнитно-резонансного исследований для оценки распространенности плоскоклеточного рака кожи и составлении трехмерного плана локального лечения.

Разработана технология многоэтапной и малоинвазивной криодеструкции при местнораспространенном поражении кожи для лечения и повышения качества жизни больных с тяжелой сопутствующей патологией.

Доказана эффективность и безопасность применения криогенного метода в паллиативном лечении больных с запущенными формами плоскоклеточного рака кожи.

Методология и методы исследования

С использованием методов статистического анализа в рамках дизайна исследования «случай-контроль» проведено сравнительное изучение клинических наблюдений у 32 копи-пар больных и 16 некурабельных пациентов хосписа. В исследовании использовали архивные данные, результаты клинического обследования пациентов с использованием специальных методов оценки распространенности опухоли и контроля эффективности криовоздействия, были изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения, применены методы статистической обработки результатов. Полученные

результаты исследования обобщены, подвергнуты анализу и сопоставлены с результатами, описанными в мировой литературе.

Положения, выносимые на защиту

Применение современных методов ультразвуковой и магниторезонансной диагностики позволяет с высокой точностью определить границы опухолевого поражения кожи, осуществить точное трехмерное планирование и проведение процедуры криодеструкции.

Современные криогенные технологии при лечении больных плоскоклеточным раком кожи первой стадии снижают косметические потери и могут обеспечить хорошие отдаленные результаты, равные таковым при использовании традиционных оперативных вмешательств.

Особенностями криодеструкции в сравнении с хирургическими операциями являются: относительно легкое послеоперационное течение с менее выраженным болевым синдромом, хорошие эстетические и функциональные результаты, возможность амбулаторного режима лечения.

При лечении пациентов с местнораспространенными поражениями кожи и тяжелыми сопутствующими заболеваниями возможно достижение длительной ремиссии за счет последовательного неоднократного выполнения криодеструкции с использованием малоинвазивных пункционных технологий.

Паллиативное лечение ослабленных больных с обширными поражениями кожи с применением многоэтапного локального криовоздействия позволяет уменьшить объем опухолевой ткани, улучшить общее состояние и продолжительность жизни пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Адекватные методы статистической обработки репрезентативных выборок материала доказывают достоверность данного диссертационного исследования.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, Россия 05.07.2018г – 08.07.2018г), на V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, Россия 20.06.2019г – 23.06.2019г), на XIII Санкт-Петербургских дерматологических чтениях (Санкт-Петербург, Россия 24.10.2019г – 26.10.2019г), на международном онкологическом форуме «Золото Белых ночей» (Санкт-Петербург, Россия 08.09.2020г).

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 работы в рецензируемых научных изданиях, зарегистрирован государственный патент на изобретение.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, отобран и проанализирован ретроспективный материал по результатам криогенного и хирургического лечения пациентов, страдающих плоскоклеточным раком кожи, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России. Автор лично участвовал в лечении, сборе клинических и инструментальных данных у пациентов, вошедших в проспективную часть исследования. Самостоятельно проведена статистическая обработка и анализ полученных данных с формированием выводов и практических рекомендаций, подготовлены и направлены в печать результаты исследования.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования использованы при создании методического пособия ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России по выполнению криодеструкции опухолей кожи в амбулаторных условиях.

Практические рекомендации применяются в повседневной работе хирургического отделения опухолей костей, мягких тканей и кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность второго хирургического отделения СПб ГБУЗ Больницы Св. Георгия для лечения больных плоскоклеточным раком кожи, поступающих по скорой медицинской помощи с явлениями распада и кровотечений из опухоли.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Возможности лечения плоскоклеточного рака кожи с применением криогенных технологий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует паспорту специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах и состоит из 3 глав, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 233 источника, из них 29 отечественных и 204 зарубежных изданий. Диссертация содержит 20 таблиц и иллюстрирована 35 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Всего было выявлено 682 клинических случая лечения больных ПКРК, которые находились на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России в период с 2013 по 2019 годы. Анализируемый материал включал в себя архивные стационарные истории болезни и амбулаторные карты, электронные данные ракового регистра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В количественный статистический анализ включены материалы 64 больных. Криогенное лечение применялось у 32 пациентов, которые составили основу для формирования ограниченной группы из 32 копи-пар больных плоскоклеточным раком кожи различных локализаций. Контрольная группа пациентов была сформирована при помощи алгоритма рандомизации в среде статистических расчетов R и соответствовала основной по первичному распространению опухоли, локализации, анамнезу, объему обследований, степени риска рецидива.

Пациенты находились под наблюдением в сроки от 2 месяцев до 5 лет.

Отдельную дополнительную группу составили 16 пациентов с плоскоклеточным раком кожи различных локализаций, восемь из которых получили в условиях хосписа обычную паллиативную помощь, у остальных восьми лечение было дополнено криогенной санацией зоны опухолевого поражения.

Критериями для включения пациентов в исследование служили следующие условия:

- морфологически подтвержденный ПКРК;
- отсутствие регионарных и отдаленных метастазов;
- наличие подробного анамнеза, сходство клинической картины, равный объем инструментальных исследований.

Проведение исследования было одобрено проблемной комиссией и локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол заседания №20 от 23.11.2017). Все пациенты, данные которых использованы в исследовании, подписали информированное согласие.

Для выполнения цели и задач исследования больные были разделены на две группы.

Первая группа (основная) состояла из 32 больных, у которых основным методом лечения была криодеструкция опухоли.

Вторая группа (контрольная) включала 32 человека; в нее входили пациенты, которым были выполнены различные виды хирургических вмешательств.

Отдельная группа (паллиативной помощи) из 16 больных не включена в группы количественного статистического сравнения. Восемь пациентам паллиативной группы с обширным распространением инфицированной опухоли, явлениями распада, кровотечения, болевого синдрома и интоксикации была оказана помощь с использованием криотехнологии в амбулаторных условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и в стационаре городской больницы Святого Великомученика Георгия с 2013 по 2020 год. Критериями эффективности для этих больных служили данные контрольного обследования, выраженность интоксикации, болевого синдрома, изменения общего состояния пациента. Результаты лечения в этой группе оценивали по непараметрическим критериям. Группа сравнения из восьми пациентов была выделена для этой части больных по данным архивных историй болезни с 2015 по 2019 г. хосписа №2 Санкт-Петербурга.

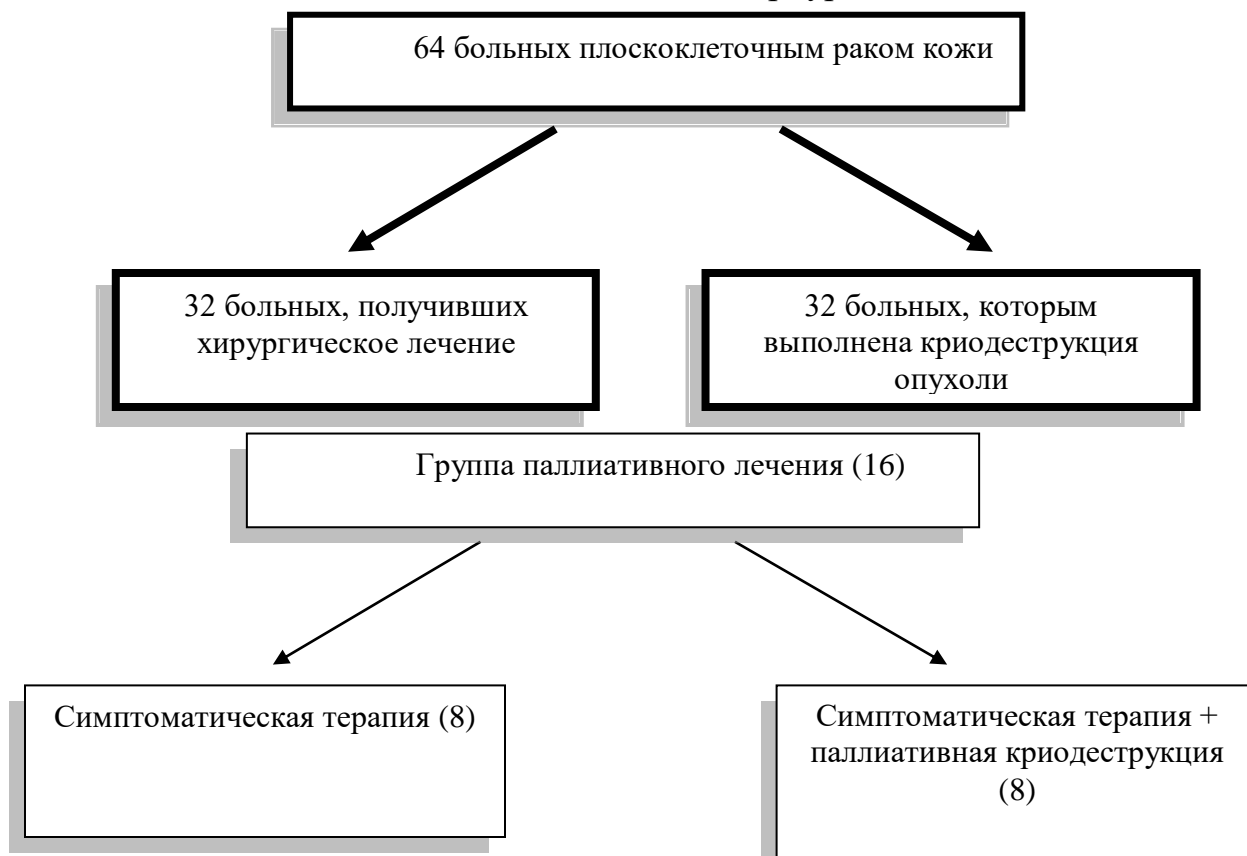


Рисунок 1 – Структура исследования

Клиническая характеристика больных

Среди больных плоскоклеточным раком кожи основной группы преобладали женщины – 17 больных (53,1%). Возраст пациентов в криогенной группе варьировал от 44 до 91 года, а его среднее значение оказалось выше ($76 \pm 11,9$), чем в контрольной группе, в которой оно составляло 70 ± 14 лет. В

группе пациентов хирургического лечения было 18 мужчин (56,2 %) и 14 женщин (43,8 %). Возраст пациентов находился в диапазоне от 31 до 92 лет.

В связи с тем, что основной контингент пациентов с плоскоклеточным раком кожи составляют лица пожилого и старческого возраста большинство из них имели сопутствующую патологию. Наиболее частые сочетания заболеваний в обеих группах были представлены гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим кардиосклерозом и варикозной болезнью вен нижних конечностей. Несмотря на то, что сочетания заболеваний по структуре в обеих группах были схожи, степень тяжести по каждой из нозологий в основной группе была выше, что, вероятно, и обуславливало во многих случаях выбранную лечебную тактику. Для оценки репрезентативности выполнено сравнение обеих групп с использованием индекса коморбидности Чарлсона. В связи с большим количеством сопутствующих заболеваний у больных индекс коморбидности Чарлсон составил $8,1 \pm 0,22$ в основной группе и $6,7 \pm 0,27$ в контрольной. Сумма баллов, превышающая 5, прогнозирует 10-летнюю выживаемость по сопутствующей патологии, с учетом онкологического процесса на уровне, близком 21%. Таким образом, группы сопоставимы по индексу коморбидности и прогнозу 10-летней выживаемости.

Первично-множественные злокачественные опухоли были диагностированы у 10 (31,3%) пациентов в группе криогенного лечения. В том числе первично-множественный рак кожи был диагностирован у 7 (21,9%) больных, у 3 (9,4%) пациентов имелись другие злокачественные новообразования. В контрольной группе первично-множественные злокачественные опухоли были диагностированы у 7 (21,9%) больных. Первично-множественный рак кожи установлен у 4 (12,5%) пациентов, другие злокачественные новообразования у 3 (9,4%).

Среди больных плоскоклеточным раком кожи в группе симптоматической терапии, дополненной паллиативной криодеструкцией, мужчин было 2 (12,5%), женщин – 6 (75%). Возраст пациентов в этой группе варьировал, от 66 до 88 лет, среднее значение составило $79 \pm 7,6$ лет. В контрольной группе только симптоматического лечения было 3 мужчин и 5 женщин. Возраст пациентов находился в диапазоне от 67 до 96 лет, среднее значение составило $86 \pm 8,8$ лет.

Общее состояние пациентов в подгруппе паллиативной криодеструкции у пяти пациентов (62,5%) перед лечением было оценено в 2 балла по шкале ECOG еще у троих (37,5%) в 3 балла.

Общее состояние пациентов симптоматического лечения оценивалось врачами хосписа на момент постановки на учет в паллиативной службе. У трех пациентов (37,5%) статус по шкале ECOG составил 2 балла, у четверых – 3 балла, у одного – 4 балла.

Стадирование опухолевого процесса при ПКРК определяли в соответствии с 8 версией Международной классификации злокачественных опухолей 2017 года.

По распространенности опухоли в результате выделения категории «Т» каждая группа включала равное число больных с первичной опухолью Т1 – 20 (62,5%) человек, с категорией Т2 – 4 (12,5 %) и с Т3 – 8 пациентов (25,0 %).

По локализации первичного очага также соблюдено равенство групп. В каждой из сравниваемых групп опухоли кожи головы имели место у 24 (75%) больных, в том числе в зоне высокого риска у 14 пациентов, в области среднего риска в 8 случаях; на коже туловища у 3 (9,4%) больных; на коже верхних конечностей у 1 (3,1%); на коже нижних конечностей у 2 (6,2%); на коже промежности у 2 (6,2%). Все опухоли относились к группе высокого риска рецидива.

Методы клинического обследования больных

Все пациенты, поступавшие на лечение, имели морфологическое подтверждение диагноза, выполненное на амбулаторном этапе.

Общее состояние пациентов, особенности жалоб, анамнеза и клинических проявлений оценивали лечащие врачи с оформлением стандартной медицинской документации. Клиническое обследование включало исследование всех органов и систем. Общие клинические, противозаразные и биохимические анализы крови, также как и рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости выполняли в рамках общепринятого обязательного обследования пациентов с применением традиционных технологий. Обязательному ультразвуковому обследованию подвергали зоны регионарных лимфатических узлов. В случае подозрения на поражение лимфоузлов, производили пункцию с дальнейшим цитологическим исследованием.

Локальный статус помимо описания местных изменений в зоне опухоли, определения размера поражения при помощи линейки и состояния регионарных лимфатических узлов, включал ультразвуковое сканирование, магниторезонансную томографию (в восьми случаях местнораспространенного процесса) зоны поражения. Ультразвуковое и магниторезонансное исследования применялись для планирования процедуры и решения вопроса о необходимости многоэтапного и\или локального пункционного криогенного лечения с целью обеспечения радикальности при местнораспространенных опухолях.

Методика криодеструкции

Выбор способа криодеструкции зависел от локализации, формы, размера опухоли, глубины и направления инвазии. Техника выполнения криодеструкции

соответствовала методическим рекомендациям, разработанным в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России.

В планируемую зону криогенного некроза включали всю опухоль с захватом окружающих тканей на основании дооперационных данных УЗИ и МРТ исследований.

Аппликационный способ был использован в 23 (при 20 опухолях T1 и 3 – T3) случаях с применением криодеструктора «КРАСА». Методика орошения опухоли спреем хладагента с применением криораспылителя типа РА-01 была использована в девяти случаях (4 опухоли - T2 и 5 – T3) и позволяла выполнить криодеструкцию при сложном рельефе экзофитной части опухоли, а также в трудных анатомических локализациях, если аппликационный способ не обеспечивал надежной адгезии аппликатора с изъязвленной кожей. Использование тканевых сорбентов жидкого азота усиливало локальное воздействие хладагента и способствовало промораживанию глубоких отделов опухоли до уровня поверхностных слоев подкожно-жировой клетчатки. Пункционный способ с применением малоинвазивных криозондов отечественной криотерапевтической системы «МКС» был применен в четырех случаях для криодеструкции опухолей T3, сложных по форме и значительных по объему и глубине распространения. Этот способ обладает большей мощностью в сравнении со струйной и аппликационной методиками.

Методики контроля криовоздействия

Мониторинг процесса криодеструкции включал помимо физикальных методов контроля регистрацию температурных параметров в зоне криодеструкции. Локальную температуру регистрировали многоканальным термоизмерительным комплексом «Термоскани», либо встроенной системой термоконтроля аппарата «МКС» с применением игольчатых термопар. Кроме того, навигацию криозондов, наведение в нужную точку биопсийных трепанов и зону оледенения контролировали ультразвуковым способом.

Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения

Для анализа результатов лечения больных с ПКРК были изучены такие показатели как раневые осложнения, утрата функциональности, болевой синдром, длительность заживления операционной раны, косметический результат и его влияние на образ жизни, психоэмоциональный статус и социальную адаптацию, общая и безрецидивная выживаемость.

Для более точного изучения косметического дефекта и его влияния на реабилитацию больного после лечения ПКРК нами разработан способ его оценки. В исследовании мы использовали многофакторную оценку: субъективные отношения пациента к оставшемуся после лечения рубцу, болевой синдром, эстетические и функциональные потери, вызванные заболеванием и наличием послеоперационного рубца, изменения образа жизни, социальной

адаптации и психоэмоционального статуса пациента. Для этого была модифицирована визуально-аналоговая шкала (Рис. 2) и сформирован специальный опросник (Таблица 1).

Опросник включает в себя возможность оценить не только болевой синдром, но и образ жизни, социальную адаптацию больного, его психоэмоциональный статус и косметический результат.

Таблица 1 - Опросник способа оценки эффективности реабилитации больных с косметическими дефектами после лечения злокачественных новообразований наружных локализаций

Показатель	«всегда», по цифровой шкале : 0-2 см	«часто», по цифро- вой шкале: - 2-4 см	«редко», по цифро- вой шкале :- 4-6 см	«очень редко», по цифровой шкале : 6-8 см	«никогда», по цифро- вой шкале: 8- 10 см
1.Нарушения со стороны косметического дефекта ограничивают Вас в повседневных действиях и поведении	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
2.Вы стараетесь лишний раз не появляться на людях	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
3.Вы составляете распорядок дня исходя из необходимости ухода за раной	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
4.Вы стесняетесь своего внешнего вида или чувствуете себя дефектным	1	2	3	4	5
5.Боль в области послеоперационного рубца	1	2	3	4	5
6.Косметический результат	1	2	3	4	5

Двусторонняя линейка, которая с одной стороны имеет визуально-аналоговую шкалу, а с другой - цифровую, позволяет объективно оценивать

ответы пациента в виде количественного промежутка по цифровой шкале и соответственной оценки в баллах, при этом большее числовое значение указывает на более высокий уровень удовлетворенности пациента своим состоянием.

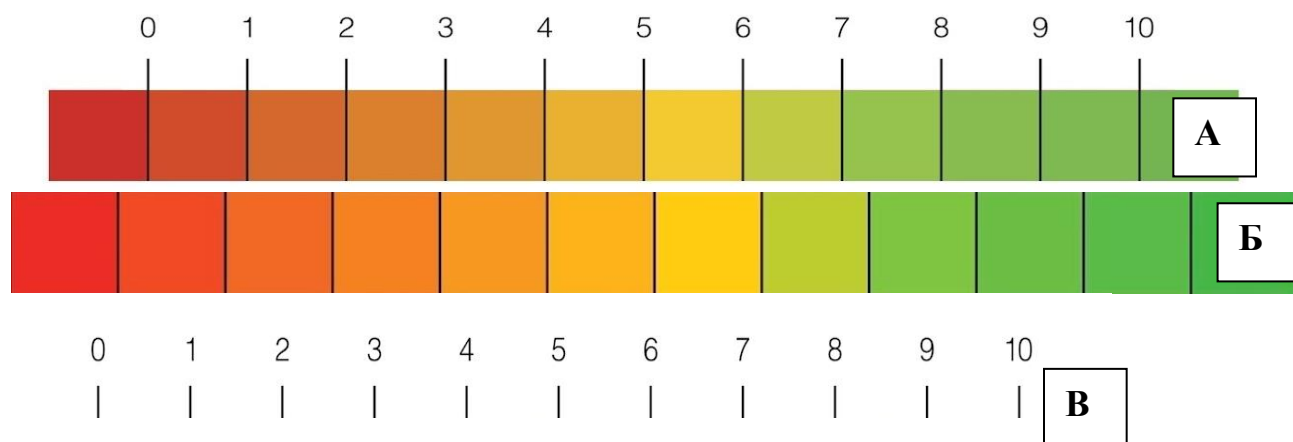


Рисунок 2 - Визуально-аналоговая шкала А) корреляция между цветовым и цифровым значением Б) сторона пациента В) сторона врача

Статистическая обработка данных

Для всех количественных данных выполнена проверка на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные, распределение которых не отличается от нормального, представлены через среднее значение (M), стандартную ошибку (m), 95% доверительный интервал. Количественные переменные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, значения нижних и верхних квартилей. При сравнении двух независимых выборок с нормальным видом распределения данных, применена параметрическая статистика – t-критерий Стьюдента. Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использован непараметрической критерий Манна–Уитни. Пороговым уровнем статистической значимости нулевой гипотезы считали общепринятую в медицине величину $p=0,05$.

Для качественных параметров определены абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачам работы группах и подгруппах. Сопоставление их частотных характеристик проведено с помощью непараметрических методов χ^2 и χ^2 с поправкой Йейтса (для малых групп), точного метода Фишера.

Анализ безрецидивной и общей выживаемости проведен на основе оценки функции выживания Каплана-Мейера. Статистическая значимость определена при помощи теста логарифмического ряда (LogRanktest).

Для визуализации исходных клинических данных и результатов их анализа использовали модуль построения диаграмм системы Microsoft Office и графические возможности системы Statistica for Windows, SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнительный анализ результатов криогенного и хирургического лечения плоскоклеточного рака кожи T1

Длительность операции и кровопотеря в результате исследования оказались статистически достоверно ниже в группе криогенного лечения по сравнению с контрольной группой у пациентов с первичной опухолью T1. Сравнительная характеристика хирургического и криогенного методов лечения у пациентов с опухолью T1 представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Интраоперационные показатели больных с опухолью T1

№ пп	Интраоперационные показатели	Основная группа N=20	Контрольная группа N=20	p (U)
1	Длительность операции	37,2 ± 1,5	61,7 ± 5,6	0,000
2	Кровопотеря, мл	3,25 ± 0,6	12,5 ± 25,1	0,000

Особенности криогенного лечения при местнораспространенном плоскоклеточном раке кожи T3

При обширном поражении у пятерых больных лечение проводили многоэтапно с применением криогенных технологий и повторением циклов криодеструкции каждые 3 недели. Техника криодеструкции местнораспространенных опухолей (T3) имела особенности. Многоэтапное лечение носило плановый характер с целью последовательного подавления опухолевого очага до его полной санации, а остаточная опухоль не являлась свидетельством местного рецидива. Подобная тактика оправдала себя при криохирургическом лечении обширных поражений с глубокой инвазией. Лечение в несколько этапов позволяло избежать одномоментной обширной и травматичной криодеструкции у пациентов старческого возраста. Перед каждым последующим этапом проводилось УЗИ и МРТ исследования для четкого планирования процедуры. Первая процедура охватывала весь объем опухолевого поражения с захватом здоровых тканей. Далее проводилась некрэктомия и селективная локальная криодеструкция очагов продолженного роста. С каждой последующей процедурой площадь опухолевого поражения сокращалась.

Также к особенностям криодеструкции местнораспространенных опухолей относилось использование пункционной методики с применением

малоинвазивных кризондов 1,5 мм отечественной криотерапевтической системы «МКС» для глубоких участков инвазии опухоли с целью достижения радикальности.

Схема лечения пациентов с местнораспространенным опухолевым процессом представлена на рис. 3.

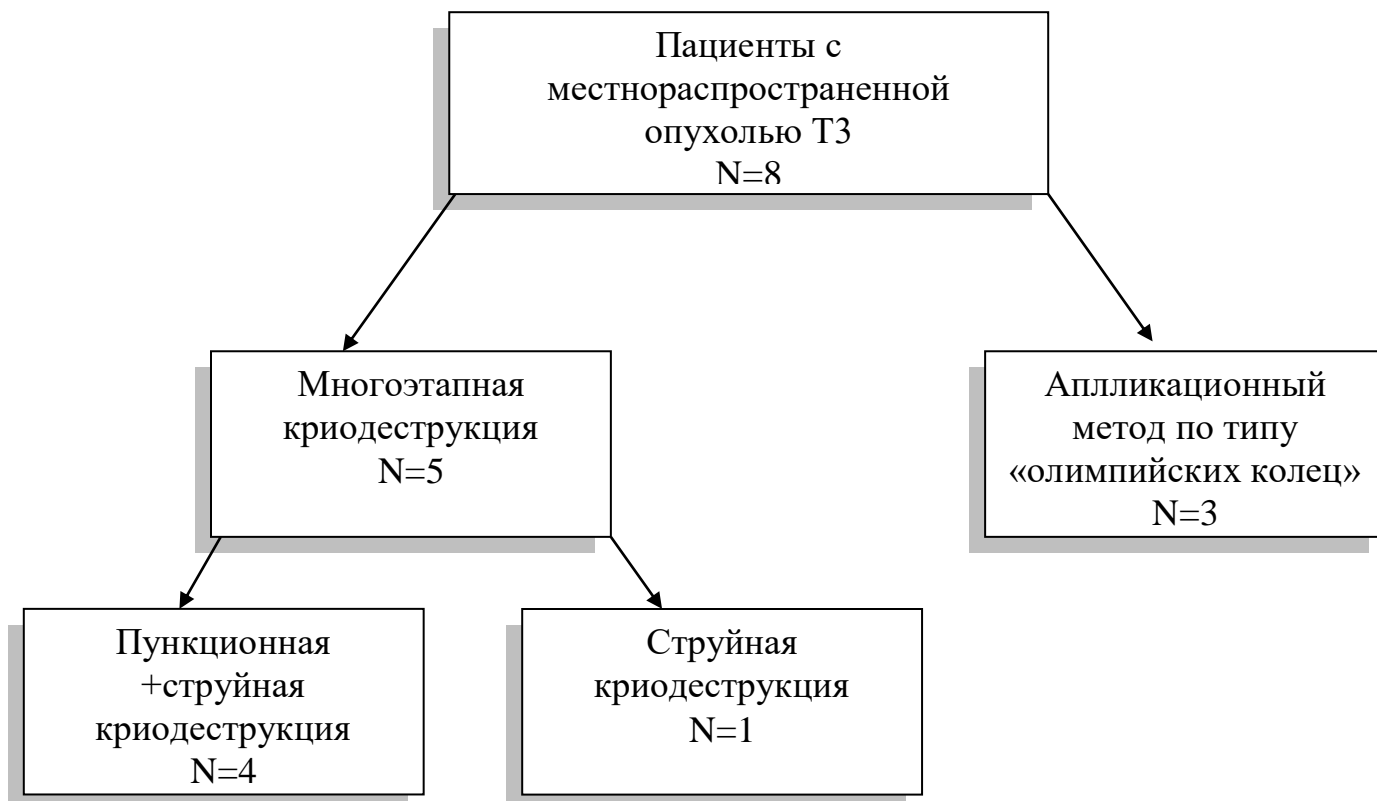


Рисунок 3 – Криогенное лечение пациентов с местнораспространенным ПКРК (T3)

Ближайшие и непосредственные результаты лечения

Критериями оценки результатов лечения служили: болевой синдром, осложнения, функциональные и эстетические результаты.

В основной группе болевой синдром был гораздо короче по времени (Рис. 4), либо вообще отсутствовал, что отличало этих пациентов от больных контрольной группы.

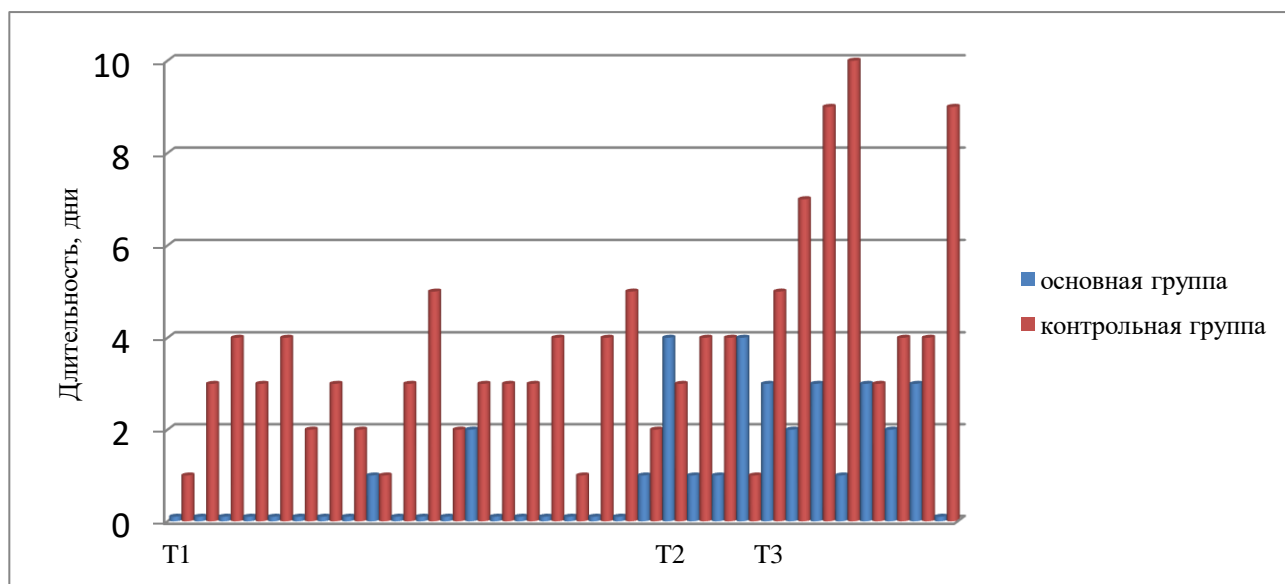


Рисунок 4 – Длительность болевого синдрома после лечения у больных ПКРК

Длительность болевого синдрома после проведенного лечения в зависимости от распространенности первичной опухоли представлена в таблице 3. Между основной и контрольной группами у пациентов с распространенностью первичной опухоли T1 и T3 получена статистически значимая разница в длительности болевого синдрома.

Таблица 3 – Длительность болевого синдрома в зависимости от распространенности первичной опухоли

Первичная опухоль «Т»	Длительность болевого синдрома основная группа (дни)	Длительность болевого синдрома контрольная группа (дни)	p (U)
T1	0,20±0,52	2,90±1,21	0,000
T2	2,50±1,73	3,00±1,41	0,885
T3	2,12±1,12	6,37±2,72	0,002

Осложнений после криогенного лечения выявлено не было. Два пациента предъявляли жалобы на длительную лимфорею – характерную особенность криогенного лечения, которая не является осложнением.

Функциональные и эстетические результаты с сохранением формы и функции органов упоминается многими авторами как общее достоинство криогенного метода лечения. Конкретно в нашем исследовании через 1-1,5 месяца после криодеструкции рака кожи производили осмотр пациентов. К

этому времени наступала эпителизация раны, и формировался рубец при поражениях размерами не превышающих 3 см.

Число пациентов с первичной опухолью T1 составляет 20 человек в обеих группах сравнения с локализациями опухоли в 19 случаях на коже головы. Выбор криогенного метода лечения в этом случае был связан с особой косметической важностью локализации.

После криогенного лечения во всех случаях T1 удалось достичь малозаметных, эстетически приемлемых рубцов.

Оценка эффективности восстановления больных с косметическими дефектами

Качество жизни больных после проведенного лечения является основным фактором, в случаях, когда разные методы приводят к сопоставимым онкологическим результатам.

Для более точного изучения косметического дефекта и его влияния на восстановление больного после лечения ПКРК мы использовали способ его оценки, предложенный нами.

У пациентов обеих групп отмечалась динамика к постепенному улучшению самочувствия и оценке косметического дефекта в течение 6 месяцев после операции. Результаты оценок по шкале «косметический результат», «боль в области послеоперационного рубца» увеличивались и, как следствие, выросли зависимые от этих показателей шкалы.

Косметический дефект меньше тревожил пациентов группы криогенного лечения по сравнению с прооперированными пациентами (Рис.5). Сравнивая оба метода лечения, у пациентов, которые перенесли криодеструкцию, уровень жизни опосредованный дефектом после лечения через 6 месяцев статистически достоверно выше, чем у больных перенесших хирургическое лечение ($27,06 \pm 1,62$ баллов против $24,26 \pm 3,61$ баллов соответственно, $p=0,01$ ($p < 0,05$)). После лечения наблюдается динамика по планомерному увеличению этого показателя в обеих группах, оставаясь по-прежнему выше в основной группе, что связано с появлением осложнений после хирургического лечения - некроза лоскутов.

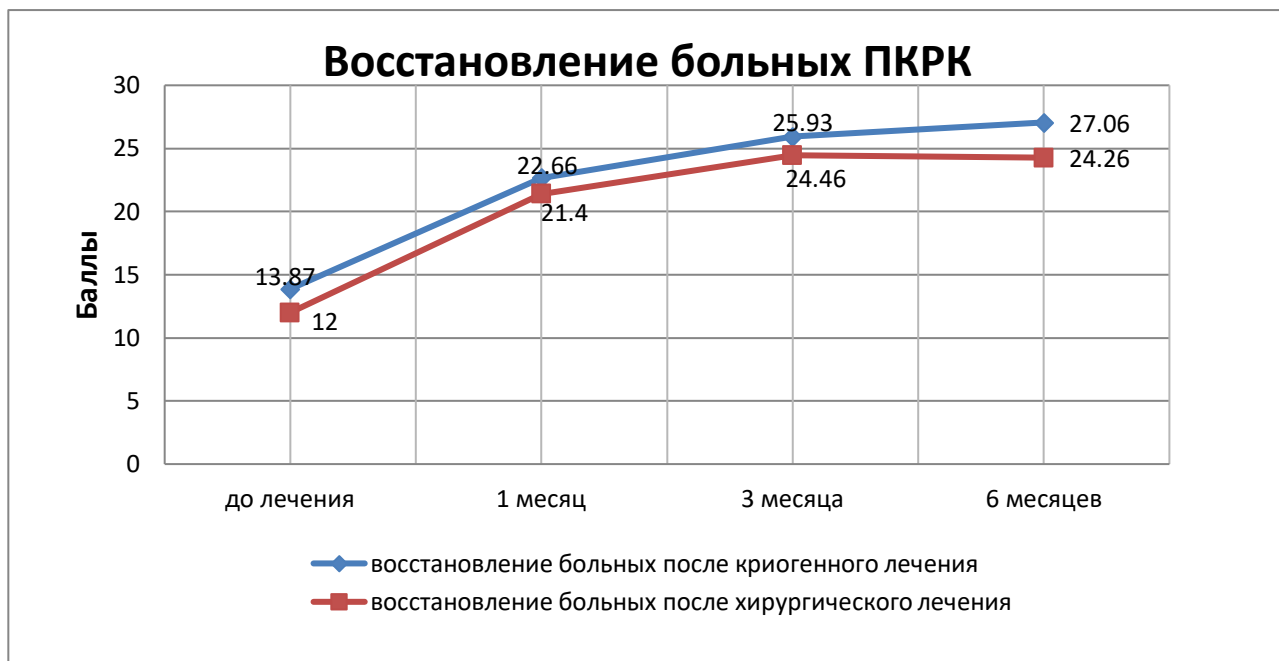


Рисунок 5– Сравнение уровня восстановления больных ПКРК в зависимости от вида лечения

Результаты лечения паллиативной группы больных

Процедура паллиативной криодеструкции выполнена 8 больным в случаях местнораспространенного плоскоклеточного рака кожи с явлениями распада, инфицирования и кровотечения. Криогенное лечение в амбулаторных условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России получили 5 больных, 3 - в городской больнице Святого Великомученика Георгия, куда больные были госпитализированы по «скорой помощи» в связи с кровотечением из опухоли.

Все пациенты удовлетворительно переносили процедуру криодеструкции. Осложнений после манипуляции не было. Длительность лимфореи составляла не более двух недель.

В течение первых двух-трех часов после манипуляции четверо больных жаловались на усиление боли из-за «чувства распирания» в зоне поражения, но уже к концу дня испытывали облегчение. На вторые сутки после лечения у всех восьми пациентов отмечено улучшение общего состояния (у пациентки с локализацией опухоли на нижней конечности после двух циклов криодеструкции за счет снижения болевого синдрома и активизации отмечено улучшение общего состояния с 3 баллов до 2 по шкале ECOG), что проявлялось исчезновением вынужденного положения, снижением мышечного напряжения, большей активностью и более доверительным контактом с врачом. К концу первой недели после первого этапа криодеструкции у всех пациентов отмечено клинически и статистически достоверное снижение болевого синдрома в

соответствии с ВАШ на 2-4 балла (до проведения паллиативной криодеструкции по ВАШ – $4,2 \pm 1,8$, после проведения – $1,5 \pm 1,3$, $p=0,011$ (критерий Уилкоксона)), позволившее снизить дозу принимаемых анальгетических препаратов, в четырех случаях до полного отказа от обезболивания.

Индивидуальный анализ отдаленных результатов показал, что одна пациентка (12,5%) 66 лет с поражением на коже шеи умерла от сердечно-сосудистых осложнений, не связанных с опухолью, через два месяца после первого этапа криодеструкции. У двух пациентов (25%) 72 лет (опухоль кожи промежности) и 83 лет (опухоль кожи волосистой части головы) через 4 и 6 месяцев соответственно зарегистрировано прогрессирование заболевания с поражением регионарных и отдаленных лимфатических узлов. Пациенты умерли в результате прогрессирования заболевания. Двое больных (25%) 78 лет с локализацией опухоли на коже промежности получили лечение 4 месяца назад с выраженным положительным эффектом (снижение болевого синдрома на 2 и 4 балла по шкале ВАШ, регресс опухоли по данным МРТ-исследования, улучшение общего состояния за счет уменьшения слабости и утомляемости), находятся под наблюдением.

У трех больных (37,5%) достигнут стойкий регресс заболевания с эпителизацией раны. Пациенты остаются под диспансерным наблюдением. Общее состояние этой категории больных с учетом неизлечимости заболевания можно считать удовлетворительным и его определяют выраженные сопутствующие заболевания. Рубцовые изменения и нередкие изъязвления в зоне опухоли не требуют активного вмешательства и не усугубляют качество жизни пациентов. Изменение статуса по ECOG у этих больных не произошло в связи с полиморбидностью.

Медиана общей выживаемости в группе паллиативной криодеструкции составила $27,0 \pm 2,1$ мес. (95% ДИ 21,8 – 31,2).

Группа сравнения была выделена для этой части больных по данным архивных историй болезней хосписа №2 Санкт-Петербурга. Результаты паллиативного лечения инкурабельных больных в условиях хосписа не подвергались сравнительной статистической обработке. Все пациенты этой группы с распадающимися обширными опухолями нуждались в ежедневном уходе и санитарных перевязках. Они имели выраженный болевой синдром, который купировался только наркотическими анальгетиками, а общее состояние последние месяцы определялось опухолевой интоксикацией. Длительность болезни по данным анамнеза составляла от 9 месяцев до 3 лет. Медиана общей выживаемости составила $23,0 \pm 3,5$ мес. (95% ДИ 16,1 – 29,9). Выполнение хирургических вмешательств во всех случаях представлялось технически неоправданным, имело крайне высокий риск, заведомо плохой

прогноз по риску развития рецидива. Возможность криогенного лечения не рассматривалась. При этом пациенты клинически мало отличались от тех, которым была оказана специализированная помощь в виде паллиативной криодеструкции. Во всех случаях врачами хосписа причиной смерти была указана раковая интоксикация. Сравнительная характеристика результатов паллиативной криодеструкции и симптоматического лечения в паллиативной группе представлена в таблице 4.

Таблица 4–Результаты лечения группы паллиативной помощи

№ п\п	Исходы лечения	Паллиативная криодеструкция	Симптоматическая терапия
1	Регресс заболевания	6	0
2	Медиана общей выживаемости	27 ± 2,1 мес.	23 ± 3,5 мес.
3	Причина смерти	1 - осложнения сопутствующих заболеваний 2 – прогрессирование ПКРК	8 – прогрессирование, раковая интоксикация
	Число больных	8	8

Общая и безрецидивная выживаемость больных плоскоклеточным раком кожи после лечения

Общая выживаемость была оценена в обеих группах больных. Время наблюдения за пациентами криогенной группы составило в среднем - 23,5 ± 17,9 месяцев, а в группе хирургических операций - 35,4 ± 22,5 месяцев.

При анализе общей выживаемости пациентов в группах в зависимости от проведенного лечения, медиана в обеих группах достигнута не была. 75% квартиль в группе криогенного лечения составил 24,0 ± 5,2 месяцев, в группе хирургического лечения 75% квартиль достигнут не был (Рис. 6). Статистически значимых различий между группами обнаружено не было (p=0,181).

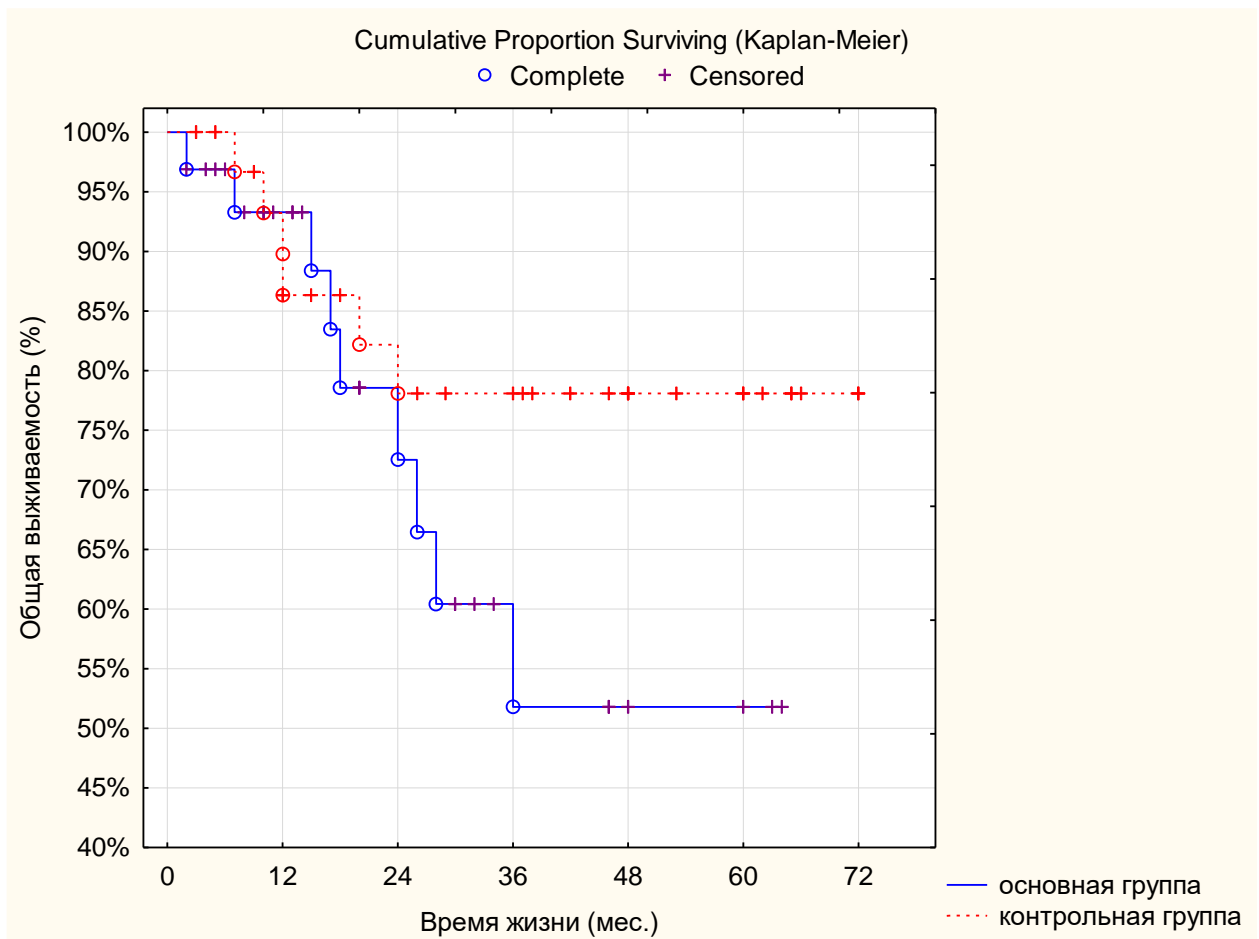


Рисунок 6 – Общая выживаемость больных плоскоклеточным раком кожи в зависимости от вида лечения

При анализе скорректированной выживаемости больных медиана и 75% квартиль в основной и контрольной группах достигнуты не были (Рис. 7). Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p=0,576$).

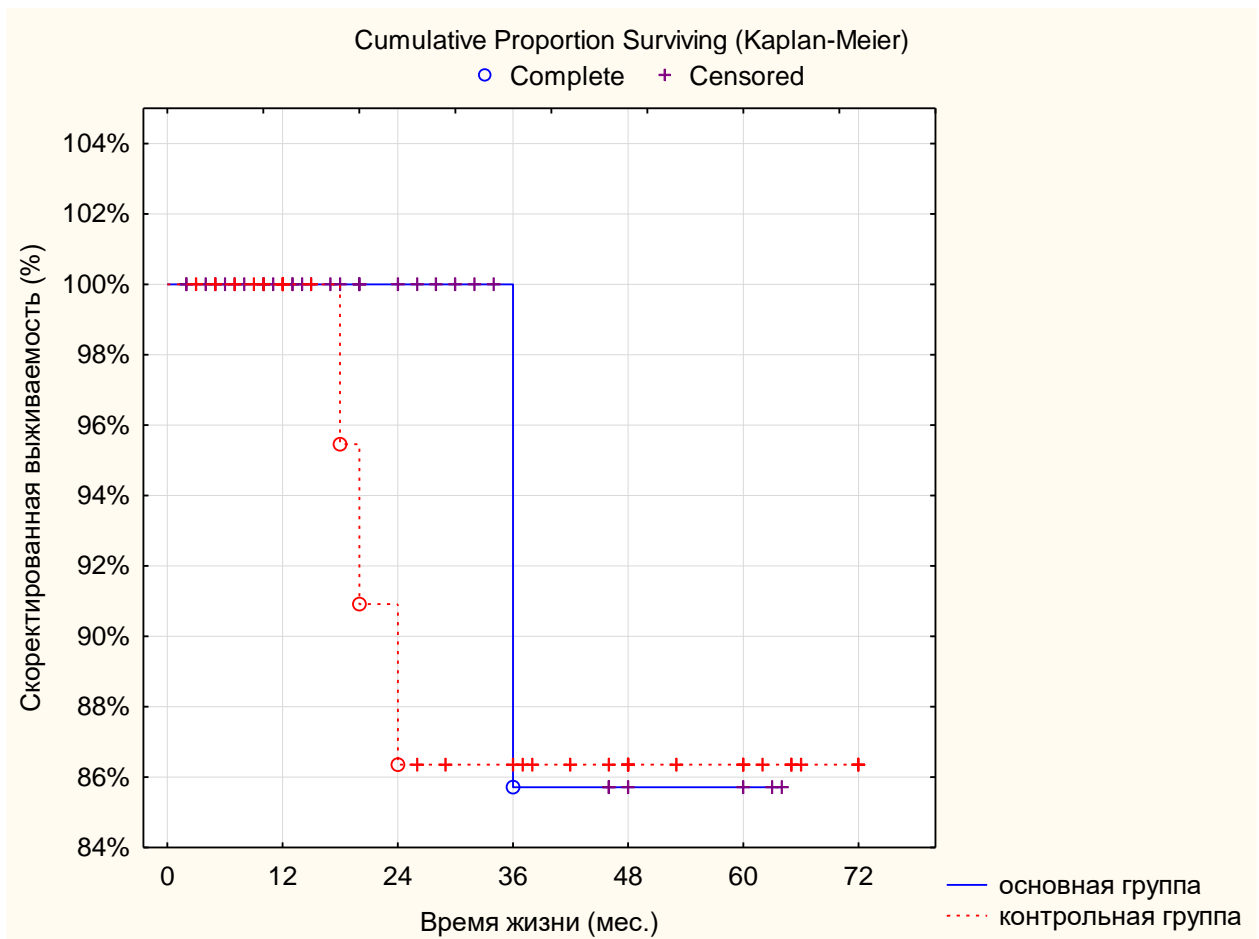


Рисунок 7– Скорректированная выживаемость больных плоскоклеточным раком кожи в зависимости от вида лечения

При анализе безрецидивной выживаемости больных также медиана в обеих группах наблюдения достигнута не была. 75% квартиль в группе криогенного лечения составил $23,0 \pm 6,3$ месяцев, а в группе хирургического лечения- $12 \pm 7,8$ месяцев (Рис. 8). Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p=0,522$).

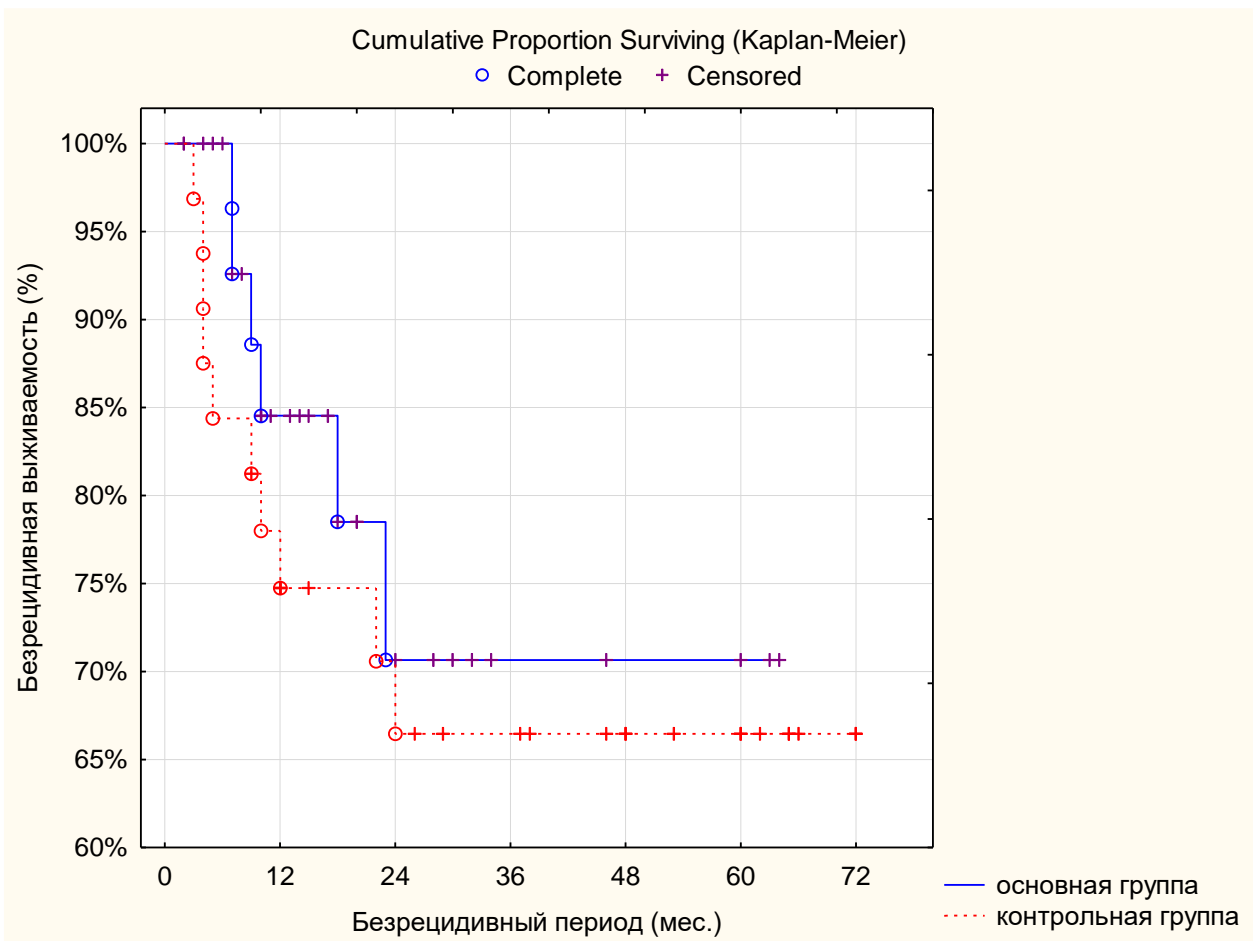


Рисунок 8– Безрецидивная выживаемость больных плоскоклеточным раком кожи в зависимости от вида лечения

Прогрессирование рака кожи после криодеструкции возникло у 6 больных (19%), в том числе при опухолях T1 - у 1 (3,1%), T2 - 1 (3,1%), T3 – 4 (12,5%).

В контрольной группе прогрессирование заболевания было отмечено у 10 пациентов (31%) после лечения опухолей, соответствующих T1 – 5 (15,6%); T2 – 1(3,1%); T3 – 4(12,5%).

При анализе структуры прогрессирования заболевания выявлено, что все случаи произошли в первые два года после лечения и у 10 пациентов это были местные рецидивы. В криогенной группе выявлено 5 местных рецидивов, в контрольной группе - 5 ($p>0,05$). При анализе случаев поражения регионарных лимфатических узлов - статистически значимой разницы получено не было, в криогенной группе выявлен 1 такой случай, в хирургической зарегистрировано – 5 ($p>0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Криогенное лечение больных с плоскоклеточным раком кожи T1 отличается от хирургических вмешательств сокращением длительности операции ($37,2 \pm 1,5$ мин против $61,7 \pm 5,6$ мин, $p < 0,05$), минимальной кровопотерей ($3,25 \pm 0,6$ мл против $12,5 \pm 25,1$ мл, $p < 0,05$), укорочением болевого синдрома ($0,20 \pm 0,52$ дней после операции против $2,90 \pm 1,21$ дней, $p < 0,05$) хорошими эстетическими и функциональными результатами при сопоставимой частоте рецидивов (3,1 % против 15,6%).

2. Многоэтапная и пункционный способы криодеструкции расширяют возможности лечения местнораспространенных опухолей, снижают выраженность болевого синдрома (до $2,12 \pm 1,12$ дней против $6,37 \pm 2,72$) при отдаленных результатах лечения сопоставимых с хирургическими вмешательствами (4 случая рецидива против 4).

3. В паллиативной терапии криодеструкция снижает болевой синдром (от $4,2 \pm 1,8$ по ВАШ до $1,5 \pm 1,3$, $p < 0,05$), в 37,5% случаев способствует регрессу, улучшает общее состояние (от 3 баллов по шкале ECOG до 2).

4. Разработанный способ оценки восстановления больных позволил объективизировать достоинства криогенного метода лечения по интенсивности болевого синдрома, эстетическим показателям и их влиянию на образ жизни, психоэмоциональный статус и социальную адаптацию пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На этапе дооперационного обследования необходимо стереопланирование вмешательства в соответствии с границами опухоли, установленными ультразвуковым и магнитно-резонансным исследованиями.

Для обеспечения радикальности лечения труднодоступных участков инвазии опухоли показано применение современных криогенных пункционных малоинвазивных методов в условиях постоянного ультразвукового и температурного мониторинга.

Многоэтапная криодеструкция может быть методом выбора при местнораспространенных опухолях у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, обеспечивая длительную ремиссию с удовлетворительными косметическими и функциональными результатами.

Циторедуктивная санирующая криодеструкция может применяться в паллиативной терапии у ослабленных больных с запущенными формами опухоли кожи для снижения интоксикации, обезболивания и улучшения общего состояния.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Криогенный метод лечения больных с местнораспространенными формами ПКРК с выраженной полиморбидностью в совокупности с новыми диагностическими возможностями и применением современного криогенного оборудования показал эффективность в лечении сложного контингента пациентов. Перспективой разработки данной темы может быть дальнейшее изучение многоэтапной и пункционной криодеструкции с радикальной и паллиативной целью у пациентов с распространенным опухолевым поражением и ограниченным арсеналом терапевтических возможностей по причине выраженной сопутствующей патологии с целью улучшения общего состояния, качества и продолжительности жизни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Байкалова, О.И. Опыт применения криогенных технологий в лечении местнораспространенных и рецидивных форм плоскоклеточного рака кожи / О.И. Байкалова, Г.Г. Прохоров // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018». Тезисы. – Санкт-Петербург, 2018. – С.193.

2. **Беляев, А.М.** Обзор современных методов лечения плоскоклеточного рака кожи/ А.М. Беляев, Г.Г. Прохоров, З.А. Раджабова, О.И. Байкалова// Вопросы онкологии. – 2019. –Т.65, №1 – С. 7-15.

3. **Беляев, А.М.** Миниинвазивная пункционная криоабляция опухолей мягких тканей в паллиативной медицине/ А.М. Беляев, Г.Г. Прохоров, И.А. Буровик, О.Н. Денискин, С.В. Петрик, О.И. Байкалова, Д.Ю. Левин// Паллиативная медицина и реабилитация. – 2019. – №1 – С. 14-18.

4. **Беляев, А.М.** Криогенные технологии в паллиативном лечении больных распространенным плоскоклеточным раком кожи/ А.М. Беляев, Г.Г. Прохоров, З.А. Раджабова, О.И. Байкалова, А.А. Воробьев // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2020. – №3 – С. 19-23.

5. Байкалова, О.И. Лечение плоскоклеточного рака кожи с применением криогенных технологий / О.И. Байкалова, А.М. Беляев, Г.Г. Прохоров, З.А. Раджабова// Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т.19, №6. – С. 99-105.

6. Патент № RU 2722139 Бюллетень №15 от 26.05.2020 «Способ оценки эффективности реабилитации больных с косметическими дефектами после лечения злокачественных новообразований наружных локализаций»