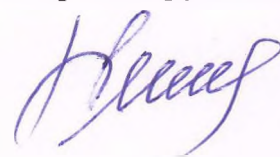


**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»**

УДК 616.5-006.6 + 615.849

На правах рукописи



**САЙФИДДИНЗОДА
МУНФИЗА БУРХОНИ**

**КОМБИНИРОВАННОЕ И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА КОЖИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ТАДЖИКИСТАНЕ**

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности
3.1.12. Онкология**

**Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор,
иностраннный член НАНТ
Зикирходжаев Дильшод Зукирович**

Душанбе –2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений, условных обозначений	5-8
Введение.....	10-14
Общая характеристика исследования	15-27
ГЛАВА 1. Современные представления о лучевой терапии и её роли в комбинированном и комплексном лечении рака кожи	28-86
1.1. Эпидемиология рака кожи.....	28
1.2. Статистика рака кожи в Республике Таджикистан	60
1.3. Возможности использования лучевой терапии в Таджикистане	69
1.4. Вклад ученых Таджикистана в решение проблемы диагностики и лечения рака кожи.....	79
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	87- 116
2.1. Клинический материал, использованный в научном исследовании	87
2.2. Методы исследования	110
ГЛАВА 3. Лечение ранних T₁₋₂N₀M₀ стадии рака кожи.....	117-144
3.1. Критерии определения ранних стадий рака кожи	117
3.2. Лечение ранних стадий (T ₁₋₂ N ₀ M ₀) рака кожи	119
3.3. Результаты лечения ранних стадий рака кожи	140
Резюме	141
ГЛАВА 4. Комбинированное и комплексное лечение поздних T₃₋₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии рака кожи	145-159
4.1. Критерии определения поздних стадий рака кожи	145
4.2. Роль лучевой терапии рака кожи T ₃₋₄ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁ стадии в комбинирован- ном и комплексном лечении	146
4.3. Обсуждение полученных результатов	157
Резюме	159
ГЛАВА 5. Лечение рака кожи у пациентов-долгожителей (старше 90	

лет)	160-173
5.1. Проблемы проведения лучевой терапии пациентам-долгожителям при раке кожи	160
5.2. Обсуждение клинического материала – пациентов старше 90 лет	162
5.3. Результаты собственных исследований	167
Резюме	172
ГЛАВА 6. Особенности лечения больных раком кожи в условиях пандемии COVID-19	174-187
6.1. Введение	174
6.2. Лечение больных раком кожи, инфицированных COVID-19	176
ГЛАВА 7. Нежелательные (побочные) эффекты и осложнения лучевой терапии рака кожи.....	188-201
7.1. Характер побочных эффектов и осложнений лучевой терапии рака кожи	188
7.2. Лечение и профилактика побочных эффектов и осложнений лучевой терапии рака кожи	192
7.2.1. Способ лечения постлучевых осложнений у больных раком кожи... ..	193
7.2.2. Использование салфеток «Колетекс-АДН» для лечения рака кожи и органов полости рта при постлучевых осложнениях	197
7.2.3. Способ применения салфеток «Колетекс» с 5-ФТУР для лечения опухолей кожи и слизистых оболочек полости рта	198
Резюме	200
ГЛАВА 8. Паллиативное лечение запущенных форм рака кожи..	202-216
Резюме	214
ГЛАВА 9. Выживаемость и качество жизни больных раком кожи после комбинированного и комплексного лечения с использованием лучевой терапии	217-237
9.1. Показатели выживаемости пациентов с раком кожи после лучевой терапии.....	217

9.2. Качество жизни больных раком кожи, получивших лучевую терапию.....	230
Резюме	235
ГЛАВА 10. Обзор результатов исследования.....	238-253
Выводы.....	254
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	256
Список литературы.....	258
Публикации по теме диссертации	307
Приложения.....	313

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТГТ	Адьювантная телегамматерапия
АПХТ	Адьювантная полихимиотерапия
АФП	α – фетопротеин
БКРК	Базальноклеточный рак кожи
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВДФ	Модель «время-доза-фракционирование»
ВПЧ	Вирус папилломы человека
ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино	Государственное образовательное учреждение Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Гиперфракционирование	Применение небольших, по сравнению с "классическими", разовых очаговых доз (1-1,2 Гр), подведённых несколько раз в день
Гр	Грэй, единица измерения поглощённой дозы ионизирующего излучения в Международной системе единиц (СИ).
ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ	Государственное учреждение Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан
ДЛТ	Дистанционная лучевая терапия
ЗНО	Злокачественное новообразование
КЛ	Комплексное лечение
КБЛ	Комбинированное лечение
Ки	Кюри (русское – Ки, международное – Ci), внесистемная единица активности нуклида в радиоактивном источнике
КПЛ	Комплексное лечение
КТ	Компьютерная томография
ЛКМ	Линейно-квадратичная модель
ЛТ	Лучевая терапия
ЛУ	Лимфатические узлы
МАГАТЭ	Международное агентство по атомной энергии
МКБ	Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКРЕ	Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям
МРТ	Магниторезонансная томография
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
НМК	Немеланомные опухоли кожи
НЗ	Незлокачественные заболевания
ОБЭ	Относительная биологическая эффективность
ОВ	Общая выживаемость
ОЛТ	Отделение лучевой терапии
ПЛ	Паллиативное лечение
ПКК	Плоскоклеточная карцинома
ПКРК	Плоскоклеточный рак кожи
ПКНР	Плоскоклеточный неороговевающий рак
ПКОР	Плоскоклеточный ороговевающий рак
ПХТ	Полихимиотерапия
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ КТ	Позитронно-эмиссионная томография – радионуклидный томографический метод диагностики, который используется для одномоментного и детального обследования всего организма.
РК	Рак кожи
РОД	Разовая очаговая доза
СЛТ	Стереотаксическая лучевая терапия
СМТ	Саркомы мягких тканей
СОД	Суммарная очаговая доза
Стадии рака кожи	ключевая задача при диагностике злокачественного новообразования.
Стадия I	Соответствует показателю T ₁ N ₀ M ₀ . Опухоль небольшая, не распространяется за пределы органа, метастазов нет
Стадия II	Может соответствовать показателям T ₁ -T ₃ , N ₀ -N ₁ , M ₀ . Опухоль увеличивается в размерах, может метастазировать в соседние лимфоузлы, но отдалённых метастазов нет.
Стадия III	Соответствовать показателям T ₃ -T ₄ , N ₁ -N ₃ , M ₀ . Опухоль значительно увеличена и проросла в окружающие ткани (например, мышцы) или поразила отдалённые лимфоузлы, но отдалённых метастазов нет.

Стадия IV	Опухоль любого размера, но есть распространение в отдалённые органы (например, лёгкие, кости).
ТГТ	Телегамматерапия
ТС	Техническое сотрудничество
УЗИ	Ультразвуковое исследование
УФ	Ультрафиолет
ФДТ	Фотодинамическая терапия
Фр.	Фракция
ASTRO	Американское общество радиотерапевтов
60 Co	Кобальт-60, радиокобальт — радиоактивный нуклид химического элемента кобальта с атомным номером 27 и массовым числом 60
COVID –19	COVID-19 – это инфекционное вирусное заболевание, преимущественно поражающее легочную ткань
ECOG шкала	Описывает уровень функционального состояния пациента в плане способности заботиться о себе, повседневной деятельности и физической активности (ходьба, работа и т.д.).
137Cs	Цезий-137 - радиоактивный нуклид химического элемента цезия с атомным номером 55 и массовым числом 137
AJCC (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)	Американская объединенная комиссия по злокачественным новообразованиям
ECOG	Восточная объединенная группа онкологов
ESMO	Европейское общество медицинской онкологии
ESTRO	Европейская Ассоциация Терапевтических Радиационных Онкологов
IAEA	Международное агентство по атомной энергии
ISRT	Локальная лучевая терапия поражённой области
NCDB	Национальная база данных по раку
CTV (<i>Clinical Target Volume</i>)	Клинический объём мишени
D98%	98% изодоза
D _{max/min}	Максимальная и минимальная доза в очаге
DVH (<i>dose Volume histogram</i>)	Гистограмма «доза-объём»
GTV (<i>Gross tumor volume</i>)	Макроскопический объём опухоли
GTV- N	Макроскопический объём метастазов в

	лимфатических узлах
GTV-T	Макроскопический объём первичной опухоли
GTV-M	Макроскопический объём отдаленных метастазов
HDR	Высокая мощность дозы
IFRT(<i>Involved field radiation therapy</i>)	Облучение поражённых областей
IGRT	Лучевая терапия под контролем изображения
IMRT	Лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка
INRT (<i>Involved node radiation therapy</i>)	Облучение поражённых лимфатических узлов
ITV (<i>Internal Target Volume</i>)	Внутренний объём мишени
LDR	Низкая мощность дозы
OAR (<i>Organ At Risk</i>)	Органы риска
PR (<i>Partial Response</i>)	Частичный ответ
PRV (<i>Planing Risk Volume</i>)	Планируемый объём органа риска
PTV (<i>Planinig Target Volume</i>)	Планируемый объём мишени
QUANTEC	Проект Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (количественный анализ воздействия облучения на нормальные ткани)
RTOG (<i>Radiation Therapy oncology group</i>)	Группа по изучению радиотерапии в онкологии
RVR (<i>Remaining volume at risk</i>)	Остальные зоны риска
SBRT (<i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i>)	Стереотаксическая лучевая терапия тела
SCCAg (squamous cell carcinoma antigen)	Антиген плоскоклеточного рака
TNM	Классификация опухолей
T	Опухолевый очаг первичный.
Tx	Объём новообразования не удается определить.
T0	Отсутствие данных о первичной опухоли
Tis	Карцинома in situ
T1- T4	Увеличение размеров и/или степени распространённости первичной опухоли
N (nodus)-	Распространение опухоли на лимфоузлы
N _x	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N ₀	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N ₁ -N ₃	Увеличение степени вовлечённости регионарных лимфатических узлов

M (<i>metastasis</i>)	Наличие метастазов рака в других частях тела
M ₀	Нет отдалённых метастазов
M ₁	Есть отдалённые метастазы
TV (<i>Treated volume</i>)	Лечебный объем
UICC (<i>Union for International Cancer Control</i>)	Международный союз по контролю злокачественных опухолей
MTS	Метастаз

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Новообразования кожи – самая распространённая опухолевая патология на земном шаре, ежегодный прирост заболеваемости раком кожи варьирует от 3,0 до 7,0% [77, с.24-25; 192, с.4; 190, с.18-19; 265, р. 309 – 322; 270. р.224-226]. Диагностика и лечение рака кожи включают своевременное выявление, разнообразие методов лечения и сложности с метастазами. Ранняя диагностика важна для успешного лечения, которое может включать хирургическое удаление, лучевую терапию и другие методы.

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в ранней диагностике и лечении рака кожи, разработаны целенаправленные и эффективные методы комбинированной и комплексной терапии, а также реабилитации больных [192,с.157-159; 161, с.51-72.; 322, р.188; 268, р. 4-5].

Установлено, что при ранних стадиях рака кожи можно достичь длительной клинической ремиссии или полного излечения у 92-97% больных, при поздних стадиях этот показатель достигает 78% случаев. Этих результатов можно добиться путем применения, как хирургических, так и консервативных методов лечения (традиционной хирургии, криохирургии, радиохимиотерапии, химиотерапии, лучевого лечения) [168, с.24-30; 11, с.153; 81, с.40-46; 277, S249-255].

Необходимо подчеркнуть, что неотъемлемой частью комплексного и комбинированного лечения рака кожи является лучевая терапия, источниками для которой служат радиоактивные изотопы.

В последние годы, в дополнение к гамма-терапевтическим аппаратам, в широкую практику внедрены линейные ускорители, генерирующие пучки быстрых электронов и фотонное излучение высокой энергии [67,с. 1750–1786; 213,с.14-17].

В рейтинге относительной радиочувствительности опухолей и тканей, рак кожи отнесен к категории опухолей с относительно высокой чувствительностью к лучевой терапии, поэтому лучевое лечение для многих

пациентов, страдающих ранним раком кожи, носит радикальный характер [59, с.48-55; 186, с.35].

По данным С.Л.Дарьяловой [59, с.48-55], после радикальной лучевой терапии рака кожи T₁-T₂ стадии пятилетняя выживаемость без рецидивов и метастазов достигнута у 97% больных. Поэтому лучевое лечение у больных раком кожи является одним из ведущих компонентов комбинированного лечения, оно может применяться, как в самостоятельном режиме, так и в плане комбинированного и комплексного лечения.

В последние годы онкологами Таджикистана проведены довольно значимые исследования по изучению особенностей рака кожи, оценены возможности диагностики, хирургического лечения, изучена роль комбинированного и комплексного лечения [56,42с.;179, 43с.;140, 21с.].

Несмотря на это, остаются нерешёнными проблемы оценки эффективности лучевой терапии, как основного компонента различных схем лечения, не изучены возможности радикальных программ лучевой терапии с выбором оптимальных доз воздействия. До конца нерешёнными остаются проблемы лучевой терапии при лечении ранних форм рака кожи в монорежиме. Разрозненные данные сравнительной оценки с другими методами лечения диктуют необходимость поиска возможностей для оптимизации существующих методологий [111,с.5-11; 353, с.e1784].

В доступной литературе явно недостаточно данных о роли лучевой терапии в комплексном и комбинированном лечении поздних стадий болезни на большом клиническом материале, обозначив более достоверные научно-обоснованные результаты.

Необходимо отметить, что существуют мало обоснованные ограничения к применению лучевой терапии у пациентов старческого возраста, хотя опыт лечения подобных больных показывает значительное улучшение показателей выживаемости и качества жизни. Появилась необходимость в усовершенствовании существующих методологий лучевого лечения рака кожи, развившегося на рубцах, т.к. они резистентны к

терапии и требуют применения оптимально возможных доз радиотерапии [219, 24с.; 172, с.19-63; 140, 21с.].

Пристального внимания заслуживают возможные нежелательные эффекты и осложнения лучевой терапии рака кожи. Нередко эти осложнения являются причинами прерывания курсов терапии, что оказывает отрицательное влияние на эффективность лечения, при этом профилактика и лечение осложнений являются приоритетными задачами клиницистов [194, с.1;53, с.173-176; 107, с.67-72; 164,с. 5-11].

В медицинской литературе последних лет особо дискутируется проблема радиотерапии у онкологических больных в условиях пандемии COVID-19 [36, с.5-22]. Авторы предлагают, что лучевую терапию следует проводить больным с быстро пролиферирующими опухолями, по возможности гипофракционированием дозы. Проведение лучевой терапии у больных базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи в период пандемии можно отсрочить. Нерешенными остаются проблемы продолжения лечения в случаях, когда пациенты заболевают COVID-19 в процессе проведения лучевой терапии. Вероятно, эти проблемы будут решаться по мере накопления достаточного клинического материала и опыта лечения этой группы больных.

Следует особо подчеркнуть, что рецидивы и метастазы рака кожи обладают резистентностью к лучевой терапии и требуют применения повторных курсов лучевого лечения, тщательной интерпретации особенностей морфологического исследования.

Утверждение о том, что рак кожи – легко излечимое онкологическое заболевание, понятие спорное. В доступной литературе явно недостаточно сведений об эффективности лучевой терапии как неотъемлемой части комбинированного и комплексного лечения рака кожи.

В связи с вышеизложенным, имеется насущная необходимость тщательного изучения роли лучевой терапии в лечении рака кожи в

зависимости от стадии, этиологии болезни, морфологического строения и локализации опухоли.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. В настоящее время диагностика и лечение рака кожи осуществляются согласно рекомендациям ВОЗ и международным протоколам, а также стандартам диагностики и лечения злокачественных новообразований в Республике Таджикистан. Данная проблема находится под пристальным вниманием не только зарубежных клиницистов, но и специалистов Республики Таджикистан, ввиду большого удельного веса больных раком кожи среди всех локализаций злокачественных новообразований в регионе. Несмотря на это, можно утверждать, что исследований, посвящённых лучевой терапии рака кожи на большом и достоверном клиническом материале, недостаточно. В исследованиях отечественных учёных не проводился целенаправленный анализ возможностей лучевой терапии в зависимости от стадии, морфологического строения опухолей и этиологических факторов развития болезни.

Остаются далеко не изученными роль и значение лучевой терапии у больных-долгожителей, у которых зачастую встречается рак кожи различных локализаций. Не определены показания и противопоказания к лучевой терапии с учетом возрастных, физиологических особенностей больных.

Особого внимания требует проблема проведения лучевой терапии онкологическим больным в период пандемии COVID-19 [36, с.5-22], при этом лучевое лечение рака кожи не исключение. Многие пациенты были инфицированы в процессе лучевой терапии. Возникает дилемма – прервать или продолжить лучевую терапию? Сегодня в литературе отсутствует информация, посвящённая этой проблеме.

Также явно недостаточно данных о выживаемости больных раком кожи после применения лучевой терапии в различных режимах – монотерапии, в составе комбинированного и комплексного лечения. Следует отметить, что разработка паллиативной помощи этим больным является требованием

времени. Она направлена на улучшение качества жизни больных раком кожи запущенных стадий, решение сложных социальных задач.

Вышеприведенные недостаточно изученные вопросы диктуют необходимость поиска путей решения проблемы лучевой терапии рака кожи в клинической онкологии.

Необходимо отметить, что в Республике Таджикистан подобное исследование проводится впервые.

Связь исследования с научными программами и научной тематикой.

Работа проводилась в рамках принятых Постановлением Правительства РТ 31 октября 2009 г. за № 587 «Национальной программы по профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний в Республике Таджикистан на 2010-2015 гг.», продлённой до 2020 г., и «Национальной Стратегии здоровья населения на 2010-2020 гг.», а также в соответствии с планами научных исследований ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ и кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ Таджикский государственный медицинский университет (ГОУ ТГМУ) им. Абуали ибни Сино.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Изучение роли и обозначение места лучевой терапии в лечении рака кожи в Республике Таджикистан, разработка эффективных методологических подходов к лучевой терапии рака кожи в зависимости от возраста пациентов, стадии болезни, морфологической структуры и локализации опухоли, роли комбинированного и комплексного лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность лучевой терапии при лечении ранних ($T_{1-2}N_0M_0$) стадий рака кожи в зависимости от возраста, морфологической структуры, локализации и стадии болезни.

2. Оценить возможности лучевого лечения больных раком кожи $T_{3-4}N_{0-1-2}M_{0-1}$ стадии болезни. Определить роль лучевой терапии в комбинированном и комплексном лечении больных.

3. Определить возможности применения лучевой терапии у пациентов-долгожителей старше 90 лет. Рекомендовать практическому здравоохранению алгоритм подготовки пациентов к лечению, щадящие режимы терапии с учётом возрастных особенностей.

4. Изучить и разработать методологические подходы к лучевой терапии больных раком кожи, инфицированных COVID-19 в условиях пандемии.

5. Изучить осложнения лучевой терапии рака кожи. Разработать адекватные схемы лечения и профилактики ранних и поздних осложнений терапии.

6. Оценить результаты паллиативной лучевой терапии у больных с запущенными формами рака кожи в Таджикистане.

7. Изучить выживаемость больных раком кожи после применения лучевой терапии в различных режимах лечения. Оценить качество жизни больных раком кожи.

Объект исследования. Для достижения цели и решения задач исследования проведен ретроспективный и проспективный анализ

результатов лечения 1049 больных раком кожи, получавших лучевую терапию в различных режимах – монотерапии, комбинированной и комплексной терапии.

Лечение проводилось в двух группах больных, разделённых в соответствии со стадиями рака кожи: *1 группа (n=527 – 50,24%)* – больные, которые получали лучевую терапию по радикальной программе – пациенты с T₁₋₂N₀M₀ стадиями рака кожи. Выделены и предложены способы применения лучевой терапии рака, развившегося на рубцово-измененной коже (Патент Республики Таджикистан № TJ 1288 «Способ лучевой терапии рака кожи, развившегося из рубцов после сандалового ожога». Патент удостоен золотой медали международного форума "Korea International Women's Invention Exposition, KIWIE 2023», Сеул, Корея, 20-23 июля 2023 г.).

Вторая группа (n=522 – 49,76%) больные, которые получили комбинированное или комплексное лечение по поводу T₃₋₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадий рака кожи.

Из общего числа больных 283 (26,97%) пациентам проведена паллиативная терапия.

Предмет исследования. Предложен анализ возможности проведения лучевой терапии 32 (3,05%) пациентам-долгожителям – старше 90 лет – предложены способы подготовки их к лучевой терапии, реабилитации во время и после проведения терапии. Определены пути профилактики осложнений с учетом возрастных особенностей больных (Патент Республики Таджикистан № TJ 1289 «Способ лучевого лечения рака кожи у долгожителей» Патент удостоен золотой медали международного форума "Korea International Women's Invention Exposition, KIWIE 2023», Сеул, Корея, 20-23 июля 2023 г.).

Предметом поискового исследования явилось: проведение лучевой терапии 24 (2,28%) пациентам, инфицированным COVID-19 в период пандемии, лучевой терапии, как в монорежиме, так и в плане комбинированного и комплексного лечения рака кожи в разных стадиях.

Общая и 5-летняя безрецидивная выживаемость прослежена у 75% больных из общего числа исследованных пациентов, оценено качество жизни больных, находящихся в состоянии длительной клинической ремиссии.

Научная новизна исследования. Впервые в Республике Таджикистан проведен научный анализ результатов лучевой терапии у больных раком кожи на обобщенном большом (1049 больных) клиническом материале. Определена роль и значимое место лучевой терапии при оказании высокотехнологичной помощи – телегамматерапии.

Установлено, что монотелегамматерапия при ранних стадиях рака кожи может применяться как альтернатива хирургического метода и обеспечивать радикальное лечение у большинства ($\geq 89,5\%$) пациентов.

Разработан новый способ лучевой терапии рака кожи из рубцов. (Патент № № TJ 1288, от 15.08. 2022).

Применение лучевой терапии в плане комбинированного и комплексного лечения больных T₃₋₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии, с учётом особенностей морфологического строения локализации опухоли дает обнадеживающие результаты.

На основании тщательного анализа результатов лучевой терапии рака кожи, развившегося на фоне рубцовых изменений, доказано, что подобные опухоли малочувствительны и, независимо от стадийности болезни, нуждаются в проведении комбинированного или комплексного лечения.

Установлено, что возраст больных не является абсолютным противопоказанием для проведения лучевой терапии. Разработан новый методологический способ лучевой терапии рака кожи у пациентов долгожителей. (Патент №TJ1289 от 18.08.2022г.).

Впервые разработана новая и щадящая методика лучевой терапии рака кожи больных, инфицированных COVID-19 в период пандемии (Патент №TJ1502 от 03.01.2024 «Способ лучевого лечения больных раком кожи, инфицированных COVID-19 в условиях пандемии» удостоен золотой медали

международного форума "Korea International Women's Invention Exposition, KIWIE 2025», Сеул, Корея, 22-24 мая 2025 г).

В результате проведенного исследования определены риски появления ранних и поздних осложнений лучевой терапии рака кожи. Оптимизированы методы профилактики и лечения осложнений терапии и её нежелательных постлучевых эффектов. Предложен новый способ профилактики и лечения осложнений лучевой терапии (Патент №TJ 1287 от 15.08.2022г.).

При адекватном выборе и проведении эффективной лучевой терапии общая 5-летняя выживаемость достигает 97% у больных с T₁₋₂N₀M₀ стадией и 78% у пациентов с поздними стадиями болезни - T₃₋₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Теоретической основой для данного исследования послужили работы отечественных специалистов (Яценко К.Д., Базарова Н.И., Сангинова Д.Р., Громова Г.Б., Хусейнова З.Х., Баротова З.З., и др.). Исследования, проведённые ими были основаны на диагностике, комбинированном и комплексном лечении рака кожи. В этих исследованиях не была проанализирована роль телегамматерапии в различных режимах применительно к раку кожи. Одновременно необходимо подчеркнуть недостаточность исследований о роли лучевой терапии рака кожи в регионе Средней Азии, где эта патология занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований [Рустамова Л.М., Курбонбекова П.К., Худоёрова Д., [и др.], 2021; Тилляшайхов М.Н., Ибрагимов Ш.Н., Джанклич С.М., 2023].

Результаты работы опубликованы в главах учебника «Онкология» (2021 г.), «Курс лекций по онкологии» (2022г.), в методических рекомендациях «Лучевая терапия. Аспекты лечения, профилактики осложнений и реабилитация» (2021 г.).

На основании анализа результатов лучевого лечения 1049 больных раком кожи предложены методологические подходы к выбору адекватной

лучевой терапии в зависимости от возраста пациентов, морфологической структуры и локализации опухоли.

Предложены показания и противопоказания к проведению моногамматерапии, комбинированного и комплексного лечения при ранних ($T_{1-2}N_0M_0$) и более поздних ($T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) стадиях рака кожи.

Выделены и предложены способы применения лучевой терапии рака, развившегося на рубцово измененной коже (Патент Республики Таджикистан № TJ 1288 «Способ лучевой терапии рака кожи, развившегося из рубцов после сандалового ожога». Патент удостоен золотой медали международного форума "Korea International Women's Invention Exposition, KIWIE 2023», Сеул, Корея, 20-23 июля 2023 г.).

На основании результатов лечения рака кожи у пациентов-долгожителей – старше 90 лет – предложены способы подготовки их к лучевой терапии, реабилитации во время и после проведения терапии. Определены пути профилактики осложнений с учетом возрастных особенностей больных (Патент Республики Таджикистан № TJ 1289 «Способ лучевого лечения рака кожи у долгожителей» Патент удостоен золотой медали международного форума "Korea International Women's Invention Exposition, KIWIE 2023», Сеул, Корея, 20-23 июля 2023 г.).

На основании выявленных ранних и поздних осложнений лучевой терапии рака кожи различных локализаций практическому здравоохранению предложены оптимальные способы их лечения и профилактики (Патент Республики Таджикистан № TJ 1287 «Способ лечения постлучевых осложнений рака кожи». Патент удостоен серебряной медали международного форума "Korea International Women's Invention Exposition, KIWIE 2023», Сеул, Корея, 20-23 июля 2023 г.).

Предложена методика профилактики и лечения постлучевых нежелательных эффектов у пациентов, страдающих раком кожи (Рацпредложение № 3424/R416 от 21 июля 2021 г., выдано Таджикским государственным медицинским университетом «Использование салфеток

«Колетекс АДН» для лечения рака кожи и органов полости рта при постлучевых осложнениях»).

Для лечения злокачественных опухолей кожи и слизистых оболочек полости рта рекомендован эффективный способ применения салфеток «Колетекс» (Рацпредложение № 3423/R415 от 21 июля 2021 г., выдано Таджикским государственным медицинским университетом «Использование салфеток «Колетекс 5-ФТУР» для лечения постлучевых осложнений рака кожи и слизистых оболочек полости рта»).

Положения, выносимые на защиту:

1. Комбинированное и комплексное лечение рака кожи относится к высокотехнологичным методам и является неотъемлемым компонентом противоопухолевого лечения. Применение монотелегамматерапии при ранних стадиях ($T_{1-2}N_0M_0$) является радикальным у большинства пациентов и является альтернативой хирургическому методу лечения. А при поздних стадиях ($T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) необходимо использовать один из ведущих и эффективных методов лечения в неадьювантном или адьювантном режимах.

2. Установлено, что возраст пациентов не является абсолютным противопоказанием к проведению лучевой терапии при раке кожи, вопреки существующим мнениям специалистов. Ее эффективное применение показано и у пациентов-долгожителей после адекватной предлучевой подготовки и профилактики возможных осложнений.

3. Доказано, что больные раком кожи, инфицированные COVID-19, но не имеющие его осложнений, могут получать лучевую терапию с соблюдением всех карантинных требований, одновременно продолжая противоковидную терапию.

4. Доказано, что нежелательные реакции организма и ранние осложнения лучевой терапии являются транзиторными и проходят в процессе или через 2-3 недели, после лечения. Адекватные профилактика и

лечение осложнений дают возможность достичь длительную клиническую ремиссию и улучшить показатели выживаемости больных.

5. Выявлено, что использование паллиативной лучевой терапии при запущенных формах рака кожи снижает интенсивность симптомов и их осложнений, улучшает качество жизни больных.

6. Доказано, что показатели выживаемости достигаются применением монотелегамматерапии рака кожи ранних стадии. Показатели выживаемости в более поздних стадиях малоутешительные, что в основном связано с распространенностью опухоли.

Степень достоверности результатов подтверждается методологическими подходами и полученными результатами объективных, клинико-морфологических, лабораторных, морфологических и статистических методов исследования.

Для проведения исследования использовались базы анализа медицинской документации Microsoft Office Excel, позволяющие аккумулировать данные и осуществлять многофакторные анализы.

Подробно описаны разработанные методики лучевой терапии с использованием эффективных режимов и схем комплексного и комбинированного лечения рака кожи различных стадий. Достоверность результатов исследования подтверждается патентами и удостоверениями на рационализаторские предложения.

Представленные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертации научно обоснованы, логически вытекают из результатов проведённой НИР и отражают поставленные цели и задачи. В диссертационной работе использованы основные электронные базы и ресурсы: Cyberleninka- КиберЛенинка, eLibrary, Dissercat, Cochrein, PubMed, Hinari и др. Проведены обзор материалов научных конференций, съездов и симпозиумов стран СНГ и дальнего зарубежья, анализ научных исследований, трудов и диссертаций, защищённых в Республике Таджикистан, странах ближнего и дальнего зарубежья.

Исследование проводилось на базе ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗ СЗН РТ.

Достоверность первичного материала подтверждается актом комиссионной проверки от 27 ноября 2023 года, выданным ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа посвящена научным проблемам онкологии и лучевой терапии злокачественных новообразований кожи и соответствует паспорту Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Президенте Республики Таджикистан по специальности 3.1.12–Онкология: подпункт 3.3. Эпидемиология, статистика злокачественных новообразований и организация противораковой борьбы. Разработка и совершенствование программ скрининга, методов первичной и вторичной профилактики развития новообразований, раннего и своевременного их выявления. Диспансерное наблюдение за контингентами онкологических больных; подпункт 3.6. Лечение опухолей в эксперименте и клинике: разработка и усовершенствование способов хирургического вмешательства, изучение эффективности применения новых лекарственных противоопухолевых препаратов, разработка схем и вариантов лекарственной противоопухолевой терапии, методов комбинированного лечения с использованием лучевой терапии, общей и локальной гипертермии, гипергликемии, гипоксирадитерапии, электроноакцепторных соединений, антиоксидантных комплексов, фотодинамической терапии, магнитотерапии, иммунотерапии и других модифицирующих факторов.

Диссертации, выполняемые по вопросам особенностей специального (хирургического, химиотерапевтического) лечения онкологических больных с различными локализациями опухолей, подвергшихся диагностическим или лечебным мероприятиям с использованием ионизирующих излучений, защищаются по специальности 3.1.12 - Онкология.

Содержание работы полностью отражает исследования, изучающие возможности лучевой терапии у 1049 больных раком кожи в ранних ($T_{1-2}N_0M_0$) и поздних ($T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) стадиях болезни, с учетом локализации, морфологического строения опухолей, а также ее роль в комбинированном и комплексном лечении рака кожи. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Автором предложены тема и план диссертации, осуществлен тщательный анализ доступной научной литературы. Сформированы цели и задачи исследования.

Автор принимала активное участие в разработке новых методологических подходов к лучевой терапии и внедрении их в практическое здравоохранение. Набор клинического материала, оценка полученных данных проводились автором исследования. На основании полученных результатов диссертантом сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих форумах, конференциях, съездах и симпозиумах:

- Республиканской научно-практической конференции ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ «Современная онкология», Душанбе, Республика Таджикистан, 16 октября 2020 г.;

- Республиканской научно-практической конференции ГОУ Таджикский государственный медицинский университет (II годичной), посвящённой 30-летию государственной независимости Республики Таджикистан и 5-летию деятельности Хатлонского государственного медицинского университета «Современная медицина и современное образование», Дангара, Республика Таджикистан, 24 декабря 2021 г.;

- XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Секция: Ядерная и радиационная медицина.-On-line.- 09.04.2021г.;
- XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Астана, Казахстан, 27-29 апреля 2022 г.;
- Международной научно-практической конференции «Новые технологии лучевой диагностики и лечения», Самарканд, Республика Узбекистан, 5-6 мая 2022 г.;
- XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ Таджикский государственный медицинский университет с международным участием, Душанбе, Республика Таджикистан, 29 апреля 2022 г.;
- II-ая годовичная Республиканская научно-практическая конференция ГОУ ХГМУ, Республика Таджикистан, Дангара, 24.12.2022г.;
- Республиканской конференции «Вклад женщин в развитие науки», Душанбе, Республика Таджикистан, 24 февраля 2023 г.;
- Симпозиум «Актуальные вопросы унификации медицинских терминов», Душанбе, Республика Таджикистан, 26 апреля 2023 г.;
- Симпозиум онкологов Республики Таджикистан с международным участием «Актуальные проблемы онкологии», Душанбе, Республика Таджикистан, 28 апреля 2023 г.;
- IV-ое Международное книжное издание стран СНГ «Лучший педагог-2023» Казахстан, Астана, 29.05.2023.;
- Международной научно-практической конференции «Пути улучшения диагностики и лечения злокачественных новообразований», Худжанд, Республика Таджикистан, 26 июня 2023 г.;
- Международном форуме "Korea International Women's Invention Exposition, KIWIE 2023», Сеул, Корея, 20-23 июля 2023 г.;
- II-ое Международное книжное издание стран СНГ «Лучший научный сотрудник-2023» Казахстан, Астана, 10.12.2023.;

- 71-ая Конференция юбилейная научно -практическая конференция ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием “Инновации в медицине: от науки к практике”, Республика Таджикистан, Душанбе,01.12.2023 г.;
- IV- годовичная Республиканская научно-практическая конференция ГОУ ХГМУ : Современные вызовы и стратегия развития медицинской науки и здравоохранения., Дангара.22.12.2023.-Секция:Онкология.;
- Республиканская конференция «Вклад женщин в развитие науки», Республика Таджикистан, Душанбе 21.02.2024 г.;
- XI Ежегодная Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины», Азербайджан, Баку, 27-28 марта 2024г.
- XIV Съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Республика Таджикистан, г.Душанбе, 25-27.04.2024г.;
- International University scientiifiic Forum. Practice Oriented science: UAE-Russa-India. December 18.2024.;
- 72-ая Годичная научно-практическая конференция с международным участием, посв. 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».01.11.2024: “Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике”.-Душанбе,2024.;
- V-годовичная республиканская научно-практическая конференция ГОУ “Хатлонский государственный медицинский университет”, посв.30-летию Конституции Республики Таджикистан: “Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования”. 29.11.2024.-Дангара,2024.;
- First Congress of Oncologists of of the Turkic-Speaking Countries. 13-14.06.2025. Vaku.- Vaku,2025;
- Международная научно-практическая конференция «Пациент-ориентированный подход в радиологии».19-20.09.2025.- Самарканд, 2025;

-73-я годовичная научно-практическая конференция ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Наука и образование для здоровья нации» с международным участием 31.10.2025.-Душанбе, 2025;

- VI-годовичная республиканская научно-практическая конференция ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет», посвящённой дню президента и государственному флагу Республики Таджикистан «Достижения и перспективы развития медицинской науки и образования в Таджикистане».21.11.2025.-Дангара, 2025;

Основные положения исследования: способы совершенствования лучевой терапии рака кожи, развывшегося из рубцов после сандалового ожога; совершенствование лучевого лечения рака кожи у пожилых; совершенствование способа лечения постлучевых осложнений рака кожи; применение аппликации масла черного тмина на пораженную область кожи и слизистую оболочку полости рта для стихания лучевой реакции после радиотерапии у пациентоа с раком кожи и слизистой полости рта, способ лучевого лечения больных раком кожи, инфицированных COVID-19 в условиях пандемии, внедрены в клиническую практику профильных отделений ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН РТ, Худжандского филиала ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН РТ в Согдийской области Республики Таджикистан.

Научные положения и практические рекомендации диссертации используются в процессе обучения клинических ординаторов, аспирантов, курсов усовершенствования врачей онкологов на кафедре онкологии и медицинской радиологии ГОУ Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, на кафедре онкологии ГОУ Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан.

Публикация по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, из которых 17 статьи в журналах,

рецензируемых ВАК Республики Таджикистан и России, 22 тезисов и автором получено 4 патента, которые удостоены международного признания в Сеуле (Корея) в 2023,2025 г. с вручением золотых и серебряной медалей.

Практическому здравоохранению предложены два рационализаторских предложения, опубликованные в изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста, состоит из введения, 10 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, который содержит 401 источника, из них 219 на русском и 182 на иностранном языках. Работа иллюстрирована 69 рисунками, содержит 43 таблицы.

ГЛАВА 1
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И
ЕЁ РОЛИ В КОМБИНИРОВАННОМ И КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ РАКА КОЖИ
Обзор литературы

Рак - опухоль подвижная, раздражающая, вредоносная, у которой есть корни, растущие в органах. Доброкачественные опухоли находятся отдельно от окружающих тканей или только припаяны к ним, не распространяются, а злокачественная опухоль смещается в орган, где она возникла и проникает в него.

Абуали ибн Сино

1.1. Эпидемиология рака кожи

В " Каноне врачебной науки" ибн Сино мы обнаружили достаточную информацию об опухолях, причинах появления и методов их лечения. По словам ибн Сино: "Рак — опухоль подвижная, раздражающая, вредоносная, у которой есть корни, растущие в органах. Не обязательно, чтобы при раке пропадала чувствительность, если только он длится долго; в этом случае он умерщвляет (больной) орган и чувствительность в нём пропадает" [171]. Далее учёный отмечает, что "доброкачественные опухоли находятся отдельно от окружающих тканей или только припаяны к ним, не распространяются, а злокачественная опухоль смещается в орган, где она возникла и проникает в него" [187].

Ибн Сино даёт подробное описание ранних, ещё бессимптомных стадиях развития рака, а также о первых клинических признаках данного заболевания: "В первое время после возникновения рак пребывает в скрытом состоянии. Когда появляется рак, его в большинстве случаев трудно распознать, но потом его признаки становятся явными. Сначала при первом появлении он похож на маленький твёрдый круглый горошек темного цвета

и немного горячий. Иногда рак сильно болит, а иногда он не беспокоит и болит лишь немного"[187].

По поводу запущенных стадий рака говорится, что "рак — это болезнь, при которой можно надеется на остановку ее течения, но не излечения"...[187]. Ибн Сино при лечении опухолей активно применял хирургическое вмешательство, иногда дополняя его прижиганием. "Иногда небольшой рак поддаётся иссечению, а если рак можно чем-нибудь уничтожить, то его уничтожают только сильным коренным иссечением; распространяющиеся на окружающие (ткани) опухоли вырезают и извлекают все питающие (рак) сосуды, чтобы не осталось ни одного, причем после (должно) вытечь много крови. Однако иссечение рака в большинстве случаев только ухудшает дело. Иногда после иссечения требуется еще и прижигание, которое нередко представляет большую опасность, особенно когда рак находится в главенствующих (сердце, мозг, печень) драгоценных органах..."[176, 187]. Здесь великий учёный описывает опасность, возникающую от позднего оперативного вмешательства при метастатическом поражении указанных органов. Предложенная ибн Сино хирургическая тактика в отношении лечения злокачественных опухолей и ныне является основным принципом лечения злокачественных опухолей.

«Рост заболеваемости раком кожи за последние десятилетия» [21, 25, 93, 190, 191, 192, 242, 269] отмечен многими исследователями. «Количество случаев злокачественных новообразований кожи не снижается, несмотря на появление новых концепций в их этиологии, диагностике и профилактике» [59,100, 104, 124, 199, 243, 270, 305, 312, 392]. Уровень заболеваемости является одним из ведущих показателей здоровья населения. В последние десятилетия отмечен рост уровня заболеваемости раком кожи во всем мире, ожидается, что эта тенденция сохранится и в будущем. Данный вид рака относится к наиболее социально значимым злокачественным новообразованиям. Рак кожи вызывает увеличение затрат на лечение, социальную поддержку и обеспечение, а также рост бремени, связанного с

временной нетрудоспособностью. Для оценки степени заболевания на регулярной основе собирают эпидемиологические данные по заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи. «По данным эпидемиологических исследований, показатели заболеваемости значительно различаются в разных регионах мира, зависят от географического расположения региона, факторов внешней среды, социально-биологических характеристик популяции» [217,265].

Рак кожи является наиболее распространённой группой онкологических заболеваний, диагностируемых во всем мире, с более чем 1,5 миллиона новых случаев, по оценкам, в 2022 году. «По оценкам, в 2022 году во всем мире было диагностировано около 330 000 новых случаев меланомы, и почти 60 000 человек умерли от этой болезни» [192,243,244]. Существуют большие «географические различия в показателях заболеваемости меланомой в разных странах и регионах мира. В большинстве регионов мира меланома чаще встречается у мужчин, чем у женщин» [48, 54, 358, 359].

«Рак кожи - 17-я по распространённости форма рака в мире [229,265,268]. Страной с самым высоким уровнем заболеваемости раком кожи является Австралия. В 2022 году в общей сложности в Австралии был зарегистрирован 16 819 случаев рака кожи. Кроме того, важно отметить, что стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости раком кожи на 100 тыс. человек в Австралии составляет 37,0. Страны в проведённом исследовании ранжировались на основе стандартизированного по возрасту показателя заболеваемости раком кожи, а не общего числа случаев. Кроме того, коэффициент стандартизации возраста - это уровень заболеваемости, который существовал бы среди населения, если бы у этого населения была стандартная возрастная структура. Второй по величине показатель заболеваемости раком кожи был отмечен в Дании, число случаев рака кожи, зарегистрированных в 2022 году, составило 3.144, т.е. 31.1 на 100 тыс. населения. В 2020 году в Норвегии был пятый по величине показатель

заболеваемости раком кожи – 26,4, но данный показатель за 2 года изменилась и в 2022г. Норвегия занимает третье место в этом списке, показатель заболеваемости раком кожи с меланомой был на уровне 30,6 на 100 тыс. населения. Новая Зеландия занимает четвертое место, число случаев рака кожи, зарегистрированных в 2022 году, составило 20739, т.е. 29,8 на 100 тыс. населения. Швеция занимает пятое место в этом списке показатель заболеваемости 27,4 на 100 тыс. населения» [169, 243].

Частота «рака кожи в Республике Беларусь с 2014 г. (7832 наблюдений) по 2023 г. (11151 больных) увеличилась в 1,42 раза. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком кожи для всего населения республики составил 121,5. Стандартные показатели заболеваемости составили 42,2; 49,2; 55,9 соответственно» [170].

Рост показателей заболеваемости раком кожи отмечен и в России, «анализ статистических данных показал значительный рост распространенности ЗНО кожи за период с 2012 по 2022 г. Численность контингента больных меланомой кожи (С43) увеличилась с 50,1 до 72,7 на 100 тыс. населения, контингента больных раком кожи (С44) – с 252,3 до 298,9 на 100 тыс.

Результаты анализа общей структуры онкологической заболеваемости всего населения России в 2022 г. показали, что удельный вес ЗНО кожи (включая меланому) составил 12% от всех впервые выявленных ЗНО (II ранговое место).

В 2022 г. в России было впервые зарегистрировано 91 047 больных ЗНО кожи, из них 11 923 – меланомой (14,8%) и 79 124 – раком кожи (85,2%). Абсолютные показатели заболеваемости всеми ЗНО кожи (включая меланому) в 2022 г. (91 047 случаев) относительно 2021 г. (79 523) возросли на 14,5%» [188].

«Злокачественные новообразования кожи имеют большой удельный вес в структуре заболеваемости. В международных базах данных показатели заболеваемости и распространенности, как правило, оцениваются без учета

немеланомного рака кожи. В России привычно рассматривать показатели с учётом данной патологии, поэтому несоблюдение Инструкции по её учёту может значительно влиять не только на показатель распространённости рака кожи, но и на общий показатель распространённости злокачественных новообразований в России, так как рак кожи (кроме меланомы) в общей структуре заболеваемости на оба пола занимает первое место (13,6%). «Следует отметить, что в 2023 году в России доля снятых с учёта больных базальноклеточным раком кожи от впервые взятых больных раком кожи (кроме меланомы) составила 54,2% (2022 г. – 62,5%; 2021 г. – 94,4%; 2020 г. – 72,4%; 2019г. – 58,7%; 2018 г. – 61,6%)» [63,87,192].

«На конец отчетного 2023 года число пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, составило 4 163 202 (2022 г. – 4 023 446; 2021 г. – 3 940 529). Из них более 80% контингента больных формируется из пациентов со злокачественными новообразованиями рака кожи (кроме меланомы) (10,8%). Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, больший удельный вес составляют пациенты с раком кожи (кроме меланомы) (7,2%). Максимальные показатели активного выявления отмечены при злокачественных новообразованиях немеланомном раке коже (39,2%)» [87, 106, 192].

Исследователи указывают, что «число онкологических больных в Сибири и в Дальневосточном Федеральном округе России с резко континентальным климатом, высоким уровнем инсоляции, наличием в окружающей среде микроэлементов - ингибиторов опухолевого роста, за 2008–2020 гг. также постоянно увеличивается, причем, в структуре заболеваемости первое место занимают злокачественные опухоли кожи с меланомой. В 2021 г. впервые диагностировано 45,5% случая ЗНО, от общего количества зарегистрированных в регионе Сибири и Дальнего Востока (СДВ). Максимальная частота выявления онкопатологии отмечена у лиц в возрастной когорте 60 лет и старше — 67,2%. В общей структуре онкологической заболеваемости в административных центрах в 2021 г.

лидирующими локализациями были рак молочной железы (12,4%, СДВ — 7,9%), новообразования кожи (12,1%, СДВ — 19,6%, с меланомой 13,9%), рак легкого (9,4%, СДВ — 9,1%) и ободочной кишки (6,8%, СДВ — 9,2%) и др.» [54,66,124, 218].

Ранние стадии (I-II) рака кожи установлены у 96,6% пациентов, максимальное количество заболевших относились к возрастной группе 60-75 лет и старше. Онкологическая ситуация складывается в соответствии с существующими в мире тенденциями, кроме того, «большое значение имеет региональная специфика (факторы внешней среды и присущие региону социально-биологические характеристики населения)» [6, 41, 69, 197].

Часто наблюдаемый «первично-множественный характер поражения кожи, упорное рецидивирование после проведённого лечения заставляют серьёзно и внимательно относиться к данной патологии» [18, 25, 151, 152].

«Среди злокачественных новообразований у населения Республики Узбекистан рак кожи также занимает одно из ведущих мест. В 2015 г. было выявлено 11246 больных раком кожи, что составило 35,6 на 100 тыс. населения. К 2020 г. этот показатель снизился до 23,9 на 100 тыс. населения, что, возможно, связано с проведением профилактических осмотров в регионе, совершенствованием диагностики кожных болезней, предшествующих раку кожи» [191, 209].

Ламоткиным И. А. проведена тщательная работа по «описанию различных аспектов онкодерматологии – представлены клиническая картина, результаты гистологических исследований, дифференциальная диагностика, прогноз и лечение 570 нозологических форм доброкачественных и злокачественных поражений кожи, слизистых оболочек и мягких тканей» [105]. Автор поделился опытом лечения пациентов с дерматоонкологическими заболеваниями в Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко.

Лечение рака кожи «сложная проблема для онколога-клинициста» [42, 51, 59, 76, 77, 300].

Существует множество рекомендаций, методологий и предложений, отражающих клинические и морфологические особенности различных злокачественных опухолей, описаны «современные методы их диагностики и лечения, методики лучевой терапии, наблюдаемые реакции и осложнения, методы их профилактики и лечения» [30, 34, 38, 109, 113, 213]. Выбор «метода лучевой терапии зависит от локализации» [3,27, 48, 49, 80, 100, 277, 287], морфологической структуры, степени злокачественности опухоли и от состояния самого пациента [33, 83, 92, 146, 180,185, 201,].

«История лучевой терапии начинается с 8 ноября 1895 года, когда в лаборатории Вильгельма Конрада Рентгена было сделано открытие излучения, которое впоследствии было названо рентгеновским. С 1896 года начинается использование рентгеновских лучей в терапии заболеваний кожи, а в 1901 году французские врачи Э. Бенье и А. Данло впервые с лечебной целью использовали радиоактивное излучение. Лучевая терапия может использоваться как самостоятельный метод лечения БКРК с высоким лечебным потенциалом, так и в качестве дополнительного метода воздействия с целью улучшения локального контроля. Применение адьювантной лучевой терапии наиболее актуально при неблагоприятных клинических проявлениях: периневральное распространение, инвазия в скелетные мышцы, инвазия в кости и хрящи, метастазы в лимфатические узлы и экстранодальное распространение» [43, 84, 377, 382].

Лучевая терапия, по данным ВОЗ, «применяется более чем у 70% онкологических больных в самостоятельном радикальном плане, или как компонент комбинированного и комплексного лечения» [57, 58, 61,81, 113, 116].

Более вероятно, что при различных стадиях рака кожи лучевая терапия используется еще чаще [86, 115, 117, 118, 201, 230, 231,385], чем при злокачественных новообразованиях внутренних органов [287, 326, 345, 346]. Нередко, при оказании специализированной помощи [139] она может

представлять собой «единственный метод воздействия на опухоль» [60, 67, 196, 307, 310, 311, 345, 378].

Использование ионизирующих излучений в клинике основано на различиях в радиочувствительности опухоли и нормальных тканей, именуемых радиотерапевтическим интервалом. При воздействии ионизирующих излучений на биологические объекты возникают альтернативные процессы: повреждение и восстановление. Благодаря фундаментальным радиобиологическим исследованиям, выяснилось, что при облучении в культуре ткани степень лучевого повреждения и восстановления опухоли и нормальных тканей равнозначны. Но ситуация резко меняется при облучении опухоли в организме больного. Первичное повреждение остается равнозначным, но не равнозначно восстановлению. Нормальные ткани за счет стойких нейрогуморальных связей с организмом-носителем восстанавливают лучевые повреждения быстрее и полнее, чем опухоль в силу присущей ей автономии. «Используя эти различия и управляя ими, можно добиться тотального разрушения опухоли, сохранив нормальные ткани. Нетрадиционное фракционирование дозы представляется нам одним из самых привлекательных способов управления радиочувствительностью» [157]. При адекватно подобранном варианте дробления дозы без каких-либо дополнительных затрат можно добиться существенного повышения повреждения опухоли с одновременной защитой окружающих тканей.

В связи с этим, многие исследователи, занимающиеся лучевым лечением рака кожи, отмечают дальнейшие успехи этого метода посредством:

- разработки «методов селективного воздействия и расширения границ радиотерапевтического интервала» [19, 33, 111, 257, 394];

- «использования нетрадиционных режимов фракционирования дозы» [62, 120, 160, 271, 280];

- «применения радиопротекторов» [108, 292, 299];

- поиска эффективных «комбинаций лучевой терапии и химиотерапии» [88, 98, 120, 281, 290, 294,327].

Геворков А.Р. с соавт. утверждают, что «рак кожи считается одной из наиболее распространенных онкологических патологий в мире» [49], плоскоклеточный рак кожи составляет пятую часть всех злокачественных немеланомных новообразований кожи.

«Плоскоклеточный рак кожи составляет 20 % всех злокачественных немеланомных новообразований кожи» [49, 47,95,154,155, 161,225,259, 278,284,350,356], являющихся одними из самых распространенных онкологических заболеваний в мире.

Противоопухолевое лечение, как правило, достаточно эффективно. «Частота излечения достигает 90 %, а общая частота локальных рецидивов-25%. Основным методом лечения первичных злокачественных новообразований кожи является хирургическое вмешательство. К ключевым факторам риска локорегионарного рецидива относятся локализация (область головы и шеи), размер (диаметр >2 см), глубина инвазии (>4 мм), дифференцировка опухоли, периневральное поражение, нарушение иммунного статуса пациента (иммуносупрессия), выраженная сопутствующая патология и предыдущее лечение» [49]. «При лечении больных с запущенными формами плоскоклеточного рака кожи показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости составляют 50–80, 30–35 и 15–16 % соответственно. Лучевая терапия относится к радикальным вариантам лечения данной патологии и обеспечивает 5-летние показатели выживаемости на уровне 90 %, а также хорошие косметические результаты в 80 % случаев» [49, 119, 224,286, 295, 301,329, 330,376,400].

Авторы дали характеристики 3 основных режимов применения лучевого лечения плоскоклеточного рака кожи: «самостоятельного по радикальной программе, адъювантного в комбинации с оперативным вмешательством и паллиативной лучевой терапии» [49, 222, 303, 313, 323, 326, 327, 333, 340]. «Самостоятельная лучевая терапия используется в случае

наличия у пациентов соматического состояния, не позволяющего произвести хирургическое вмешательство, нерезектабельности опухоли, заведомо неудовлетворительных потенциальных результатах хирургического вмешательства, а также при отказе от операции. Наиболее часто лучевая терапия проводится в режиме адьювантного послеоперационного лечения» [330, 346, 347, 348, 349, 353, 356, 357, 381,382].

Чаще всего «лучевая терапия используется в рамках адьювантного послеоперационного лечения и изначально не рассматривается в качестве самостоятельного консервативного лечения пациентов с плоскоклеточным раком кожи моложе 45 лет и при резектабельности опухоли, особенно высокого риска. Самостоятельная лучевая терапия проводится при неоперабельности пациентов, нерезектабельности опухоли, функционально или косметически неудовлетворительных потенциальных результатах хирургического вмешательства, а также при отказе от операции. Паллиативная лучевая терапия является доступным, хорошо зарекомендовавшим себя методом борьбы с тягостной симптоматикой и нередко обеспечивает длительный локальный контроль над опухолью» [2, 44, 319, 321, 325,335, 387, 398].

Паллиативная лучевая терапия является доступным, хорошо зарекомендовавшим себя «методом борьбы с тягостной симптоматикой и нередко обеспечивает длительный локальный контроль над опухолью» [4, 26, 71, 133, 143, 148, 320, 393]. Многие исследователи солидарны с указанными авторами [149, 162, 189, 207, 262, 291].

Ряд авторов рекомендуют «проводить лучевую терапию в качестве основного лечения для пациентов с базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи» [11,23,33,50,52,119,385], которые не претендуют на хирургическое вмешательство, в то же время предлагают «проводить лучевую терапию, когда адекватная резекция может привести к не вполне удовлетворительному косметическому или функциональному результату» [96, 114, 231, 256, 304, 395]. В статье приводится «ряд показаний к лучевой

терапии после адекватной резекции» [12, 183, 314, 368]. Предлагается «ряд подходящих схем фракционирования дозы для лечения рака кожи» [315, 318, 399]. «Определению роли лучевой терапии в лечении базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи препятствовало отсутствие достоверных данных, поэтому авторами были рассмотрены наиболее распространенные клинические ситуации» [13, 28, 293, 314].

Лучевая терапия играет важную роль в окончательном или адъювантном «лечении рака кожи на ранних и поздних стадиях, включая немеланомную базальноклеточную карциному и плоскоклеточный рак кожи, меланому и карциному Меркеля» [233, 238, 283, 288, 366, 371]. В статье авторов L. Miszczyk, B. Maciejewski, A.Tukiendorf представлена «роль лучевой терапии при раке кожи головы и шеи на ранних и запущенных стадиях, в частности, обсуждаются показания, онкологические исходы и технические аспекты лучевой терапии при этих заболеваниях» [362].

Американские исследователи относятся к хирургическому вмешательству как основному методу лечения базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи [256,394].

«Лучевая терапия играет важную роль в лечении рака кожи, как вспомогательное средство в случаях, сопряженных с риском развития рецидива, и в режиме монотерапии, когда хирургическое вмешательство неосуществимо или нежелательно для пациента» [52, 61, 213, 234, 268,328]. В представленном обзоре авторы описали методы облучения, доступные для лечения рака кожи, показания к адъювантной лучевой терапии при плоскоклеточном раке кожи, роль лучевой терапии в лечении рака кожи шеи, а также дали оценку эффективности, безопасности и токсичности этого лечения при различных условиях [74, 267, 274, 284, 288, 322, 381]. Кроме того, предпринята попытка «оценить эффективность лучевой терапии в сочетании с иммунотерапией как многообещающего средства для лечения прогрессирующего рака кожи» [81].

В процессе лечения 51 больного раком кожи (в общей сложности 67 поражений) «применялись курсы высокодозной лучевой терапии с использованием лоскутных аппликаторов и дистанционно загружаемых источников Ir-192» [108, 316]. В результате было установлено, что показатели острой токсичности 1,2,3 и 4-ой степеней составили 24,6,3,5,3,5 и 0,0% соответственно. Косметические результаты были оценены как отличные/хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные в 73,7%, 19,3% и 7,0% случаев. Таким образом, «высокодозная лучевая терапия является эффективной альтернативой хирургическому вмешательству благодаря отличным результатам, как с точки зрения местного контроля, так и эстетических результатов, особенно на лице» [111, 160, 216].

Радиационные онкологи все чаще встречаются «с проблемой лечения рака кожи у пожилых пациентов» [40, 90, 97, 174, 260, 297], имеющих неоперабельные поражения и/или сопутствующие заболевания, не позволяющие производить хирургические вмешательства [82, 235, 266, 372]. В этой когорте пациентов «высокой эффективностью обладает гипофракционированная лучевая терапия, проводимая ежедневно, альтернативно ежедневно или один раз в неделю» [70,120,362, 377, 399].

D.A. Gunaratne, M.J. Veness проведен систематический поиск литературы в базах медицинских данных Pubmed, Medline и Embase с использованием алгоритма "лучевая терапия"/"брахитерапия"/"гипофракция"/ "гипофракционирование" / "новообразования кожи"/ "карцинома". «За период 1983-2017 гг. было найдено сорок соответствующих публикаций, описывающих 12 337 облученных поражений, среди них: плоскоклеточная карцинома - 23,5%, базальноклеточная карцинома - 75,2%, другие - 1,3%. Средний возраст исследованных пациентов составил 71,73 года, из общего числа больных мужчин было 54,5%. Облучённые очаги были первичными в 92,6% случаев, располагались на голове и шее (95,7%) и облучались в режиме монотерапии в 96,5% случаев. Как показал анализ, суммарная очаговая доза составила в среднем 38,15 Гр, доза на фракцию -

7,95 Гр, количество процедур в неделю - 2,98. Несмотря на значительную гетерогенность исследуемой популяции, проведенную лучевую терапию и последующее наблюдение, частота местных рецидивов (грубый анализ или анализ Каплана-Мейера) не превышала 7,9% во всех, кроме трех из 36 публикаций, предоставляющих эти данные. В двадцати девяти публикациях документально подтвержден местный контроль, превышающий 90%. Существует множество свидетельств, подтверждающих эффективность гипофракционированной лучевой терапии, как варианта, который не имеет очевидных недостатков в локальном контроле, по сравнению с традиционными более длительными схемами лучевой терапии» [271].

Для уменьшения поздних кожных последствий лучевой терапии, таких как гипопигментация и телеангиэктазии, рекомендуется использовать ежедневную разовую очаговую дозу 2-3 Гр. У пожилых, часто нездоровых, пациентов эти проблемы возникают в меньшей степени, и более крупные фракции (5-7 Гр) (гипофракционирование) могут быть введены за более короткое время, но при этом «достигается превосходный результат, улучшается качество жизни пациентов и отпадает необходимость в хирургическом вмешательстве» [90,138,174, 245, 333, 385].

Ещё одним перспективным методом является «изучение пролиферативных процессов в самой опухоли кожи, основанного на иммуногистохимическом анализе молекул, играющих важную роль в клеточном цикле, а именно: Ki-67, MPM-2 и ряда других циклинов. Наиболее надежным является Ki-67 – четкий маркер пролиферации» [146].

Большинство авторов склоняются к мнению, что эффективность лучевой терапии рака кожи зависит от размеров самой опухоли. По статистическим данным, эффективность лучевой терапии рака кожи при T₁-₂N₀M₀ [70] достигает 86-98% и 76-92% соответственно. При T₃₋₄N₀M₀ стадиях эти показатели значительно «снижаются до 42-57% выздоровления» [62, 121,223,260, 261,334].

Известно, что более чем в 73% случаев рак кожи локализуется в области головы и шеи [16, 91, 205, 211, 220, 233, 260, 261, 263, 253, 255, 302, 364].

Так, при «применении лучевой терапии с целью лечения рака кожи в области век, переносицы, крыльев носа, носогубной складки, на волосистой части головы, шеи» [101, 108, 123, 164, 167, 247, 248, 255, 263, 298] клиницисты отмечают хорошие косметические результаты, с другой стороны, данный метод удобен и экономичен для лечения.

Многие формы рака кожи могут прогрессировать, несмотря на проводимую терапию, как после хирургического лечения, радиохирургии, лазерной хирургии, фотодинамической терапии. Местное распространение опухоли кожи, появление метастазов в лимфатических узлах или в отдаленных органах добавляют сложности в выборе метода лучевого лечения [3, 226, 308, 317, 320].

Местно-распространенный рак кожи составляет большую группу, чем ранние стадии болезни [39, 74, 107, 108, 309]. К большому сожалению, у клиницистов не существует единого мнения относительно лучевой терапии рака кожи. У таких пациентов лучевая терапия является одним из неотъемлемых компонентов комбинированного или комплексного воздействия на опухоль кожи и ее метастазы. Часть авторов рекомендуют «использование радиопротекторов» [23, 158, 159, 160, 186]. Другая группа считает достаточным «применение традиционной лучевой терапии до и после хирургического лечения, т.е. в неoadьювантном и адьювантном режимах» [288, 353, 366, 368, 381].

Жмакина Е.Д. предложила «методы брахитерапии рака кожи I–II стадий с учётом дозо-временных соотношений. Это позволило сократить продолжительность лучевого лечения, снизить частоту и выраженность лучевых реакций кожи при сохранении эффективности лечения» [70]. Применение разработанных методов брахитерапии позволяет получить полную резорбцию в 100% опухолевых очагов и сократить общую продолжительность курса лечения до 9 дней при использовании

брахитерапии в режиме гипофракционирования дозы и до 1 дня – при однократном облучении. Частота выявления острого лучевого дерматита 1 степени при применении брахитерапии с однократным облучением статистически значимо ниже, по сравнению с группой гипофракционирования дозы (55,1% против 78,1%, $p=0,0095$), так и по сравнению с контрольной группой (55,1% против 96,2, $p=0,0003$). Частота развития поздних лучевых повреждения кожи 4 степени у пациентов со II стадией рака после проведения брахитерапии в режиме гипофракционирования дозы статистически значимо ниже, по сравнению с контрольной группой (0% и 33,3%, $p=0,0153$). Рецидивы рака кожи после брахитерапии в течение первого года в режиме гипофракционирования дозы (1,5% бывших очагов поражения) и при однократном облучении – в 2,9%, в контрольной группе – в 4,3% бывших очагов.

Механизм действия лучевой терапии на опухоли кожи является сложным процессом, что в основном «обусловлено локализацией злокачественных новообразований и их морфологическим строением» [18, 92, 100]. В настоящее время специалисты единодушно признают неодинаковую чувствительность кожи к телегамматерапии первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов. При этом, основной задачей клиницистов является «подведение к самому новообразованию и метастазам такого количества лучевой энергии, чтобы, не повреждая окружающие опухоль ткани, обеспечить эффективность лечения» [23, 50, 52, 98, 115, 118, 120, 136, 252, 362].

Установлена эффективность дробного или дробно-протяженного облучения. Среди онкологов-радиологов до настоящего времени нет единства во взглядах на «вопросы методов лучевой терапии при плоскоклеточном и базальноклеточном раке кожи» [12, 27, 42, 50, 333, 365]. В связи с этим, до сего времени окончательно не разработаны четкие стандарты лучевого лечения плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи [3,11,13,16,28,30,47, 169, 199, 334].

В 75% случаев от эпителиальных немеланомных злокачественных новообразований диагностируется базальноклеточный рак, причем нодулярный тип базальноклеточного рака кожи в 90% случаев локализуется на коже головы и шеи. Более агрессивное течение присуще язвенному варианту базалиом, которые нередко прорастают в окружающие ткани и метастазируют в регионарные и отдаленные лимфатические узлы. По причине сложной локализации опухолей кожи в пределах видимых участков кожного покрова применение традиционных методов лечения (хирургического или лучевого) ограничено. В этих случаях специалисты предлагают малоинвазивный и безопасный «метод лазерно-хирургической деструкции кожных опухолей посредством изменения фокусировки лазера» [103, 193, 195, 203,204, 267,343,352].

«Базальноклеточный рак кожи (БКРК)» [3, 10, 16, 27, 28, 37, 42, 43] является наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи у человека и довольно часто встречается в практике любого врача [65, 96, 139, 314]. «Увеличение случаев появления первично-множественных очагов базальноклеточного рака кожи (БКРК) с характерной для него частой локализацией в области головы и шеи, высокая частота развития рецидивов рака обуславливают насущную необходимость разработки органосберегающих подходов к лечению патологии» [30]. Исследователи, опираясь на сведения о канцерогенезе и факторах риска развития новообразований кожи, проводят дискуссию о хирургических и нехирургических методах лечения новообразований кожи. Кроме того, в опубликованных работах авторы обращают внимание практических врачей на «необходимость своевременного проведения дифференциальной диагностики разных форм БКРК с целью подбора наиболее эффективного метода лечения в каждом конкретном случае» [12, 13, 62, 139].

Исследователи пришли к заключению, что, если «дозу облучения разделить на две фракции или более, то ее биологическая эффективность может уменьшиться» [32, 114, 136]. Этот эффект обусловлен двумя

основными факторами: репарацией сублетальных повреждений и заменой летально поврежденных клеток репопуляцией сохранившихся. Критерий радиочувствительности опухоли можно определить по тому насколько различается величина апоптозного индекса в радиочувствительных и радиорезистентных опухолях после облучения [5, 29, 129].

Hennequin С. С соавт. пришли к заключению, что, хотя «лучевая терапия часто обеспечивает хороший результат при базальноклеточном раке кожи, хирургическое вмешательство является более эффективным и менее токсичным. Показаниями к лучевой терапии при этой форме рака кожи являются противопоказания к операции у пациентов старше 60 лет, с не склеродермиформной гистологией и в нечувствительных областях. В случае плоскоклеточного рака они предлагают адъювантную лучевую терапию при наличии неблагоприятных прогностических факторов. Обычно назначается суммарная очаговая доза 60-70 Гр, которая корректируется в соответствии с размерами поражения кожи» [277].

В качестве эффективного лечения болезни многие клиницисты рекомендуют применять хирургические методы лечения [7, 332].

Вместе с тем, «при ранних стадиях плоскоклеточного рака кожи рекомендуют применение близкофокусного рентгеновского излучения» [119, 164]. Хотя плоскоклеточный рак кожи отнесен к категории новообразований с относительно высокой чувствительностью к лучевой терапии, продолжается поиск альтернативных методов хирургии [154, 206, 296]. Некоторые исследователи сообщают, что лучевое лечение рака кожи должно использоваться, когда опухоль имеет достаточно большие размеры, либо ее локализация недоступна для хирургического иссечения [100,118]. Показаниями для проведения лучевой терапии могут быть противопоказания по состоянию пациента. Таким образом, считают справедливым утверждение об «эффективности лучевой терапии только при небольших размерах новообразований кожи» [14, 24,186, 261, 263, 271, 342].

С другой стороны, лучевая терапия может ограничить рост и распространение рака кожи. Несомненно, «выбор монотерапии с хорошими результатами связан, прежде всего, с размерами и локализацией плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи» [96, 135, 280, 368,]. Она не должна использоваться без достаточного обоснования, поскольку может привести к прогрессированию болезни, росту остаточной опухоли, метастазированию. Нередко неэффективность лучевой терапии сопряжена с осложнениями заболевания.

Кива Е.В. считает, что, «в случае возникновения рецидивов рака кожи, основным методом лечения является хирургическое удаление опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта. При рецидивах базальноклеточного рака кожи с размером опухолей менее 1 см наибольшую эффективность продемонстрировала криодеструкция, при повторном рецидивировании опухоли показано хирургическое или крио-лучевое лечение с обязательным соблюдением периодичности контрольных обследований пациентов» [91].

При возникновении местно-распространенных рецидивов рака кожи лица применён крио-лучевой метод [11, 100, 101,], включающий проведение лучевой терапии РОД 2-2,5 Гр 5 дней в нед. до СОД 60-70 Гр в сочетании с локальным охлаждением новообразования жидким азотом до температуры замораживания тканей за 10-15 мин. перед каждым сеансом облучения. Полная регрессия опухоли достигнута у 88,5% больных. Таким образом, можно утверждать о высокой эффективности крио-лучевого метода [107, 166, 168].

Для проведения самостоятельного лучевого лечения на современном этапе применяется электронотерапия. Суть электронотерапии состоит в «возможности проведения лучевой терапии пучком моделируемой интенсивности (IMRT), способным обеспечить высокую точность подведения излучения к опухоли, с минимальным воздействием на окружающие здоровые ткани в таких критических зонах, как веко, крыло

носа или ушная раковина (в отличие от обычной близкофокусной лучевой терапии, когда из-за ограничений в виде близости опухоли к критическим структурам - сосудам глаза, внутреннему уху, слюнным железам, или слабой переносимости пациентом самого лечения, процедура чревата рецидивами, либо поражениями окружающих тканей)» [38].

Линейные ускорители позволяют максимально точно, задав глубину ткани, направить высокую дозу радиации. Метод обеспечивает равномерное облучение всего объема опухоли и защиту близлежащих здоровых тканей. Такая методика до минимума снижает риск появления рецидивов и метастазов рака кожи.

Одним их традиционных методов лучевого лечения остается близкофокусная рентгенотерапия в случаях, когда опухоль не прорастает в окружающие ткани. Она остается одним из доступных методов из-за недороговизны самого оборудования и методики лечения [62,114, 147, 164].

К современным методам лучевой терапии с хорошими результатами лечения относится контактная лучевая терапия (брахитерапия). К сожалению, она применяется нечасто, в связи со сложностью расчета дозы и обеспечением радиационной безопасности при работе с элементами брахитерапии [70, 98, 200, 316, 367].

В клинической практике широко используются возможности лучевой терапии как «основного компонента комбинированного воздействия на опухоль кожи» [3,58,150,160,196]. Она может применяться, как в «неoadьювантном, так и адьювантном режимах в каждом конкретном случае» [224, 288, 318, 353].

В понятие «комбинированного лечения вкладывается представление о различных, но одинаковых по направленности методах, используемых последовательно или одновременно, например, предоперационная лучевая терапия и последующее иссечение опухоли кожи (ЛТ + операция), лучевая терапия и полихимиотерапия или наоборот (ЛТ + ПХТ или ПХТ + ЛТ). Применение химио- и гормонотерапии, иммунотерапии после лучевого

лечения представляет собой препятствие росту рецидивов и метастазов рака кожи. Возможно применение нескольких одинаковых методов воздействия на опухоль, взаимно усиливающих друг друга, или действующих параллельно. Примером может быть одновременное применение лучевой терапии и полихимиотерапии. Такое сочетание методов лечения рака кожи направлено на одновременное локальное воздействие на опухоль кожи и лечение метастазов при поздних стадиях болезни» [3, 58, 81, 160].

Применение лучевого лечения в комбинации с хирургическими методами должно разрабатываться в самом начале лечения. Хаотичное применение лучевой терапии до и после хирургических вмешательств может оказаться неэффективным. Многие авторы используют «лучевую терапию в комбинированном лечении как метод профилактики рецидивов и метастазов у операбельных больных, как способ повышения радикальности лечения» [150, 196 272, 337].

Необходимо подчеркнуть, что лучевая терапия при паллиативных и пробных операциях имеет другие задачи и не является компонентом комбинированной терапии.

В настоящее время дискуссионным остается вопрос применения лучевой терапии в комплексном лечении рака кожи, которое используется в более поздних стадиях заболевания. «Комплексное лечение рака кожи, это использование всех видов воздействия, как на первичную опухоль, так и на метастатические очаги в отдаленных органах» [182]. Использование «лучевой терапии показано при плоскоклеточном и базальноклеточном раке кожи» [280] , злокачественных опухолях слизистой оболочки губ, полости рта, миндалин, языка, глотки, гортани, пищевода, шейки матки, прямой кишки, при лимфоэпителиальных и ретикулоэндотелиальных опухолях. Она оказывается эффективной при максимальной для опухоли суммарной очаговой дозе, которая нуждается в индивидуальной коррекции. «В комбинированном лечении лучевая терапия используется в роли различных компонентов: только как предоперационное облучение с целью уменьшить

объем опухоли, зачастую даже сделать ее операбельной, а также с целью профилактики рецидивов и метастазов; только как послеоперационное облучение, которое предполагает более легкую подверженность лучевой травме единичных раковых клеток по сравнению с большими опухолевыми массами; то и другое вместе» [196]. Те раковые клетки, которые все же попадают в сосуды или имплантируются в операционной ране, оказываются менее жизнеспособными в результате предоперационного облучения. «Комплексное применение лучевой терапии и химиотерапевтических средств способствует получению преимущественного сенсibiliзирующего противоопухолевого эффекта при потенцированном действии лучевых и химических агентов, используя их цитостатическое, антиметаболическое и цитотоксическое действия» [186].

Оно объединяет комплекс мероприятий, состоящих из сочетания и комбинации методов лечения. Среди всех вариантов комплексного лечения рака кожи чаще используются:

- лучевая терапия + операция + полихимиотерапия;
- операция + лучевая терапия + полихимиотерапия;
- лучевая терапия + полихимиотерапия + операция;

В комплексе могут быть применены иммунотерапевтические, фотодинамические, химиогормональные воздействия на опухоль. Многие авторы отмечают, что «комплексный подход к лечению рака кожи обеспечивает хорошие отдаленные результаты, ибо он включает все компоненты, предусмотренные для адекватного противоопухолевого лечения. По мере внедрения комплексного лечения рака кожи, результаты выживаемости и качество жизни больных стали совершенно другими, обеспечивая длительную безрецидивную клиническую ремиссию болезни» [94, 142, 167, 203, 204].

«Фотодинамическая терапия (ФДТ) - термин обозначает три составляющие: свет, краситель, поглощающий световое излучение, и кислород способна заменить хирургическую операцию и лучевую терапию

при базалиоме кожи, плоскоклеточном и метатипическом раке кожи. Метод ФДТ является высокоэффективным для избирательного разрушения опухолей и щадящим для организма» [85, 99, 214, 397].

Особое место среди различных форм исследуемой патологии занимает рак, развившийся на рубцово измененной коже [112, 122, 137, 172, 264].

Для повышения эффективности лечения рака кожи, развившегося в области рубцовых изменений и поиска путей его оптимизации важно изучать факторы, влияющие на прогноз заболевания. Послеожоговые рубцовые изменения кожи в 1–2 % случаев могут явиться причиной рака кожи, который характеризуется более агрессивным течением и худшим прогнозом, чем рак, возникший на неизмененной коже [110]. Согласно полученным результатам, «неблагоприятное клиническое течение данной патологии наблюдается при быстром росте опухоли, ее инфильтративно-язвенной форме, больших размерах опухоли (более 2 см), проникновении ее за пределы кожи, наличии эндоперинеуральной инвазии, локализации в периорбитальной области, носогубном треугольнике, ушной раковине, а также при наличии плоскоклеточной структуры новообразования» [112, 122, 172, 215].

Анализ данных показал, что до «настоящего времени при раке кожи, развившемся в области рубцовых изменений, наиболее часто применяется лучевая терапия, хотя она менее эффективна, чем хирургическое и криохирургическое лечение не только при распространенных, но и при ограниченных формах опухоли» [11, 33, 168].

На наш взгляд, при использовании лучевой терапии в лечении злокачественных новообразований кожи необходимо учитывать происхождение и природу рубцов. Доказано, что «рак кожи, развившийся в области рубцовых изменений, более чем в 80% случаев является плоскоклеточным» [75]. Таким образом, применение лучевой терапии не позволяет достичь желаемых результатов. Рецидивирование при данном методе лечения плоскоклеточного рака кожи, развившегося в области

рубцовых изменений, выше по сравнению со спонтанным раком. Наиболее «эффективным методом терапии данного злокачественного новообразования, даже на его ранних стадиях, является комплексная терапия» [285].

В целях повышения эффективности лучевой терапии рака кожи, развившегося в области рубцовых изменений, используют радиосенсибилизаторы. Их применение позволяет значительно повысить показатель излеченности (до 5%) даже при распространенных формах заболевания. В настоящее время установлено, что «некоторые химиопрепараты такие, как 5-фторурацил, являются синхронизаторами клеточного цикла, а препараты платины обладают радиосенсибилизирующим действием» [51, 158, 159].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что «рубцовые изменения кожи различной этиологии могут быть причиной развития рака этого органа» [35, 55, 110,112]. Рак кожи, возникший в области рубцово-измененных кожных покровов, чаще всего имеет «плоскоклеточное морфологическое строение и его механизмы до конца не изучены» [64,75]. При этой патологии необходимо применять «комбинированные и комплексные методы специальной терапии даже на ранних стадиях заболевания в связи с его агрессивным течением» [78, 110, 140, 141, 264]. Пациенты с рубцовыми изменениями кожи, сопровождающимися дискомфортом, болевыми ощущениями, зудом и эрозиями, должны находиться под пристальным наблюдением дерматологов и онкологов [126,216, 282].

К большому сожалению, применение лучевой терапии при раке кожи у детей не находит единого мнения. «Высокая чувствительность рака кожи к лучевой терапии сопровождается повышенной чувствительностью к радиации окружающих опухоль кожных покровов и подлежащих тканей, в отличии от взрослых. Защита подлежащих и окружающих опухоль тканей у детей, больных раком кожи, является необходимым компонентом лучевой терапии» [56,131,132].

Исследователи сообщили, что почти у «70% детей со злокачественными новообразованиями лучевая терапия используется как компонент мультидисциплинарного лечения» [68, 130, 254, 369, 396]. Кроме того, для снятия симптомов, отягощающих состояние ребенка, и уменьшения массы опухоли «лучевую терапию используют с симптоматической или паллиативной целью терапии» [227]. При этом необходимо учитывать проблемы, связанные с особенностями растущего организма ребенка и применением цитостатиков, усиливающих повреждающий эффект ионизирующих излучений на нормальные ткани. Поэтому усилия специалистов сосредоточены на поиске возможностей эрадикации опухоли без последующих осложнений, особенно поздних, которые могут привести к нарушениям развития отдельных органов и тканей ребенка, инвалидности и даже к смерти. Для достижения этой цели необходимо: - во-первых, формировать такие физические условия облучения, при которых достаточная для разрушения опухолевых клеток или первичного новообразования доза излучения концентрировалась в патологической мишени, а в нормальных тканях находилась в пределах их лучевой толерантности; - во-вторых, создавать особые биологические условия, при которых в облученном объеме тканей ребенка одна и та же доза вызывала бы максимальную гибель тканей опухоли и минимальную - нормальных тканей.

Радиочувствительность тканей ребенка изменяется в зависимости от времени и степени их развития. Для глубокого понимания этого процесса необходимо «тщательное изучение периодов активной пролиферации, дифференциации и окончательного созревания клеток отдельных органов и тканей организма ребенка в различные возрастные периоды. Выявлена более высокая радиочувствительность зародыша по сравнению с новорожденным и последнего в отношении к взрослому человеку, что связано с тем, что в уже сформировавшемся организме дифференцировка прекращается, а остается лишь регенераторная способность клеток, тканей и органов, чем старше

становится организм, тем эта функция клеток проявляется все слабее и слабее [157, 186].

Авторы считают, что лучевую терапию у детей необходимо использовать не только с целью воздействия на первичный очаг, но и зоны метастатического поражения [56, 116, 311, 396]. В связи с этим, литературные источники сообщают о разработанных и внедренных методах применения высоко технологичных сочетаний лучевого лечения и химиотерапии [68, 127, 130, 227].

Рак кожи относится к числу распространенных форм злокачественных новообразований в Среднеазиатском регионе и в основном встречается у лиц пожилого и старческого возраста. Нередко данная патология диагностируется и у пациентов-долгожителей. К сожалению, у некоторых долгожителей выбор адекватных методов лечения представляет собой трудности в связи с наличием у них сопутствующих патологий, сложного психоэмоционального состояния и ожидаемых осложнений. Невозможность проведения специфического противоопухолевого лечения по традиционным программам приводит к прогрессированию опухолевого процесса и значительному снижению качества жизни пациентов.

С появлением высокотехнологичной аппаратуры, радиопротекторов, средств защиты пациентов в процессе лечения, методов эффективной медикаментозной и психологической подготовки пациентов появились «новые возможности лучевой терапии» [306]. В настоящее время признанным считается «проведение адекватных методов специализированной терапии пациентам-долгожителям, несмотря на возраст, наличие сопутствующих заболеваний, их ограниченные физические возможности» [241, 344, 380].

Исследователи не могут найти возможность обосновать причины возникновения локализованных очагов опухолевого поражения кожи или множественных очагов поражения кожных покровов из-за различия этиологических причин развития злокачественных новообразований кожи.

Известно исследование по оценке результатов программ активного выявления злокачественных новообразований кожи у населения, находящегося на постоянном врачебном контроле. Тымчишина М.В. провела «анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи на большом клиническом материале (n=69275 человек), из которого были отобраны 87 больных, имеющих предопухолевые заболевания кожи, 12% случаев были подтверждены гистологически» [202]. Следует отметить, что большая часть пациентов относились к возрастной категории старше 70 лет. Во избежание озлокачествления имеющихся предопухолевых поражений кожи, автор рекомендует комплекс мероприятий, в одном из пунктов которых содержится предупреждение, что в случае быстрого распространения очага поражения, появления уплотнения, бородавчатых разрастаний, трещин, легкой кровоточивости, отсутствии эффекта от проводимого лечения в течение одного месяца, следует обратиться за специализированной помощью. К сожалению, зачастую больные, не обученные проведению самообследования, либо обращаясь к специалистам, не владеющим принципами онкологической настороженности, обращаются в специализированные онкологические лечебные учреждения, имея запущенные стадии рака кожи.

«Возраст старше 90 лет не является абсолютным противопоказанием для противоопухолевой терапии, наоборот, ее адекватный выбор значительно улучшает качество жизни больных. При появлении рецидивов и метастазов рака кожи у пациентов-долгожителей можно проводить комбинированную и комплексную противоопухолевую терапию после тщательной оценки их состояния» [174, 373].

Исследователи считают, что в течение следующих 30 лет возрастет число пожилых пациентов, что приведет к заметному увеличению заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, поэтому «важно подобрать подходы к лечению рака кожи у пожилых людей. Клиницисты должны использовать комплексный подход, учитывающий

функциональное состояние, влияние на качество жизни, стоимость и потенциальные неблагоприятные исходы при лечении рака кожи с высокой и низкой заболеваемостью у пожилых людей» [90, 174, 289, 297].

Несомненно, лучевая терапия, наряду с другими противоопухолевыми методами воздействия, имеют побочные эффекты и осложнения

Определено неизбежное повреждение здоровой ткани вокруг опухоли при проведении лучевой терапии, что является «причиной развития нежелательных побочных эффектов и осложнений» [164, 175, 194, 337]. Следует отметить, «при лечении рака кожи эти осложнения мало выражены по сравнению с таковыми при других локализациях опухоли. При этом, системные реакции со стороны внутренних органов практически не встречаются. Ранними побочными эффектами лучевой терапии могут быть слабость и быстрая утомляемость, снижение аппетита, которые являются транзиторными и проходят к концу лечения без медикаментозного вмешательства» [164, 175, 198].

Индивидуальная реакция больных на лучевую терапию возникает в виде покраснения кожи, повышения температуры, сухости кожи, зуда, потемнения кожи, болезненности, которые могут появиться спустя 10-12 дней от начала терапии. В таких случаях зона облучения после завершения курса лечения нуждается в дополнительной защите. Многие специалисты рекомендуют «использование кремов, избегать нахождения на солнце, перегрева, носить солнцезащитные очки для защиты и снижения чувствительности глаз к свету, ощущения наличия песка в глазах» [175, 208, 210,386].

Принято, что побочные эффекты лучевой терапии возникают спустя несколько месяцев и лет после лечения рака кожи. Меняется структура кожи, она становится тонкой, либо приобретает плотную консистенцию, теряет тургор, напоминая рубец. В литературе обсуждается проблема «возникновения новых опухолей на участках облучения» [20,53]. Поэтому некоторые авторы «не рекомендуют лучевую терапию рака кожи пациентам

моложе 60 лет, т.к. спустя годы возрастает риск возникновения новых опухолей на коже [245].

К сложным поздним осложнениям лучевой терапии относятся лучевые язвы, которые обычно появляются после механических и химических травм зон облучения, это может произойти через годы после телегамматерапии. Лучевые язвы нередко требуют хирургического вмешательства с обязательным последующим гистологическим исследованием операционного материала с целью исключения развития рецидивов или второй опухоли [184].

Среди исследователей продолжается дискуссия по «проблемам проведения профилактики и лечения осложнений лучевой терапии рака кожи» [164, 175, 194, 208, 337].

В 2019 г. наш мир столкнулся с новым инфекционным заболеванием — COVID-19 [221, 251, 279, 336, 339, 354]. «В условиях пандемии лечение онкологических больных стало архисложной проблемой, к которому не была готова ни одна из стран, в том числе и Республика Таджикистан» [1].

Быстро распространяющаяся пандемия COVID-19 затронула все сферы жизни, включая в первую очередь оказание медицинской помощи населению [1, 36, 46, 73, 144, 156, 163, 165, 389].

«Важнейшим компонентом постстационарной и догоспитальной помощи онкобольным с распространенными стадиями опухолевого процесса является паллиативная помощь (ПП), оказываемая в основном в дневных стационарах при поликлиниках, на дому и в меньших объемах в стационарах (фиксированные койки). В период пика пандемии в стране (май-ноябрь 2020 г.) объем паллиативной помощи сократился на 7,1%» [1, 144]. Структура больных, нуждающихся в ПП в основном не изменялась, и были представлены больными органы головы и шеи (24), из них с диагнозом рак кожи (13) и др. С одной стороны, «у онкологических больных существуют проблемы иммунодефицита, а с другой, их инфицирование COVID-19 зачастую приводило к гибели пациентов. Началось изучение этой

проблемы у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, инфицированными COVID-19» [31, 331, 375, 390].

Пандемия COVID-19 вызвала беспрецедентную нагрузку на системы здравоохранения во всем мире. «Это сказалось не только на работе медицинских организаций, но и заставило привлечь ресурсы экономистов, ученых и политиков для решения финансовых трудностей, разработки вакцин, преодоления социального стресса» [73, 165, 228, 232, 240, 250].

У онкологических больных, наряду «с симптомами онкопатологии, проявились грозные признаки инфицирования COVID-19. Большинство больных со злокачественными новообразованиями включены в группу повышенного риска инфицирования коронавирусом» [145, 236, 237, 351, 379, 384].

В связи с распространением коронавируса во всех странах мира, ВОЗ объявила COVID-19 пандемией [249, 390, 391, 392]. Китайские исследователи установили, что больные, страдающие злокачественным и новообразованиями, более восприимчивы к инфекции, так как наличие злокачественной опухоли и противоопухолевая терапия приводят к иммуносупрессии [239, 246, 393]. Онкологические больные, инфицированные COVID-19, в 3,5 раза чаще нуждаются в искусственной вентиляции легких или терапии в условиях отделений интенсивной терапии по сравнению с общей популяцией [355, 389].

В условиях пандемии COVID-19 специалисты были вынуждены пересмотреть подходы к лучевому лечению онкологических больных. Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) и Американское общество радиотерапевтов (ASTRO) вплотную занялись формированием протоколов и рекомендаций по лучевой терапии в период пандемии COVID-19. Дозные предписания и режимы фракционирования при этом должны были быть адаптированы к сложившимся экстраординарным условиям. Решение о режиме и методе лучевой терапии принималось индивидуально для каждого конкретного пациента [221, 251, 258, 275]. Предпочтение отдавалось режимам гипофракционирования с использованием простых

методов планирования. В случае подтверждения наличия у пациента COVID-19 необходимо оценить биологические особенности опухоли, выраженность симптомов и ожидаемую токсичность лечения; сбалансировать риски между прогрессией опухолевого заболевания и осложненным течением COVID-19 [324, 331, 338, 339, 374]. Лучевая терапия при условии соблюдения максимальной эпидемической безопасности проводится в случае необходимости оказания неотложной помощи. В случаях, когда лучевая терапия оказывает значительное влияние на показатели выживаемости пациентов (при наличии быстро прогрессирующих или потенциально излечимых опухолей) ей отдается преимущественная роль. У пациентов, получающих паллиативную лучевую терапию, или, если прерывание курса лучевой терапии не принесет вреда, желательно отложить лечение [228].

Российские исследователи также изучали влияние пандемии COVID-19 на лечение онкологических больных. Авторы « провели систематический обзор данных из опыта китайских, итальянских, французских коллег с целью выработки наиболее приемлемых вариантов онкологической службы во время пандемии» [36, 45,156].

На основании личного опыта сотрудниками Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный научно-исследовательский центр радиологии» Минздрава Российской Федерации, предложены рекомендации по применению лучевой терапии в условиях пандемии COVID-19. Многие лечебно-диагностические структуры продолжали работать в условиях карантина с соблюдением международных клинических протоколов. По мнению главного онколога Минздрава Российской Федерации академика А.Д. Каприна, прерывание планового специализированного лечения крайне нежелательно, так как «...рак не уходит на карантин» [36, 163] . Таким образом, лучевое лечение рака кожи в условиях пандемии имеет место и должно использоваться со строгим снижением риска инфицирования пациентов и персонала.

В онкологической практике существует мнение, что «показателем эффективности лечения являются выживаемость больных и длительность клинической ремиссии болезни, не является исключением и лучевая терапия в различных вариантах» [24, 261, 271, 283,315]. По данным многих авторов, «выживаемость больных раком кожи после применения лучевой терапии при $T_1N_0M_0$ стадии достигает 98% случаев полного выздоровления, а при $T_2N_0M_0$ стадии – 89%» [263, 370, 401]. «Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при $T_{1-2}N_0M_0$ стадиях составили 81%, что свидетельствует о высокой эффективности метода лучевого воздействия на опухоль» [24, 233].

Более поздние стадии ($T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) рака кожи требуют проведения комбинированных и комплексных методов лечения, например, лучевой терапии + операция, лучевой терапии + полихимиотерапия, лучевой терапии + операция + полихимиотерапия и других существующих методологий. Во всех вариантах в комплексе противоопухолевых мероприятий лучевая терапия является одним из неотъемлемых компонентов, который может быть использован до хирургического (после) вмешательства, также в сочетании с полихимиотерапией, иммунотерапией. Пятилетняя выживаемость при этом достигает до 57-62%. Таким образом, в достижении длительной безрецидивной выживаемости больных раком кожи лучевая терапия является одним из основных методов лечения [24].

Особые нерешенные проблемы существуют при лучевом лечении «далеко зашедших стадий рака кожи ($T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$)» [53, 121, 323,334]. У большинства пациентов в этом случае лечение носит симптоматический характер [66, 362,363]. «В эту группу входят пациенты, страдающие раком кожи области головы и шеи и других локализаций, у которых ранее проведенные противоопухолевые мероприятия исчерпали свою эффективность. В настоящее время более 30% больных раком кожи нуждаются в проведении паллиативной лучевой терапии. Проблема оказания паллиативной помощи пациентам с распространенными формами рака кожи остаётся весьма актуальной» [133, 149, 207, 320, 321, 387].

В программах ВОЗ за последние 20 лет поиск возможностей борьбы против рака и совершенствованию «паллиативной помощи больным – одно из основных направлений современной клинической онкологии» [26,148, 262, 276, 377, 393].

У многих больных раком кожи в запущенных стадиях отмечается «наличие болевого синдрома, кровотечения из язв, слезотечение, зловонный запах из распадающейся опухоли» [19, 22,189,334,363].

Анализ ситуации в Таджикистане показал, что в учреждениях онкологической службы реабилитация онкобольных проводится в рамках существующих протоколов по отдельным нозологиям, где недостаточно предусмотрен комплекс мероприятий по этапам реабилитации. Практическая оценка эффективности реабилитации не фиксируется. Стереотип об ограничении применения физиотерапии и санаторно-курортного лечения онкобольных сохраняется. Нормативные акты комплексной реабилитации онкобольных отсутствуют. Необходимость в улучшении результатов лечения, удлинения сроков выживаемости с различными функциональными нарушениями и потребность в повышении качества жизни диктуют необходимость разработки и системного внедрения комплексной реабилитации онкологических больных [173, 177, 180, 188].

Проведение паллиативной самостоятельной лучевой терапии, либо в сочетании с полихимиотерапией, либо с паллиативным хирургическим лечением, значительно улучшает соматическое состояние и влияет на качество жизни пациентов.

Онкологическая служба Республики Таджикистан придерживается концепции паллиативной медицины ВОЗ: «Паллиативное лечение – это активное широкое обслуживание больных, заболевание которых больше не поддается лечению и для которых главную роль играет борьба с болью и другими симптомами и связанными с этим психологическими, социальными и духовными проблемами» [2, 44, 178, 190]. Основная цель паллиативного

лучевого лечения больных раком кожи заключается в обеспечении пациентов и их близких как можно лучшим качеством жизни.

В настоящее время качество жизни, связанное со здоровьем, рассматривается как характеристика физического, психического и социального функционирования онкологического больного, основанного на его субъективном восприятии [10, 89, 90, 125, 361]. Оно является важным критерием оценки результатов противоопухолевой терапии. В связи с этим, большую значимость приобретает поддерживающая терапия больных, реабилитация после лучевой терапии. «Важное значение при этом имеет адекватная и корректная оценка качества жизни и симптомов болезни. Следует подчеркнуть, что критерии, на которых базируется оценка качества жизни состоят из качественной и количественной информации о состоянии больного. Эта информация может быть получена только с помощью самого пациента» [83]. Далее эти авторы предлагают для оценки качества жизни онкологических больных использовать одну из существующих шкал в практике:

- цифровую визуально оценочную шкалу – цифровое выражение интенсивности симптомов обеспечивает одинаковое понимание тяжести больных всеми участниками лечебного процесса;
- визуально-аналоговую шкалу – она отображает спектр интенсивности симптома или уровня функционирования при оценке качества жизни;
- опросники для оценки отдельных симптомов (боль, тошнота, рвота, слабость, депрессия и др.).

Несомненно, «при определении качества жизни, состояние больных раком кожи после проведения лучевого лечения следует тщательно анализировать в комплексе с клиническими данными. Достоверная информация, полученная от самого больного, является дополнительными данными для адекватной оценки качества жизни» [273].

В этиопатогенезе рака кожи большую роль играют воздействие ультрафиолетового спектра солнечного излучения, интенсивность которого

увеличивается из года в год в связи с уменьшением озонового слоя атмосферы [383], а также наследственная предрасположенность.

«Учёные бьют тревогу, в результате истощения атмосферного слоя в ряде регионов Земли происходит явление, получившее название «озоновая дыра». В результате планета, на которой мы живем, подвергается угрозе космической радиации. Одна из самых больших «дыр» находится в Южной Америке. Чилийские врачи предупредили граждан, что в результате резкого потока солнечных лучей за несколько минут на коже человека могут возникнуть ожоги. По данным ООН, сокращение озонового слоя на 1% могут вызвать 10 000 случаев рака кожи в мире, а также ослабляет иммунную систему всех людей» [41, 197].

Наряду с этим, в 5–8% случаев данная патология развивается из рубцов различного происхождения. В основном малигнизируются посттравматические рубцы. «Происхождение патологических рубцов кожи обусловлено в основном неадекватным соединением покровных тканей по линии их нарушения в результате травмы, ожога, отморожения, операции, возникновением инфекционного очага в ране, утратой жизнеспособности ее краев» [8, 64, 78, 137, 172, 219].

Статистическая обработка данных была произведена с применением методов дескриптивной статистики в помощь прикладных программ (Statistica 6,0 USA).

1.2. Статистика рака кожи в Республике Таджикистан

В Республике Таджикистан за последние 10 лет количество больных выросло с 13095 (2015 г.) до 23771 (2024 г.), то есть почти в 1,8 раза Ежегодно более 3,5 тыс. населения заболевают разными формами онкозаболеваний (Таблица 1.1).

Таблица 1.1. Тенденция роста злокачественных новообразований в Таджикистане за 2006-2014

Наименование	ПОЛ	2006г.		2007г.		2008г.		2009		2010	
		Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные
Злокачественные опухоли, всего	М	4055	875	4160	967	3900	922	4059	1218	4244	1277
	Ж	5387	1152	5715	1211	5734	1296	5995	1512	6267	1591
всего		9442	2027	9875	2178	9634	2218	10054	2730	10511	2868

Продолжение 1.1

Наименование	ПОЛ	2011		2012		2013		2014		2015	
		Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные
Злокачественные опухоли, всего	М	4427	1339	4537	1272	5052	1253	4680	1265	5052	1253
	Ж	6564	1659	6779	1655	8043	1778	7287	1807	8043	1778
всего		10901	2998	11316	2927	13095	3031	11967	3072	13095	3031

Продолжение 1.1

Наименование	ПОЛ	2016		2017		2018		2019		2020	
		Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные
Злокачественные опухоли, всего	М	5377	1206	5359	1255	5851	1280	6456	1484	6495	1127
	Ж	8801	1900	8888	1842	9655	1848	10789	2200	11204	1848
всего		14178	3106	14247	3097	15506	3128	17245	3684	17699	2975

Окончание таблицы 1.1

Наименование	ПОЛ	2021		2022		2023		2024	
		Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные	Зарегистрировано	Впервые выявленные
Злокачественные опухоли, всего	М	6663	1238	6998	1605	7167	1680	8308	1988
	Ж	11681	1888	13007	2756	13508	2816	15463	3221
всего		18344	3126	200002	4361	20675	4496	23771	5209

В структуре злокачественных новообразований в республике преобладают рак молочной железы, рак шейки матки, рак кожи (немеланомные формы), рак желудка и лимфомы. В структуре смертности населения онкопатология занимает вторую строку после сердечно-сосудистых заболеваний (16220 человек, 2020 г.). Согласно последним данным ВОЗ, опубликованным в 2020 года, смертельные случаи от рака кожи в Таджикистане достигли 36 или 0,08% от общей смертности. Скорректированная на возраст смертность составляет 0,91 на 100 000 населения и Таджикистан занимает 140-е место в мире .

Опухолевые заболевания кожи представляют собой достаточно серьёзную проблему для среднеазиатского региона, в частности Таджикистана (Таблица 1.2).

Таблица 1.2. Статистика заболеваний злокачественными новообразованиями кожи в Таджикистане за 2006-2024

Наименование	пол	2006г.		2007г.		2008г.		2009		2010	
		Зарегистрирова но, всего	Впервые выявленные	Зарегистрирова но, всего	Впервые выявленные	Зарегистрирова но, всего	Впервые выявленные	Зарегистрирова но, всего	Впервые выявленные	Зарегистрирова но, всего	Впервые выявленные
Злокачественные Опухоли кожи	М	775	92	806	109	826	102	675	125	795	134
	Ж	547	62	561	57	556	65	441	96	516	73
	Все- го	1322	154	1367	166	1382	167	1116	221	1311	207

Продолжение 1.2

Наименование	пол	2011		2012		2013		2014		2015	
		Зарегистрировано , всего	Впервые выявленные	Зарегистрировано , всего	Впервые выявл.	Зарегистрировано , всего	Впервые выявл.	Зарегистрировано , всего	Впервые выявл.	Зарегистрировано , всего	Впервые выявл.
Злокачественные Опухоли кожи	М	825	162	727	109	711	110	721	89	721	89
	Ж	519	98	539	90	536	75	536	53	536	53
	Все-го	1344	260	1266	199	1247	185	1257	142	1257	142

Продолжение 1.2

Наименование	пол	2016		2017		2018		2019		2020	
		Зарегистрировано , всего	Впервые выявленные	Зарегистрировано , всего	Впервые выявл.	Зарегистрировано , всего	Впервые выявл.	Зарегистрировано , всего	Впервые выявл.	Зарегистрировано , всего	Впервые выявл.
Злокачественные Опухоли кожи	М	728	73	678	71	681	65	657	79	654	67
	Ж	525	43	503	52	520	55	504	63	496	67
	Все-го	1253	116	1181	123	1201	120	1161	142	1150	134

Окончание таблицы 1.2

Наименование	пол	2021		2022		2023		2024	
		Зарегистрировано , всего	Впервые выявленные	Зарегистрировано , всего	Впервые выявл.	Зарегистрировано , всего	Впервые выявл.	Зарегистрировано , всего	Впервые выявл.
Злокачественные Опухоли кожи	М	643	82	636	86	767	120	830	122
	Ж	525	68	529	39	651	110	723	116
	Всего	1168	150	1165	125	1418	230	1553	238

Согласно данным статистических отчетов онкологической службы Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (МЗСЗН РТ), из общего числа взрослых больных, состоящих на учете в 2020 г., 12,34% составили пациенты, страдающие раком кожи (без меланомы).

По данным Агенства по статистике при Президенте Республики Таджикистан в 2023 году на учете состояло 1418 больных раком кожи, а в 2024 году их количество увеличилось до 1553 пациентов. Таким образом, прирост рака кожи за год достиг до 9,0% (Таблица 1.3).

Таблица 1.3. Онкологические больные в Таджикистане за 2023-2024гг.

Наименование	2023г.			2024г.		
	пол	Зарегистрировано всего	Впервые выявление	пол	Зарегистрировано всего	Впервые выявление
Злокачественные опухоли кожи	М	767	120	М	830	122
	Ж	651	110	Ж	723	116
	всего	1418	230	всего	1553	238

«В большинстве стран мира рак кожи стабильно сохраняет высокий уровень заболеваемости с тенденциями к её росту, составляя 14% – 14,5% в

структуре злокачественных новообразований» [212]. «Среди мужчин данный показатель уступает раку лёгкого и предстательной железы, а среди женщин – раку молочной железы. Актуальность данной проблемы обусловлена не только быстрым ростом заболеваемости, но также и запоздалой диагностикой, появлением новых, более точных методов диагностики и комплексных методов диагностики. Высокий уровень заболеваемости раком кожи часто рассматривается как показатель экологического неблагополучия медицинского характера. Чаще всего возникает в возрастном периоде 50 – 69 лет, однако в последние годы отмечается тенденция к его омоложению. Рак кожи включает в себя базальноклеточную форму (базалиома), составляющую 75–97% всех эпителиальных раков кожи, плоскоклеточную форму (5–15%) и рак придатков кожи (карцинома Меркеля) – менее 1% [25].

В Республике Таджикистан также сохраняется высокий уровень заболеваемости раком кожи, стабильно занимая 3–4 места [177].

«Рак кожи век является довольно распространённой опухолью, что ставит его в ряд актуальных проблем современной онкологии. Опухоли кожи век составляют более 80% от всех новообразований органов зрения, среди которых доминируют доброкачественные, встречаясь во всех возрастных группах. Опухоли эпителиального генеза 67% случаев, мягкотканые новообразования 28,9%, а пигментные опухоли составляют 12%. Среди всех новообразований кожи век частота рака колеблется, по данным разных авторов, от 5 до 55%» [128].

«В структуре онкозаболеваемости в Республике Таджикистан злокачественные новообразования органов зрения занимают 9 – 10 место. Ежегодно регистрируется от 15 до 26 больных, показатель заболеваемости составляет 0,5 – 0,7 случаев на 100 тыс. населения, а частота рака кожи век составляет 58%, указывая на высокий её уровень в стране» [128].

Авторами выявлены особенности распространения рака кожи век в стране, выражающиеся в преобладании женского пола (55,4%),

преимущественно в возрастной категории старше 60 лет с высоким показателем заболеваемости в южном регионе республики (Хатлонская область, 35,6%). Эти данные в определенной степени подтверждают «наличие эпидемиологических особенностей данной патологии в Таджикистане, связанные с высоким уровнем инсоляции УФО и большой занятостью в аграрном секторе. С учетом локализации, гистотипа и распространённости опухоли хирургическое лечение получили 45 (50%) больных, только лучевую терапию – 15 (16,7%), комбинированное лечение (лучевая терапия + операция; операция + лучевая терапия) – 24 (26,6%) больных, а комплексное лечение (лучевая терапия + операция + полихимиотерапия) – 6 (6,7%) больных» [128].

Следует отметить, что лучевая терапия, как альтернатива хирургическому лечению в режиме монотерапии, применялась у больных с T1-2 стадией. При местно – распространённом процессе применялись комбинированные и комплексные методы лечения.

При определении частоты заболеваемости раком в условиях горной местности Таджикистана за период 2010-2020 гг. были использованы материалы статистического сборника Республиканского центра медицинской статистики и информации при Министерстве здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (2020), статистические данные Департамента здравоохранения ГБАО и медико-статистические данные Центральной областной больницы города Хорога. Авторы показали, что «первичная заболеваемость населения Республики Таджикистан злокачественными новообразованиями демонстрирует тенденцию роста - в масштабах республики она изменилась с 34,6 до 40, а в условиях средне - и высокогорья с 63,1 до 85,1 на 100 тыс. населения» [72].

Кожа защищает организм человека от неблагоприятного воздействия канцерогенных и коканцерогенных факторов, как экологического характера, так и возникающих в результате профессиональной деятельности.

В Таджикистане раку кожи принадлежит одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и инвалидизации населения. Развитие опухолей кожи может быть обусловлено интенсивным длительным действием солнечной радиации (среднегодовая продолжительность солнечного стояния колеблется в пределах 2097-3166 часов; среднегодовое количество суммарной радиации достигает 151,1-176,1 ккал/см) [9, 16]. Исследователи считают солнечную радиацию канцерогенным для человека фактором. Длительное и интенсивное воздействие ультрафиолетового солнечного излучения увеличивает риск возникновения рака кожи даже спустя много лет после подобного воздействия [6, 9, 69, 305].

Одна из впервые описанных Гиппократом (1460-375 г. до н.э.) опухолей локализовалась на коже.

Абуали ибни Сино (980-1037) изучал и описывал опухоли кожи и другие разновидности новообразований, а также связывал с ними изменения, которые происходили в процессе болезни во всем организме. В заметках древнерусского летописца клиника раковых язв представлена следующим образом: «... потом открывается язва и натекает из оной вонючая, острая сукровица, объедающая окололежащие части, причем, мясо в язве ноздреватое, края язвенные припухли, синеваты, тверды, внаружу вывернуты, бывает и боль прежестокая наступит» [176].

Несмотря на то, что рак кожи относится к категории опухолей визуальной локализации, большинство пациентов обращаются за специализированной медицинской помощью в запущенных стадиях опухолевого процесса (III-IV ст.).

1.3. Возможности использования лучевой терапии в Таджикистане

В настоящее время лучевая терапия занимает одно из ведущих мест в лечении злокачественных новообразований органов и тканей человека. Лучевая терапия является «местным» методом лечения, так как незначительно влияет на весь организм, основное ее действие приходится

только на ту зону, где располагается опухоль. В основе этого лечения лежит воздействие различных видов ионизирующего излучения на опухолевую ткань. Известно, что опухолевые клетки обладают способностью очень быстро делиться и чрезвычайно чувствительны к физическим воздействиям разного рода, поскольку излучение вызывает повреждение главного аппарата клеток – ДНК с последующей их гибелью, что обеспечивает уменьшение размеров опухоли и остановку ее роста. В то же время здоровые клетки страдают в значительно меньшей степени. Облучение проводят на специальных аппаратах под разными углами по отношению к опухоли, а фокусировка луча строго на опухоли помогает избежать нежелательных последствий, таким образом, эффект получается значительно выше. Клиницисты и исследователи пришли к заключению, что особенно эффективно лучевую терапию применять в комплексе с лекарственной терапией (химиотерапией) и хирургическими вмешательствами. Комплексное лечение позволяет предотвратить появление рецидивов, а также уничтожить раковые клетки, оставшиеся после оперативного вмешательства. В последние годы число побочных эффектов лучевой терапии значительно снизилось, благодаря возможности прицельного действия излучения на опухолевую ткань, а также использования не только рентгеновских лучей, но и строго направленных на опухоль пучков элементарных частиц.

Облучение при раке может проводиться, как самостоятельно, особенно в случае поверхностно расположенных опухолей (кожа, молочная железа), так и в сочетании с химиотерапией и оперативными вмешательствами.

Лучевая терапия, проведенная в плане предоперационного, неoadьювантного режима может способствовать уменьшению размеров опухоли, снижению риска распространения раковых клеток в кровеносные и лимфатические сосуды. В случае наличия метастазов при запущенных формах рака, использование лучевой терапии способствует снижению интенсивности болевого синдрома, уменьшению размеров имеющихся

метастатических узлов, приостанавливает дальнейшее распространение раковых клеток по организму.

В случае подозрения на наличие остаточной опухоли, лучевую терапию проводят в послеоперационном периоде, что позволяет уничтожить оставшиеся опухолевые клетки и избежать рецидива заболевания в будущем.

Лучевой терапевт подбирает способ лучевой терапии с учетом особенностей опухоли, ее локализации, степени распространенности и общего состояния пациента. Поскольку ионизирующее излучение способно повреждать и здоровые ткани, то разовые (РОД) и суммарные очаговые дозы (СОД) лучевой терапии определяются индивидуально.

При росте числа онкологических больных в странах с низким и средним уровнем дохода существующая инфраструктура радиационной медицины и доступные ресурсы могут удовлетворить только небольшую часть потребностей. В настоящее время 70% больных раком не имеют доступа к лучевой терапии. Кроме того, по причине поздней диагностики, отсутствия скрининга и других социально-экономических факторов, таких как страх, предубеждения, работа, семейные обстоятельства, 65% больных обращаются к специалистам в запущенных стадиях заболевания. Поэтому, усовершенствования только возможностей радиотерапии недостаточно чтобы бороться с раком, в конечном счете, для улучшения выживаемости онкологических больных необходимы и другие мероприятия, которые сосредоточены в информации о раке, государственном образовании, профилактике рака и раннем его выявлении.

Виды лучевой терапии определяются типом используемого излучения: α -частицы, β -частицы, γ -излучение, нейтронное, протонное, рентгеновское. Рентгеновское излучение применялось самым первым, позднее, благодаря достижениям ученых-физиков, появились установки, позволяющие генерировать пучки элементарных частиц в специальных ускорителях.

Методы лучевой терапии зависят от способа воздействия на опухолевую ткань:

- дистанционная лучевая терапия – аппарат находится снаружи, а луч проходит сквозь другие ткани непосредственно к опухоли;

- контактное лечение, подразумевающее воздействие только на опухолевую ткань путем введения в нее носителей излучения (иглы, проволока, шарики и т.д.). Оно может быть внутритканевым, внутрисосудистым, в виде аппликаций (например, брахитерапия);

- радионуклидная терапия – введение фармакологических препаратов, содержащих радиоактивный элемент, способный накапливаться в строго определенных тканях (например, йод в щитовидной железе).

В целом, как правило, частота использования лучевого компонента в лечении онкологических больных составляет не менее 60%, а при таких, весьма часто встречающихся опухолях, как рак легкого, рак молочной железы, рак кожи, рак пищевода, лимфогранулематоз – не менее 70%. Поэтому, разработка наиболее эффективных способов лучевой терапии онкологических больных является весьма актуальной проблемой здравоохранения.

Медицинская рентгенология и радиология в Таджикистане начала свою деятельность в 1930 г. и первые два рентгеновских аппарата – подарок Питерских рабочих – были доставлены в г. Душанбе и Ленинабад (ныне Ходжент). В те годы радиологическая служба республики была представлена двумя рентгенодиагностическими лабораториями и аппаратами для лучевой терапии : РУМ-17, Рокус-5000, Агат-В.

Рентгенология и радиология в республике развивается комплексно с другими клиническими дисциплинами. Основы ее преподаются на кафедре рентгенологии и радиологии ТГМУ, организованной в 1957 году проф. Г.М.Сагателяном (1957-1964), Л.Б.Наумовым (1964-1971) и Мухитдиновым Б.Н. (1971-1988). При кафедре совместно с республиканским рентгеновским центром ежегодно проводятся курсы по первичной специализации, а также усовершенствование врачей.

Рентгенологи и радиологи республики объединены в научно-практическое общество, которое является основным организующим координирующим центром их деятельности. Научные исследования сосредоточены, в основном на кафедре рентгенологии и радиологии ТГМИ и в рентгенорадиологических отделениях института гастроэнтерологии АН Таджикистана и Республиканского онкологического диспансера. Исследования ведутся по различным проблемам, среди которых наибольшее развитие получило совершенствование рентгенологической и радиоизотопной диагностики заболеваний органов пищеварения, распознавание злокачественных новообразований органов и систем человека. По проблеме рентгенологии и радиологии состоялись пять научных конференций, в том числе: первая Республиканская конференция по широкому применению радиоактивных изотопов и ядерных излучений в народном хозяйстве (г.Душанбе,1965), республиканская научно-техническая конференция по мирному использованию атомной энергии (Душанбе,1973), вторая республиканская конференция по применению новых методов лучевой диагностики и флюорографии (Душанбе,1978).

Государственное учреждение Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ) является головным специализированным лечебно-профилактическим учреждением, где оказывается всесторонняя высококвалифицированная медицинская помощь больным со злокачественными новообразованиями. Наряду с хирургическим, лекарственным лечением, больные, страдающие опухолевыми заболеваниями, получают лучевую терапию в виде монотерапии и как составляющую комбинированного и комплексного методов лечения.

С 1956 года на базе Республиканского онкологического диспансера Минздрава Таджикской ССР в г. Душанбе начало функционировать Отделение лучевой терапии злокачественных опухолей. Отделение было

укомплектовано высококвалифицированными специалистами – пятью радиологами-онкологами, из них трое имели первую (высшую) врачебную категорию и 2 медицинскими физиками. Медицинские физики несли ответственность за радиационную защиту, дозиметрию и планирование лечения, а также за обслуживание радиотерапевтической аппаратуры и радиологического оборудования. В советское время Отделение было оснащено радиотерапевтическими аппаратами «РОКУС», «АГАТ-С» и «АГАТ-ИУ». Аппараты «РОКУС» и «АГАТ-ИУ» до 2005 года динамично проходили радиационный контроль, согласно требованиям МАГАТЭ. Замена источников после распада СССР проводилась с большими трудностями. Последний раз источник на аппарате «АГАТ-С» был заменен в 1986 году.

После развала СССР оснащенность Отделения находилась в плачевном состоянии, в арсенале функционировали пара приборов УЗИ, 3 устаревших рентгеновских аппарата, приобретенных еще в советские времена, и ряд вспомогательного оборудования. Вся перечисленная медицинская рентгенорадиологическая аппаратура не в полном объеме отвечала требованиям по контролю качества, установленным международными протоколами МАГАТЭ.

До 2006 года лучевое лечение больных со злокачественными новообразованиями носило довольно примитивный характер и нуждалось в значительных капитальных вложениях со стороны государства.

К этому времени Республиканский онкологический диспансер Республики Таджикистан успешно сотрудничал с Ассоциацией директоров онкологических центров и институтов СНГ и вошёл полноценным членом в состав этой структуры, благодаря усилиям главного онколога Минздрава Республики Таджикистан профессора Д.З. Зикирходжаева. Вышеназванная Ассоциация инициировала активную безвозмездную помощь онкологической службе нашей страны: за короткий срок был подготовлен целый ряд научных кадров, высококвалифицированных практических врачей онкологов, радиологов, педагогов. Подготовка радиологов проводилась по программе

МАГАТЭ с участием зарубежных специалистов. Обучение клинических ординаторов, аспирантов и докторантов осуществлялось на базе членов Ассоциации - в крупных онкологических центрах СНГ и дальнего зарубежья. Мощным толчком для развития лучевой терапии в республике явилось открытие по решению Правительства Республиканского онкологического научного центра на базе диспансера в 2006 г.

В рамках ТС проекта МАГАТЭ (TAD/6/003 «Обновление службы радиотерапии в РОНЦ Таджикистана») в республику были поставлены новый аппарата ТЕРАГАМ чешского производства (функционирует с декабря 2006 г.) и брахитерапевтическая установка MultiSource немецкого производства (функционирует с декабря 2010 г.). В связи с введением в действие радиотерапевтического аппарата ТЕРАГАМ, уровень обеспеченности населения лучевой терапией заметно улучшился - пропускная способность отделения возросла до 100-120 человек в месяц и, следовательно, общее количество больных, проходящих лучевое лечение, существенно увеличилось по сравнению в предыдущими годами. К сожалению, на сегодняшний день в этом аппарате источник уже пережил два периода полураспада, соответственно и пропускная способность сократилась.

Практика ведущих клиник мира показывает, что для полноценного лечения больных в клинике требуется наличие, как минимум, двух аппаратов, чтобы, в случае поломки, разрядки или ремонта одного аппарата, больные могли продолжать курс лечения на другом аппарате.

В 2020 году под эгидой МАГАТЭ открыто Отделение лучевой терапии злокачественных новообразований в Согдийском онкологическом диспансере (г. Ходжент) на 20 стационарных коек, которое оснащено аппаратом ТЕРАБАЛТ и стимулятором. Таким образом, в настоящее время в Республике Таджикистан функционируют 2 отделения лучевой терапии мощностью 60 коек (Приложение 1).

Отделение лучевой терапии необходимо оснастить комплексно, как дистанционным, так и контактными оборудованием, чем, к сожалению, не

полностью обеспечены Отделения в Душанбе и Худжанде. Сам процесс лечения невозможно осуществить без системы планирования лучевой терапии. ГУ РОНЦ в рамках вышеприведенного ТС проекта МАГАТЭ получил 2,5D планирующую систему XiO, которая, в силу своих возможностей, функционирует в Отделении.

Из-за отсутствия других технических возможностей, дистанционная гамма-терапия и брахитерапия опухолей являются основными методами лучевого лечения онкологических больных в Таджикистане.

Брахитерапия или контактная лучевая терапия является одним из видов аппаратной лучевой терапии, при которой источники излучения вплотную прилегают к телу (аппликационная) или вводятся внутрь тела в полости (внутриполостная) либо ткани (внутриканевая) пациента. С помощью аппаратов контактной лучевой терапии осуществляется облучение самых различных мишеней: пищевода, бронхов, прямой кишки, гортани, поджелудочной железы, молочной железы, простаты и т.д.

В радиотерапии широко используются гамма-кварты, испускаемые при радиоактивных распадах некоторых атомных ядер. В качестве источника гамма-излучения применяются радионуклиды ^{60}Co , ^{192}Ir , ^{125}I , ^{137}Cs и др., которые вводятся через полые интрасты, предварительно размещенные в теле больного. После установки интрастов пациент остается в процедурном помещении один, и перемещение источников излучения из хранилища в интрасты осуществляется дистанционно с пульта управления. Активность применяемых радионуклидов находится на уровне нескольких единиц Ки. Интрасты соединяются с хранилищем для радиоактивных источников гибкими шлангами. Особенностью распределения дозы, создаваемой при контактном облучении, является сосредоточение максимума дозы на поверхности источника. При удалении от источника мощность поглощённой дозы быстро падает, поэтому объемы облучения оказываются небольшими, а в этом случае достаточно хорошей оказывается защищенность органов риска и нормальных здоровых тканей, расположенных недалеко от мишени.

Резюмируя вышеприведенные данные, необходимо контролировать факты о том, что применение лучевой терапии для лечения злокачественных новообразований требует больших усилий специалистов профессионалов: радиологов, онкологов, инженеров-физиков. Одним словом, лучевая терапия является мультидисциплинарной отраслью современной медицины.

Департамент по экономическим и социальным вопросам ООН опубликовал демографическую статистику по всем странам мира. Sputnik Таджикистан сравнил страны Центральной Азии по демографическим показателям населения: население Таджикистана в 2017 году насчитывало 8,921 млн. человек, из них мужчин – 4,481 млн., женщин 4,441 млн. Количество женщин и мужчин примерно одинаковое. При этом, детей в возрасте до 14 лет насчитывалось 35% от всего населения, юношей и девушек (до 24 лет) – 19%, людей среднего возраста (до 59 лет) – 40%, стариков – 6%. Ожидается, что население Таджикистана вырастет до 14 млн. человек к середине века, а к концу века достигнет отметки 18,928 млн. человек. По статистическим данным за 2015 г. численность населения страны увеличилась на 200 тыс. человек, тогда как в предыдущие годы этот показатель составлял порядка 150 тыс.

На основании всего вышесказанного можно утверждать, что в Республике Таджикистан ежегодно в дистанционной лучевой терапии нуждаются около 8500 пациентов, более 1500 человек нуждаются в брахитерапии. Исходя из рекомендаций Европейской Ассоциации Терапевтических Радиационных Онкологов (ESTRO) и ВОЗ, по которым в стране должно быть, установлено не менее 3-5 современных аппаратов на один миллион жителей, в Республике Таджикистан при среднемировом уровне первичной онкологической заболеваемости должно применяться в лучевой терапии не менее 20 дистанционных гамма-терапевтических аппаратов и медицинских ускорителей. Брахитерапия требует применения не менее 2 аппаратов для проведения внутрисполостного облучения и 2 аппаратов для проведения внутритканевого облучения.

Сегодня в Европе один дистанционный облучатель (на 85% это ускорители) приходится на 100 тыс. населения, а в США – на 80 тыс. населения. Тенденция развития лучевой терапии свидетельствует о том, что через 20 лет в высокоразвитых странах один ускоритель будет приходиться не более чем на 50 тыс. населения. Учитывая уровень развития страны и увеличение численности населения в ближайшие годы, мы должны будем иметь не менее 10-15 терапевтических ускорителей и 7-10 дистанционных гамма-терапевтических аппаратов.

Принимая во внимание наличие тенденции к расширению роли лучевой терапии в комплексном лечении онкологических больных, а также для улучшения качества специализированной медицинской помощи, существует острая необходимость в расширении парка диагностического и терапевтического оборудования, как в ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ, так и в областных онкологических центрах страны. Соответственно следует увеличить число специально обученных медицинских физиков и инженеров, обслуживающих аппаратуру и установки для лучевой терапии.

Необходимо разработать Национальную систему гарантии качества и контроля качества лучевой терапии, а также внедрить Международные протоколы гарантии качества в ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ.

Исходя из расчета количества необходимых аппаратов для лучевой терапии на текущую численность населения Таджикистана по методу Тарутина, в 2025 году в отделениях лучевой терапии Республики Таджикистан должно функционировать, как минимум, 8 аппаратов лучевой терапии второго класса или дистанционных гамма-аппаратов и 4 ускорителя первого класса.

По данным Зуенкова Ю.А.: «потребность в рентгенотерапевтических аппаратах для Таджикистана может быть рассчитана тремя основными способами: «по количеству обслуживаемого населения» - 12 аппаратов, «по количеству онкодиспансеров в стране» - 5 штук, «по потребности» (по онкологической заболеваемости) (подход Lean-менеджмент) достаточно

одного аппарата. Предложенные модели должны быть скорректированы с учетом территориальной доступности метода для населения, действующих клинических рекомендаций, а также наличия прочего радиотерапевтического оборудования. Руководителям медицинских учреждений необходимо знать разные подходы к расчету потребности для составления заявок на закупку аппаратуры и их оформления согласно действующим локальным нормативным документам» [79].

Стремительное развитие медицинских технологий диктует неотлагательную необходимость приобретения современных ускорителей, позитронно-эмиссионной компьютерной технологии в ближайшем будущем.

1.4. Вклад таджикских учёных в решение проблем диагностики и лечения рака кожи

Рак кожи относится к наружным локализациям злокачественных новообразований и широко распространён среди населения среднеазиатских республик, Таджикистан не исключение. В 60-80 годах прошлого века показатели заболеваемости раком кожи в Республике Таджикистан были настолько высокими, что он считался краевой патологией и привлекал пристальное внимание онкологов республики (Приложение 2). Болезнь занимала ведущее ранговое место среди злокачественных новообразований.

В 1970 году Пинхасов Д.М. защитил диссертацию «Первичные кожно-пластические операции при раке кожи» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук [153]. Выбор направления научного исследования был обусловлен наличием в Таджикистане большого количества больных раком кожи в запущенных стадиях, нуждающихся в производстве расширенных объёмов оперативных вмешательств. Появилась острая необходимость в разработке методов закрытия обширных дефектов после удаления опухолей кожи. В то время существовало мнение о неправомерности применения онкопластических вмешательств при раке кожи ввиду появления риска развития рецидивов и метастазов после лечения.

Успешное проведение первичных кожно-пластических операции при раке кожи с хорошими отдаленными результатами более чем у 100 пациентов позволили внедрить их в практическую деятельность многих онкологических клиник в СССР.

С учётом особенностей клинического течения рака кожи, развившегося из рубцов, доцент кафедры онкологии Таджикского государственного медицинского института им. Абуали ибн Сино Яценко К.Д. (1975 год) разработал методологические подходы к терапии данной разновидности злокачественных новообразований [219]. Будучи высокопрофессиональным хирургом-онкологом, он изучил и выделил этот контингент больных в особую группу лиц, нуждающихся в лечении с учётом отличительных морфологических особенностей рака кожи, развившегося из рубцов различной этиологии. На основании полученных данных исследователем была защищена кандидатская диссертация, которая получила широкое признание специалистами онкологами.

Через 40 лет (2016 г.) эту проблему вновь поднял Орифов Б.М. [140, 141]. в своих исследованиях, посвящённых раку кожи, развившемуся из рубцов. Орифов Б.М. изучил особенности диагностики, клинического течения, лечения рака кожи развившегося на рубцах, с учётом сроков развития, этиологических факторов, морфологического строения опухоли. На большом клиническом материале больных раком кожи, развившимся на рубцах, изучены особенности клинического течения, диагностики и лечения. Произведён подробный клинико-морфологический анализ рака кожи, развившегося на рубцах в зависимости от причин образования рубцов, длительности их существования до малигнизации. Им выявлены основные причины малигнизации рубцовой ткани. Развитие медицинских технологий, появление прогрессивных подходов к лечению рака кожи позволили рассмотреть проблему с новой точки зрения. Автор выдвинул новые тезисы относительно развития рака кожи из рубцов, предоставил иные, более убедительные результаты комбинированного и комплексного лечения

исследуемой патологии вне зависимости от стадии болезни. Благодаря проведённым исследованиям, учёным была разработана методика диагностики и лечения рака кожи, развившегося на рубцово измененной коже после сандалового ожога и получен Патент Республики Таджикистан «Способ лучевой терапии рака кожи, развившегося из рубцов после сандалового ожога» [140, 141].

Особое место в разработке новых подходов к лечению рака кожи занимает цикл научных работ профессора Базарова Н.И., в частности длительный период научных исследований (1990г. по н. вр.), посвящённых «диагностике и лечению опухолей челюстно-лицевой области и шеи, проведенных в рамках кандидатской (1990 г.)» [14] и докторской (2007 г.) диссертаций, что является значительным вкладом в развитие данного направления онкологической науки. Необходимо подчеркнуть, что более 57% опухолей кожи развиваются в области головы и шеи. Анатомическая близость жизненно важных органов, функциональные особенности области головы и шеи значительно осложняют возможности выбора адекватных методов лечения»[15]. Полученные результаты исследований подтверждены многочисленными публикациями автора .

Принято считать, что рак кожи не встречается у детей. Академик Л.А. Дурнов в 80-90 гг. прошлого века неоднократно сообщал о 13 случаях рака кожи у детей в Российской Федерации за последние 40 лет.

На тот период более 50% населения Республики Таджикистан составляли дети в возрасте до 16 лет. Начатое исследование Громова Г.Б. в рамках докторской диссертации (2001г.) показало, что «в Республике Таджикистан нередко встречается заболеваемость раком кожи у детей. Тщательный анализ более 60 случаев рака кожи у детей убедительно показал, что болезнь у них развивается, в основном, на изменённой коже, например, на фоне пигментной ксеродермы. На клиническом материале изучена заболеваемость, клиника, диагностика и лечение рака кожных покровов у детского населения. Впервые изучены предраковые заболевания –

пигментная ксеродерма и рубцовые повреждения кожи, предшествующие возникновению рака кожных покровов в детском возрасте. Изучены особенности заболевания раком кожи в возрасте от 1 года до 16 лет, прослежены результаты диагностики и проводимого лечения. Разработаны принципы ранней активности диагностики рака кожных покровов в детском возрасте с формированием групп для активного наблюдения в связи с возможностью появления новых очагов опухоли. Показаны отличительные особенности рака кожных покровов у детского населения и у взрослых по таким критериям как заболеваемость, гистологическая структура опухоли, клинические проявления, диагностика и лечение» [56]. Автором доказана генетическая обусловленность болезни у детей, разработаны щадящие подходы к лечению, с учётом особенностей детского организма. Защищена докторская диссертация.

Исследуя эту же проблему в 2000 году сотрудник кафедры онкологии ТГМИ имени Абуали ибн Сино Нишонов Д.К. изучил и внедрил в клиническую практику возможности проведения восстановительных операции при лечении опухолей кожи и мягких тканей у детей. Он предложил «новые методологические подходы к закрытию послеоперационных дефектов кожи у детей с учётом возраста пациентов, локализации, размеров и морфологической структуры опухолей. На основании полученных данных исследователь определил показания и противопоказания к восстановительным операциям в детском возрасте» [132].

Особое место в решении проблем рака кожи в Республике Таджикистан имеют научные исследования Сангинова Дж.Р., посвященные особенностям клинического течения, диагностики и лечения рака кожи. Большой научный труд, обобщающий результаты терапии более 2000 клинических случаев рака кожи, позволил «оценить особенности клинического течения болезни, показать целенаправленные пути выбора эффективных методов лечения болезни, с учётом возраста больных, локализации опухоли,

морфологического строения и стадии её развития. Определены гистологические варианты злокачественности рака кожи и степень их влияния на прогноз болезни с учётом региональных климатогеографических особенностей» [179]. Полученные результаты послужили фундаментом для создания Национальной программы борьбы против рака. В 2001 году Сангиновым Дж.Р. успешно защищена диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук, на тему: «Особенности клинического течения, диагностики и лечения рака кожи в Таджикистане». В 2004 году издательством «Ирфон» выпущена значимая монография «Рак кожи», совместно с академиками Н.Н. Трапезниковым и М.Д. Алиевым.

В 2004 году в рамках научного сотрудничества кафедр онкологии и кожных болезней Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино (зав. каф. д.м.н., профессор Зоиров П.Т.) были начаты исследования, посвященные проблемам предраковых заболеваний кожи и её придатков. Исследование курировал аспирант кафедры кожных болезней Бахиров Д.М. [17]. Поисковая научная работа была посвящена изучению механизмов перехода предраковых заболеваний кожи в рак и определение факторов, способствующих малигнизации, разработке рациональных методов лечения и профилактики заболеваний. Определены пути целенаправленной диспансеризации больных с предраковыми заболеваниями путём создания групп риска. Установлены ранние признаки, указывающие на трансформацию и малигнизацию опухоли. Полученные результаты завершились защитой кандидатской диссертации.

В 2001-2011 гг. в рамках Национальной программы по диагностике, лечению и профилактике злокачественных новообразований в Республике Таджикистан начались исследования, посвящённые изучению различных морфологических форм рака кожи, что коренным образом влияет, на наш взгляд, на прогноз болезни.

Кандидатская работа Хусейнова З.Х. (2004г.) была посвящена исследованию особенностей клинического течения и путей оптимизации

лечения плоскоклеточного рака кожи головы и шеи. «Впервые дана сравнительная оценка эффективности использования различных методов лечения плоскоклеточного рака кожи головы и шеи, с учётом продолжительности периодов клинической ремиссии и качества жизни больных. Оценена общая годовая, 3-х и 5-летняя выживаемость пациентов, страдающих плоскоклеточным раком кожи головы и шеи в зависимости от различных методов лечения больных» [211].

Необходимо особо подчеркнуть, что Хусейнов З.Х. является пионером в применении радиоволновой хирургии в лечении опухолей кожи в Таджикистане. Он успешно внедрил в повседневную практику онкологической службы радиохирургический метод лечения опухолей кожи с использованием аппарата «Сургитрон» (производства США «ELLMAN International Inc.»). Успешное радиохирургическое лечение рака кожи являлось основанием для его применения у больных с другими локализациями злокачественных новообразований в клинике.

Успешным продолжением этой идеологии является кандидатская работа Баротова З.З. (2011г.), посвящённая проблемам оптимизации диагностики и лечения базальноклеточного рака. Опытному онкологу хирургу удалось собрать солидный собственный клинический материал по намеченной проблеме. «Статистические данные последних 20-25 лет свидетельствуют, что в Республике Таджикистан базальноклеточный рак составляет 40% от злокачественных опухолей кожи. На значительном клиническом материале доказан краевой характер болезни в Таджикистане». Автором разработаны показания и противопоказания к применению радиохирургического метода при базальноклеточном раке кожи. Получен ряд удостоверений на рационализаторские предложения по разработанным автором методам лечения. Автором «предложен способ сопроводительного лечения злокачественных опухолей кожи, имеющих перифокальное воспаление, что положительно влияло на первичное заживление послеоперационной раны и приживление лоскутов» [16]. А также, Баротов

З.З. предложил клиницистам онкологам новые методы закрытия донорского ложа после выкраивания расщепленного свободного кожного лоскута, а именно, после выкраивания расщеплённого кожного лоскута, подкожная клетчатка донорского ложа иссекалась электроножом, а края раны наглухо ушивались узловыми швами, тем самым, значительно уменьшая размеры послеоперационного рубца и сокращая сроки пребывания больных в стационаре. Предложения Баротова З.З. успешно используются в настоящее время в онкологической практике.

Трудно переоценить значимость сохранения анатомо-физиологических форм и функции на участке кожи, где производилось оперативное вмешательство. Сохранение былых анатомических данных, хотя бы частично, у больных раком кожи - удел высокопрофессиональных хирургов. Пациенты всегда просят максимально сохранить косметологические характеристики после операции. В идеальном варианте онкопластические операции требуют огромного хирургического опыта, знания принципов онкологических вмешательств, владения тонкостями абластики и антибластики.

Докторская диссертация Хабибуллаева Ш.З. (2016г.) была посвящена реконструктивно-восстановительным операциям при местно-распространённом раке органов головы и шеи. Большой опыт работы хирургом онкологом, накопленный клинический материал, значительный период наблюдения за больными позволили ему «разработать впервые классификацию дефектов тканей после комбинированных операций. Предложены различные виды простой и комбинированной пластики с использованием сложных кожно-жировых и кожно-мышечных артериализированных лоскутов на ножке в зависимости от локализации и вида раневого дефекта. Определены наиболее приемлемые методы выполнения реконструктивно-восстановительных операции конкретно для каждого пациента» [205]. Изучены особенности строения и функция трансплантатов с осевым видом кровообращения, что позволило планировать

объем рекон-структивных операций, что позволило планировать объём реконструктивных операций, с учётом особенностей дефекта. Установлено, что в структуре осложнений преобладают гнойно-некротические изменения, характерные для ишемии лоскутов и нарушения кровоотока из них. Анализ осложнений простой и комбинированной пластики позволил разработать меры их профилактики. Впервые показана несостоятельность применения кожно-фасциальных лоскутов на ножке для реконструкции дефектов слизистой оболочки полости рта и приоритет кожно-мышечных лоскутов, базирующихся на поперечно-полосатых мышцах шеи, груди и спины. Предложен метод определения функциональной и эстетической состоятельности результатов пластических операций в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения. Проведенное Хабибулаевым Ш.З. исследование является наиболее современным и решает сложные проблемы клинической онкологии в области головы и шеи.

Учёными Таджикистана выполнены 5 докторских и 8 кандидатских диссертаций, посвящённых решению проблем диагностики, лечения, профилактики рака кожи. Результаты завершённых исследований внедрены в клиническую практику не только в Таджикистане, но и в клиниках СНГ. В рамках сотрудничества Ассоциации директоров институтов онкологии и рентген-радиологии СНГ и Евразии они используются при создании протоколов лечения рака кожи. Тщательный анализ всех исследований по раку кожи в Республике Таджикистан показал, что малозначительное место уделено лучевому лечению, как основному компоненту терапии. Не оценены роль и значимость монотелегамматерапии. Явно недостаточно исследований посвящено роли лучевого лечения рака кожи в зависимости от стадийности болезни. В проведённых исследованиях имеет место общая оценка прогнозов комбинированного и комплексного лечения рака кожи, а значимость радиотерапии упоминается в заключениях работ. В перечисленных исследованиях явно недостаточно, либо отсутствуют характеристики осложнений, возможности их профилактики и лечения. Остаются

неизученными выживаемость больных после применения лучевой терапии, прогноз и качество жизни больных.

Резюмируя вышеприведённые данные, следует отметить особую и неоценимую роль нашего наставника, профессора Б.П. Ахмедова в решении исследуемой проблемы. Он является идеологом перечисленных научных исследований, сам лично в течении многих лет выполнял сложные операции у больных раком кожи, положил основу кожно-пластическим операциям в онкологической практике республики.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Как многообразны болезни, так и существует множество способов
лечения их.*

Гиппократ

2.1. Клинический материал, использованный в научном исследовании

В основу диссертационной работы положено тщательное изучение данных о 1049 больных раком кожи, получивших амбулаторное и стационарное лечение в условиях Государственного учреждения Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ) за период 2006-2020 гг. Работа проводилась в рамках принятых Постановлением Правительства РТ 31 октября 2009 г. за № 587 «Национальной программы по профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний в Республике Таджикистан на 2010-2015 гг.», продлённой до 2020 г., и «Национальной Стратегии здоровья населения на 2010-2020 гг.», а также научных исследований ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ и кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Государственного образовательного учреждения «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» (ГОУ ТГМУ).

Медицинская документация пациентов и больные подвергались всестороннему ретроспективному и проспективному анализу согласно разработанным протоколам, опросникам, включающим в себя: паспортные данные, анамнез заболевания, особенности клинического течения болезни и стадирование злокачественных опухолей кожи, определение показаний и противопоказаний к применению лучевой терапии, её осложнения, результаты лечения, реабилитации пациентов.

Больным до планирования лучевой терапии производились физикальные обследования, биопсия новообразований на коже с морфологическим исследованием полученного материала. С целью установления распространенности и стадирования опухолевого процесса, а также выработки адекватной терапии больным выполнялись УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ КТ, по показаниям.

Алгоритм диагностических мероприятий:

- Осмотр кожных покровов и очага поражения, в том числе, методами оптического усиления (при необходимости);
- Пальпаторное исследование кожи в области локализации опухоли;
- Пальпация регионарных лимфатических узлов;
- Рентгенографическое исследование органов грудной клетки;
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов (при первично-распространенных опухолевых процессах и метастатических формах опухоли);
- Цитологическое исследование мазков-отпечатков или соскобов из новообразования;
- С целью получения убедительных данных клинического и цитологического исследования производили операционную (на границе ее со здоровыми тканями) или эксцизионную (при небольших новообразованиях) биопсию опухолей с последующим морфологическим исследованием материала;
- При наличии увеличенных регионарных лимфатических узлов выполняется пункционная (аспирационная) биопсия;
- При обширных распространённых стадиях проводятся дополнительные обследования (рентгенография мягких тканей в проекции очага опухолевого поражения, компьютерная томография поражённой анатомической области).

Дополнительные методы обследования:

- Общий анализ крови;

- Общий анализ мочи;
- Определение группы крови, резус-фактора (при хирургическом лечении);
- Реакция Вассермана (при хирургическом лечении);
- Биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, щелочная фосфатаза, ионы Na, K, Ca, Cl, глюкоза) (при хирургическом лечении);
- ЭКГ.

Больные были разделены на группы с целью дальнейшего сопоставления результатов лечения:

1 группа (n=527 – 50,23%) – больные, которые получали лучевую терапию по радикальной программе – пациенты с T₁₋₂N₀M₀ стадиями рака кожи.

2 группа (n=522 – 49,77%) – больные, которые получали комбинированное лечение по поводу T₃₋₄N₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадий рака кожи.

Из общего числа исследованных больных паллиативное лучевое лечение проводилось 283 (26,97%) больным, у которых возможности радикальной терапии были исчерпаны. У этих пациентов в процессе и после лечения отмечалось прогрессирование болезни, обнаружены рецидивы и метастазы опухолей. Среди 1049 исследованных пациентов мы изучали результаты лучевого лечения рака кожи 32 (3,05%) пациентов–долгожителей, а также 24 (2,28%) больных раком кожи, инфицированных коронавирусом (COVID-19).

Изучение возрастного состава больных (n=1049) раком кожи показало, что самому молодому пациенту было 24 года и самому старому – 104 года (таблица 2. 1, рисунок 2.1).

Представленные данные свидетельствуют о том, что рак кожи чаще всего встречается в возрастной группе 71-80 лет (в 30,41% случаев), немного реже в возрастных группах 61-70 лет (в 22,31% случаев) и 81-90 лет (в 18,30% случаев), далее по мере убывания следуют возрастные группы 51-60

лет (15,63% случаев), 41-50 лет (8,39% случаев), 30-41 год (2,67% случаев) и пациенты-долгожители (1,24% случаев). Реже всего рак кожи диагностируется у больных в возрасте до 30 лет (1,05%).

Таблица 2.1 - Распределение больных раком кожи по возрасту(n=1049)

Возраст больных, лет	Мужчины		Женщины		Всего больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
21-30	6	0,94	5	1,21	11	1,05
31-40	19	2,98	9	2,18	28	2,67
41-50	46	7,22	42	10,19	88	8,39
51-60	88	13,81	76	18,45	164	15,63
61-70	148	23,23	86	20,87	234	22,31
71-80	207	32,5	112	27,18	319	30,41
81-90	115	18,05	77	18,69	192	18,30
>91	8	1,25	5	1,21	13	1,24
ИТОГО	637	99,98	412	99,98	1049	100,00

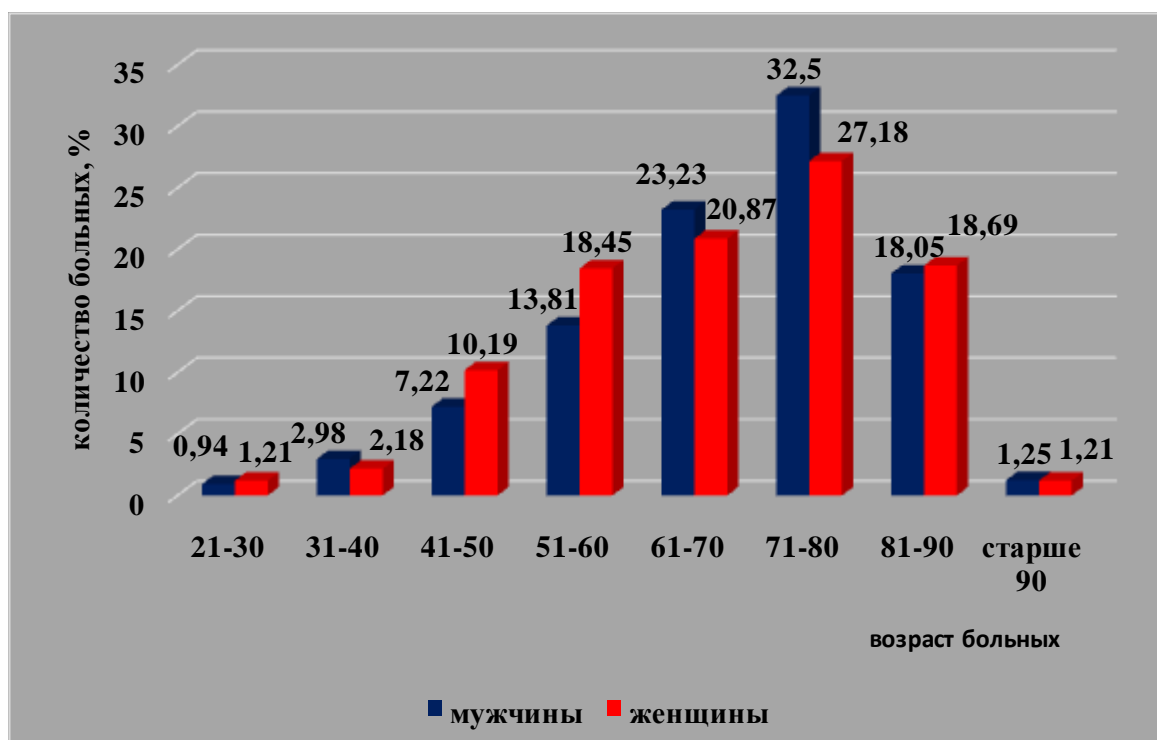


Рисунок 2.1- Распределение больных раком кожи по полу и возрасту(n=1049)

Выбор адекватных методов лечения рака кожи, несомненно, зависит от правильно установленной стадии распространенности опухолевого процесса. В своем исследовании мы руководствовались общепринятой классификацией злокачественных опухолей TNM, одобренной Международным Противораковым Союзом (таблица 2.2).

Таблица 2.2 - Критерии определения распространённости опухолевого процесса по классификации TNM (восьмое издание, 2018 г.)

Категории	Характеристика первичной опухоли
T_x	первичная опухоль не может быть оценена
T₀	нет признаков первичной опухоли
T_{is}	карцинома in situ
T₁	опухоль максимальным размером не более 2 см в наибольшем измерении
T₂	опухоль максимальным размером более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении
T₃	опухоль максимальным размером более 4 см или периневральная инвазия, или глубокая инвазия
T₄	
T_{4a}	Опухоль с макроскопическими признаками инвазии в кортикальный слой кости, либо костный мозг
T_{4b}	Опухоль с инвазией в кости скелета, включая вовлечение отверстий черепных нервов или позвоночных отверстий с распространением в эпидуральное пространство

В таблице 2.2. приведены основные критерии стадирования первичной опухоли кожи с учётом топической области. Настоящая классификация применяется только для рака кожи из клеток Меркеля. При этом необходимо предпринять гистологическую верификацию опухоли кожи для определения:

Категория T – физикальное обследование

Категория N – физикальное обследование + лучевые исследования.

Категория M – физикальное обследование + лучевые исследования.

Необходимо подчеркнуть, что стадирование различных локализаций рака кожи (в области лица, век и т.д.) имеет свои особенности, обусловленные топическим строением части тела.

N – регионарные лимфатические узлы;

N_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N_0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;

N_1 – есть метастаз максимальным размером не более 3 см в регионарном лимфатическом узле на стороне поражения;

N_2 – есть метастаз максимальным размером более 3 см, но не более 6 см в регионарном лимфатическом узле на стороне поражения;

N_3 – есть метастаз максимальным размером более 6 см в регионарном лимфатическом узле на стороне поражения.

M – отдаленные метастазы;

M_0 – нет отдаленных метастазов;

M_1 – есть отдаленные метастазы, при этом, поражение лимфатических узлов на противоположной поражению стороне считается отдаленным метастазом.

Исследуемые нами пациенты, страдающие раком кожи, согласно представленной выше классификации, распределились следующим образом (таблица 2.3).

Таблица 2.3 - Распределение больных раком кожи по классификации TNM (n=1049)

Стадия рака кожи по TNM		Количество больных	
		абс.	%
$T_1N_0M_0$	I стадия	284	27,07
$T_2N_0M_0$	II стадия	243	23,16
$T_3N_{0-1}M_{0-1}$	III стадия	323	30,79
$T_4N_{0-1}M_{0-1}$	IV стадия	199	18,97
ИТОГО		1049	99,99

Таблица 2.3. свидетельствует о том, что доля больных в ранних (T_1 - $_2N_0M_0$) стадиях рака кожи в представленном исследовании составила 50,24% (n=527).

Несмотря на доступность рака кожи для визуальной диагностики, большинство пациентов обращаются за специализированной помощью к онкологам имея запущенные стадии опухолевого процесса: $T_3N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ – 30,79% (n=323), $T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ – 18,97% (n=199).

Учитывая доступность рака кожи для диагностики, на начальных этапах распознавания опухолевого процесса нами производилось цитологическое исследование соскобов из поверхности патологического очага, либо биоптатов до гистологического исследования материалов. Следует отметить несколько цитологических классификаций опухолей кожи, которые периодически совершенствуются. Мы в своей практике пользуемся следующей классификацией:

Цитологическая классификация опухолей кожи

Эпителиальные опухоли и опухолеподобные поражения кожи:

А. Базальноклеточный рак.

Б. Плоскоклеточный рак.

В. Метатипичный рак.

Г. Опухоли потовых желез и родственные поражения:

Доброкачественные: сириngoаденома, папиллярная гидраденома, хондроидная сириngoма типа смешанной опухоли слюнных желез.

Злокачественные: рак потовых желез.

Д. Опухоли сальных желез:

Доброкачественные: аденома сальных желез.

Злокачественные: рак сальных желез.

Опухолеподобные поражения

Е. Опухоли из волосяного фолликула:

Обызвествленная эпителиома Малерба.

Ж. Болезнь Педжета.

3. Недифференцированный рак.

И. Кисты.

Опухолоподобные процессы и опухоли из пигментообразующей ткани.

Доброкачественные – невусы;

Злокачественные – меланомы.

Опухоли мягких тканей.

Опухоли и опухолоподобные изменения гемопоэтической и лимфоидной тканей.

Метастатические опухоли.

Патоморфологическое исследование проводилось на всех этапах диагностики 1049 больных, а также в процессе выполнения лучевой терапии с целью оценки патоморфоза и определения эффективности лечения. В случаях выполнения хирургического вмешательства проводили морфологические исследования операционного материала первичной опухоли и метастазов в лимфатических узлах, при необходимости, производили исследование доступных отдаленных метастазов.

С целью оптимального анализа клинического материала и сопоставления результатов исследования мы пользовались гистологической классификацией, предложенной ВОЗ в 2003 г.

Гистологическая классификация опухолей кожи (приведены наиболее часто встречающиеся гистологические типы, исключая меланому):

Плоскоклеточные опухоли

Плоскоклеточная карцинома *in situ*.

Плоскоклеточная карцинома без дополнительных уточнений (БДУ).

Плоскоклеточная карцинома ороговевающая (БДУ).

Плоскоклеточная карцинома неороговевающая (БДУ).

Железисто-плоскоклеточная карцинома.

Плоскоклеточная карцинома веретеноклеточная.

Базальноклеточные опухоли.

Базальноклеточная карцинома (БДУ).

Мультицентрическая базальноклеточная карцинома.

Базальноклеточная карцинома склеродермоподобная.

Базальноклеточная карцинома фиброэпителиальная.метатипическая карцинома.

Опухоли придатков кожи.

Карцинома придатков кожи.

Аденокарцинома потовых желез.

Аденокарцинома жировых желез.

Другие опухоли.

Как видно из рисунка 2.2, согласно статистическим данным ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ, который является головным учреждением онкологической службы в стране, количество больных раком кожи увеличивается из года в год. Основными морфологическими типами опухолей кожи являются базалиома и карцинома в различных вариантах.



Рисунок 2.2- Число впервые выявленных больных раком кожи по годам за период наблюдения (2006-2020 гг.)

Из общего количества исследованных больных (n=1049) в 561 (53,49%) случае установлен плоскоклеточный рак кожи, среди больных 315 (56,14%)

мужчин, 246 (43,86%) женщин. У 488 (46,52%) больных выявлен базальноклеточный рак кожи в различных вариантах, среди них 322 (65,98%) мужчин и 166 (34,02%) женщин.

Как известно, результаты лучевой терапии во многом зависят от локализации и формы роста опухолей кожи. В связи с этим мы определили указанные параметры рака кожи у исследованных больных (Рисунки 2.3, 2.4, 2.5, таблица 2.4).

ОПИСАНИЕ МАКРОМАТЕРИАЛА

Фрагмент ткани размером 0,5x0,4 см, белесоватого цвета, мягкой консистенции. Приготовлено: 1 кассета и 1 стекло

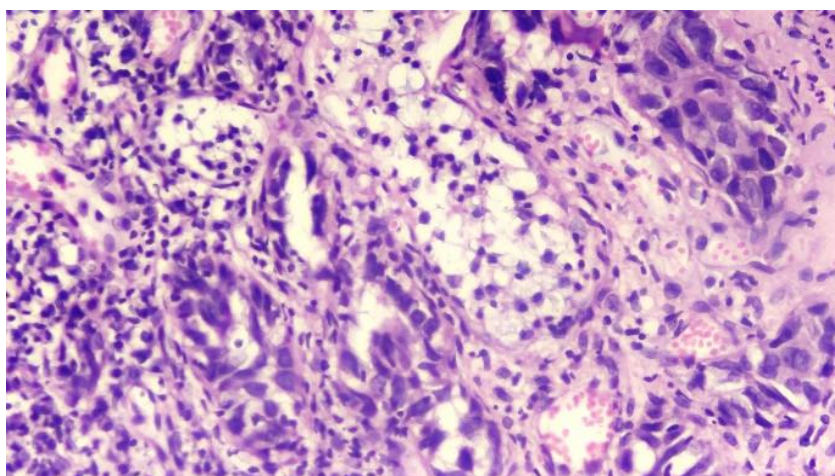


Рисунок 2.3 - Морфология больной К., 1952 г.р.

Поверхность ткани имеет множественные участки изъязвления, под которыми имеются множественные инвазивные пласты из атипичных шиповатых или веретеновидных клеток с эозинофильной, умеренно выраженной цитоплазмой, укрупненными полиморфными ядрами с повышенным числом патологических митозов, хорошо видимыми ядрышками. Строма состоит из фиброзной ткани с умеренно выраженной лимфоидной инфильтрацией, гиперемированными сосудами

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Плоскоклеточная карцинома G-2, веретенноклеточный вариант.

ОПИСАНИЕ МАКРОМАТЕРИАЛА

Фрагмент ткани размером 0,6x0,4 см, белесоватого цвета, мягкой консистенции. Приготовлено: 1 кассета и 1 стекло.

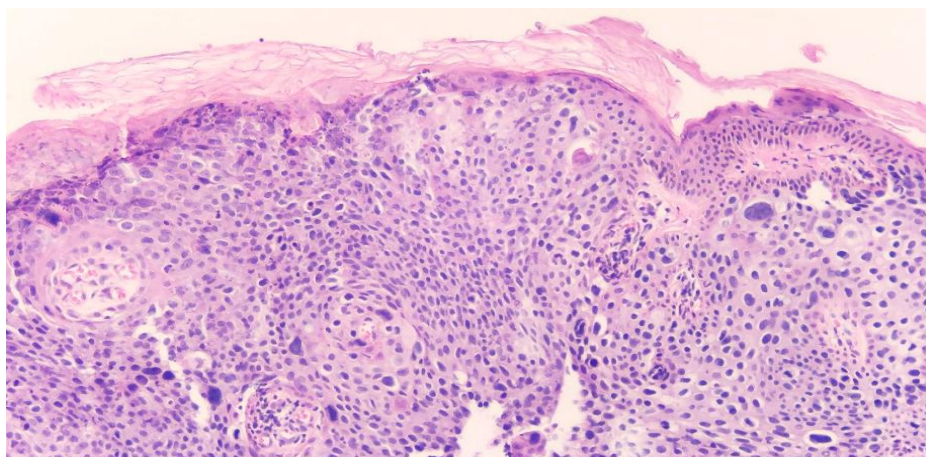


Рисунок 2.4 - Морфология больной Ю., 1947г.р.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

Выраженный гиперкератоз, плоский эпителий с дисконплексацией, состоит из атипичных увеличенных шиповатых клеток с плохо выраженной цитоплазмой, полиморфными светлыми или умеренно окрашенными ядрами с отдельными фигурами митозов, есть очаги кератинизации, формирующимися жемчужинами. Некоторые клетки имеют очень крупные, гиперхромные ядра. Зернистый слой плохо выражен. Подлежащая строма с густой лимфоидной инфильтрацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Плоскоклеточная карцинома in situ (болезнь Боуэна).

ОПИСАНИЕ МАКРОМАТЕРИАЛА

Кожный лоскут с подкожной жировой клетчаткой общим размером 10x7x1,5 см. На поверхности кожи отмечается бугристый, язвенный

измененный участок плотной консистенции, серо-коричневого цвета, размером 7х6 см. В периферии отмечается узловое образование диаметром 1 см, плотной консистенции, коричнево-белесоватого цвета.



Рисунок 2.5 - Препарат больной Д.,1937 г.р.

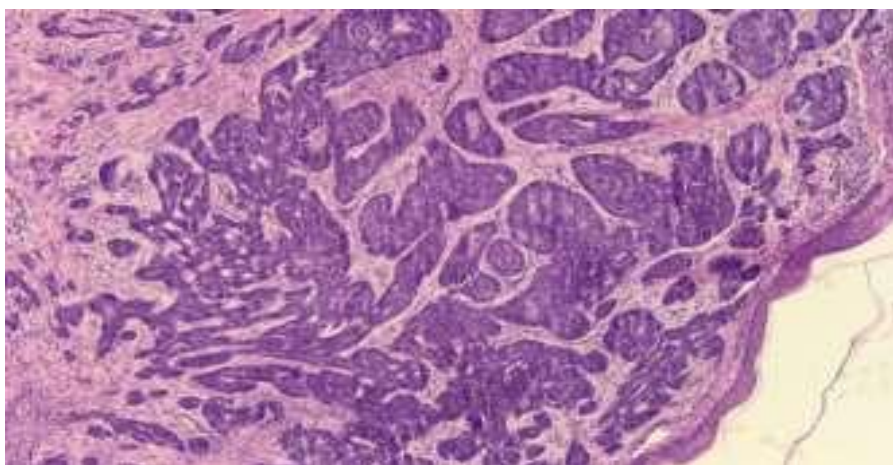


Рисунок 2.6 - Морфология больной Д.,1937 г.р.

Эпидермис с обширными язвенными изменениями, под которыми определяются грануляции, кровоизлияния. От базального слоя отходят крупные, тесно расположенные, солидные, или в основном железистые структуры, образованные небольшими, атипичными, насыщенно

окрашенными базальными клетками, которые в толще ткани имеют полигональную, а по периферии – призматическую форму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Базалиома, солидно-железистый вариант с массивными изъязвлениями и грануляциями

Таблица 2.4 - Распределение больных раком кожи по морфологической структуре и локализации опухолей (n=527)

Локализация опухоли	Гистологическая структура						Всего больных	
	Плоскоклеточный рак				Базальноклеточный рак			
	неороговевающий		ороговевающий					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Голова и шея	327	87,43	177	94,65	437	89,55	941	89,7
Туловище	29	7,75	5	2,67	23	4,71	57	5,43
Верхние конечности	11	2,94	3	1,61	24	4,92	38	3,63
Нижние конечности	7	1,87	2	1,07	4	0,82	13	1,24
ИТОГО	374	99,99	187	100	488		1049	100,0

Приведенные данные таблицы 2.4. свидетельствуют о преимущественной локализации рака кожи в области головы и шеи (89,7%). Из 941 больного у 327 (34,75%) установлен плоскоклеточный неороговевающий рак, плоскоклеточный ороговевающий рак выявлен у 177 (18,81%) пациентов, базальноклеточный рак кожи головы и шеи был диагностирован у 437 (46,44%) больных.

Более половины больных, имеющих плоскоклеточный рак кожи, локализованный в области туловища –7,75%, имели плоскоклеточный неороговевающий рак, плоскоклеточный ороговевающий рак был диагностирован у 5 (2,67%) пациентов, базальноклеточный рак кожи - у 23 (4,71%) больных.

Нередко, в 38 (3,63%) случаях, у исследованных больных рак кожи локализовался в области верхних конечностей: чаще в нашем наблюдении он

встречался у больных базальноклеточным раком – в 24 (4,92%) случаях, в то время как плоскоклеточный рак кожи встречался у 14 больных, из них в 28,95% случаях – неороговевающий и в 7,89% случаев – ороговевающий. Значительно редко рак кожи локализовался в области нижних конечностей - в 13 (1,24%) случаях (Рисунок 2.7, 2.8).



Рисунок 2.7- Распределение больных раком кожи по локализациям опухолевого процесса (n=1049), абс. (ПНОРК – плоскоклеточный неороговевающий рак кожи; ПОРК – плоскоклеточный ороговевающий рак кожи)



Рисунок 2.8 - Распределение больных раком кожи по локализациям опухолевого процесса (n=1049), %

Локализация опухолевого процесса при раке кожи в значительной мере влияет на эффективность лечения патологии. Лечение рака кожи в области головы и лица требует поиска щадящих методов, ибо анатомическая близость жизненно важных органов нередко ограничивает возможности проведения лечения по радикальным программам.

Несмотря на прогрессивное развитие медицинских технологий, проблемы лечения наружных локализаций злокачественных новообразований остаются далеко нерешенными.

Достоверно доказано, что лечение злокачественных опухолей требует комплексного и мультидисциплинарного подхода. Только такой методологический подход к терапии может дать утешительные результаты. Несомненно, основным методом лечения рака кожи является хирургическое вмешательство в самых различных модификациях (традиционное широкое иссечение опухоли, криохирургия, лазерная хирургия, радиохимирургия и т.д.).

У многих пациентов неотъемлемой частью лечения рака кожи остается лучевая терапия в виде:

- самостоятельной по радикальной программе;
- неoadьювантной лучевой терапии;
- адьювантной лучевой терапии
- лучевой терапии с паллиативной целью.

Лечение исследованных больных раком кожи (n=1049), проведенное в нашем онкологическом научном центре характеризуется многогранностью выбора методов терапии, которые включают в себя комплекс сложных лечебных мероприятий (Таблица 2.5, Рисунок 2.9, 2.10).

Полученные данные (Таблица 2.5, Рисунок 2.9, 2.10) убедительно указывают на неотъемлемое место лучевой терапии в лечении злокачественных опухолей кожи. У 237 (44,97%) из исследованных больных лучевая терапия применялась по радикальной программе в режиме монотерапии при T₁₋₂N₀M₀ стадиях рака кожи; у 204 (19,45%) больных она применялась в режиме неoadьювантной терапии до операции, у 60 (5,72%) –

в виде химиолучевой терапии, у 84 (8,0%) больных – как компонент комплексной терапии (ТГТ+операция+ПХТ).

Таблица 2.5 - Методы лечения больных раком кожи в зависимости от стадии заболевания (n=1049)

Методы лечения	Стадия заболевания по TNM								Всего больных	
	T ₁ N ₀ M ₀		T ₂ N ₀ M ₀		T ₃ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁		T ₄ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
операция	42	14,8	38	15,6	-	-	-	-	80	7,63
ТГТ	121	42,6	116	47,7	128	39,6	116	58,3	481	45,85
ПХТ	-	-	10	4,2	-	-	-	-	10	0,95
ТГТ+ПХТ	8	2,8	11	4,5	13	4,0	28	14,1	60	5,72
ТГТ+опер.	88	31,0	52	21,4	56	17,3	8	4,0	204	19,45
ПХТ+ТГТ	-	-	-	-	-	-	9	4,5	9	0,86
ТГТ+опер.+ПХТ	23	8,1	10	4,2	24	7,4	27	13,6	84	8,0
ТГТ+опер.+ТГТ	-	-	-	-	93	28,8	5	2,5	98	9,34
Отказ на этапах лечения	2	0,7	6	2,4	9	2,8	6	3,0	23	2,19
ВСЕГО	284	100,0	243	100,0	323	100,0	199	100,0	1049	100,0

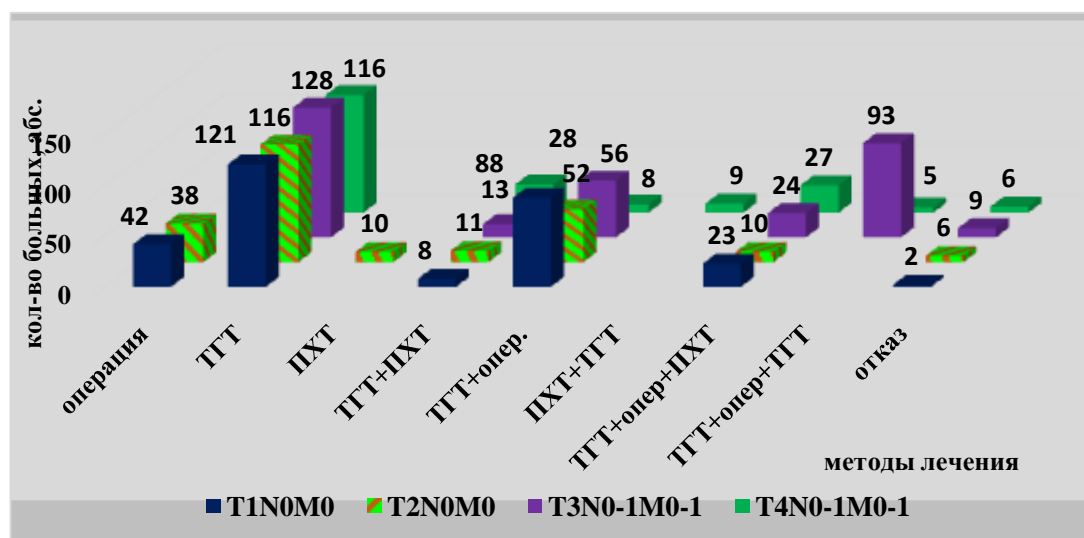


Рисунок 2.9 - Методы лечения больных раком кожи в зависимости от распространённости опухолевого процесса, абс. (n=1049)

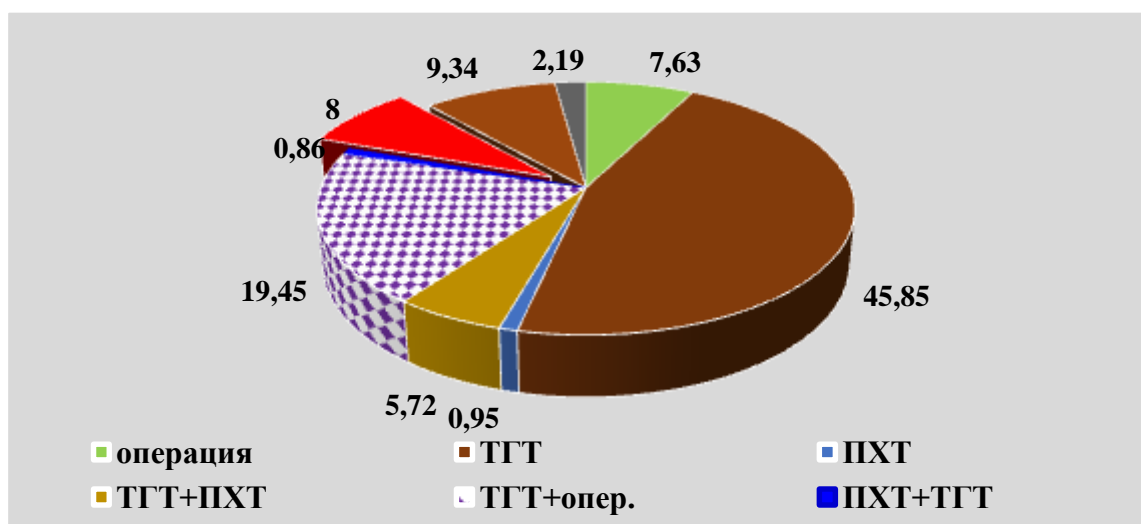


Рисунок 2.10 - Методы лечения больных раком кожи, % (n=1049)

В 2006 году, в плане сотрудничества с МАГАТЭ, в Республиканском онкологическом центре, после реконструкции и капитального ремонта, радиологическое отделение было оснащено новой современной медицинской аппаратурой для лучевой терапии злокачественных новообразований основных локализаций. Появилась возможность применения современной лучевой терапии и у больных раком кожи в плане самостоятельного, комбинированного и комплексного лечения с использованием самых различных схем назначения. В отделении функционируют аппарат ТЕРАГАМ (Чехия); МУЛЬТСОУРС, предназначенный для проведения брахитерапии, методом контактного воздействия на опухоль путём внедрения, закрытого радионуклидного источника в патологический очаг с помощью специально разработанных видов аппликаторов или игл-интрастатов; 2,5 D планирующая система.

Все исследованные больные раком кожи получили лучевую терапию на аппарате ТЕРАГАМ. Радиотерапевтическая кобальтовая установка ТЕРАГАМ предназначена для лучевой терапии онкологических заболеваний с помощью пучка гамма-излучения. Пучок излучения создаётся радионуклидным источником Со-60 активностью до 450 ТБк (12000 Ки),

расположенным в защищённой головке аппарата, изготовленной из свинца и обеднённого урана в корпусе из нержавеющей, стали. Головка располагается в поворотной раме (гантри), с возможностью вращения гантри вокруг горизонтальной оси. В ходе лечебной процедуры может происходить вращение оси или качание гантри (динамический режим), с целью снижения радиационной нагрузки на прилегающие к опухоли здоровые ткани.

Возможны два варианта исполнения функций аппаратом, различающиеся расстоянием от источника до оси вращения: 80 см у модели К-01, или 100 см у модели К-02. В любом случае, конструкция статистически сбалансирована, отсутствует наклоняющее усилие, что позволяет устанавливать аппарат непосредственно на полу, без сооружения специального фундамента.

Перевод источника из нерабочего в рабочее положение и обратно происходит путем его поворота в горизонтальной плоскости, причем, в случае аварийного отключения питания, источник автоматически за счёт возвратной пружины возвращается в нерабочее положение. Форма поля облучения определяется раздвижным поворотным сферическим коллиматором, сегменты которого изготовлены из свинца, стали и обедненного урана. Кроме того, на головку могут устанавливаться триммеры, клиновые фильтры, теневые блоки.

Конструкция головки такова, что для замены источника не требуется вынимать его из защитной головки. Новый источник на заводе-изготовителе устанавливается в новую головку, предназначенную для установки вместо старой. На головку в целом оформлен сертификат как на транспортную упаковку типа В(U), поэтому новая головка с источником в ней доставляется к месту назначения, где старая головка в сборе заменяется на новую вместе с источником. Старая головка с отработанным источником в ней возвращается на завод-изготовитель, где источник утилизируется, либо захоранивается, а головка подвергается капитальному ремонту для повторного использования. Такая процедура проще, дешевле и безопаснее, чем перезарядка источника в

лечебном учреждении. Управление всеми параметрами установки производится с помощью системы управления на основе персонального компьютера, поэтому для управления комплексом от персонала требуются лишь начальные навыки работы с обычным компьютером. Кроме того, в процедурном помещении имеется ручной пульт управления, подсоединяемый к аппарату гибким кабелем. Все параметры отображаются на дисплее центрального управляющего компьютера, а также на дисплеях и шкалах, расположенных на отдельных частях оборудования. Кроме того, система управления позволяет проводить верификацию установленных параметров и режимов облучения, симуляцию динамического режима (с источником в нерабочем положении), распечатку данных проведенного сеанса. Расчёт параметров сеанса производится с помощью системы дозиметрического планирования. Для верификации параметров (как отдельного сеанса, так и аппарата в целом) используется комплект оборудования для клинической дозиметрии.

В ходе лечебной процедуры пациент располагается на специальном изоцентрическом столе, входящем в комплект оборудования. Верхняя крышка стола может перемещаться по всем трём координатам; кроме того, весь стол может изоцентрически поворачиваться в горизонтальной плоскости. Управление движением стола производится с ручного пульта или с панелей по обеим сторонам стола. Диапазоны перемещений стола необычайно широки, особенно по высоте, что обеспечивает удобство персонала и пациента. Минимальная высота стола над полом составляет 55 см, что особенно удобно для малоподвижных пациентов; максимальная высота 176 см позволяет проводить облучение с нижних направлений. Для обеспечения точной укладки используется координатная лазерная система наведения, а также световой пучок, повторяющий форму радиационного поля. Перемещение всех управляемых подвижных частей производится с помощью электроприводов, однако, при необходимости, возможно, выполнить все перемещения вручную.

Комплектация использованного аппарата в ходе исследования:

- ✓ Облучательная установка (гантри с поворотным механизмом), модель К-01 или К-02, с аккумуляторной батареей;
- ✓ Источник Со-60 активностью до 450 ТБк (12 кКи) вместе с радиационно-защищённой головкой поставляется после монтажа аппарата;
- ✓ Стол модель I-01 с принадлежностями (рамка типа «теннисная ракетка», вставные панели, опоры для рук, дополнительная панель для расширения, приспособления для фиксации пациента на столе);
- ✓ Набор принадлежностей и приспособлений (механический фронт-поинтер, лазерный бэк-поинтер, набор клиновых фильтров, набор свинцовых блоков и подставка под блоки, «корзина», триммеры для корректировки полутени на 55 см, координатная система диодных лазеров для точной укладки пациента);
- ✓ Система управления на основе персонального компьютера, с системой бесперебойного питания;
- ✓ Комплект дозиметрического оборудования (клинический дозиметр с детектором, твердотельный или водный фантом, анализатор дозного поля, дозиметры для радиационной защиты);
- ✓ Система дозиметрического планирования (специализированная программа для расчета параметров лечебного сеанса);
- ✓ Персональный компьютер или рабочая станция с периферийными устройствами для ввода исходной информации и вывода результатов: дигитайзер, сканер рентгеновских снимков, интерфейс для обмена данными с компьютерным томографом, системой рентгеновского телевидения, анализатором дозного поля;
- ✓ Локальная телевизионная сеть для наблюдения за процедурным помещением и переговорное устройство двухсторонней связи оператора с пациентом, необходимые для обеспечения безопасности и снятия психологического стресса пациента.

При выборе тактики лучевого лечения рака кожи мы тщательно учитывали: клинические симптомы, локализацию опухоли, возраст больных, клиническую и морфологическую формы опухоли, наличие или отсутствие регионарных или отдаленных метастазов, общее состояние больных и пожелания пациента в отношении предлагаемого метода. Проводили с пациентами и родственниками беседы о достижениях и возможных побочных проявлениях лучевой терапии.

Лучевая терапия имела нижеследующие периоды:

Предлучевой период – до начала лечения всем больным проводились общеклинические методы исследования – общий и биохимический анализы крови, определение группы крови, коагулограмма, морфологические исследования. Перед началом лучевой терапии тщательно рассчитывали дозы облучения и определяли его способы, с помощью которых можно добиться эффекта с одновременной защитой здоровых тканей в участках кожи, подлежащих облучению. В проведении этих сложных расчётов – процедуре планирования - нам помогали участники консилиума – медицинские физики, дозиметристы, математики. После консилиума поля облучений кожи обозначали линиями или точками (маркировали), используя для этого специальные чернила. Маркировка остаётся на коже до конца лечения. Уже в предлучевом периоде пациентам рекомендуется не применять настойки йода и другие раздражающие средства на участках кожи, которые будут подвергаться лучевому воздействию. Не следует загорать. При наличии на коже опрелости, высыпаний, мы проводили больным соответствующую терапию.

При применении терапии на коже челюстно-лицевой области проводилась предварительная санация полости рта, что является важнейшим мероприятием профилактики осложнений лучевой терапии.

Лучевой период. Продолжительность курса лучевой терапии у исследованных больных составляла 4-7 недель (13,15,17,20 дней).

Неoadьювантную лучевую терапию мы проводили с целью уменьшения размеров первичной опухоли, профилактики рецидивов после операции и достижения радикального лечения. Решение об общей дозе облучения и количестве сеансов принимали исходя из размеров опухоли, локализации и морфологического типа новообразования. Несомненно, учитывали общее состояние больных, возраст, целенаправленно устраняли риск возникновения побочных проявлений. При $T_1N_0M_0$ стадии рака кожи лучевая терапия нами проводилась по радикальной программе разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) – 30 Гр. Затем больным предоставлялся перерыв на 2-3 недели, после чего продолжали лучевую терапию еще 15 дней РОД – 2 Гр, СОД – 30 Гр. Таким образом, СОД составляла 60 Гр (n=284).

Другая группа больных с ранней стадией рака кожи - $T_2N_0M_0$ – получали лучевую терапию в течение 13 дней РОД – 3 Гр, СОД – 40 Гр. Затем в течение 6 месяцев больные находились под динамическим наблюдением (n=243).

В следующей группе (n=323) больные с $T_3N_{0-1}M_{0-1}$ по различным показаниям получали лучевую терапию в течение 10 дней по схеме: РОД – 3 Гр, СОД – 30 Гр. Далее больные получали перерыв на 2-3 недели, после которого продолжали лучевую терапию еще 10 дней по схеме: РОД – 3 Гр, СОД – 30 Гр. У некоторых больных по решению консилиума СОД доводили до 70 Гр.

У 199 больных с $T_4N_{0-1}M_{0-1}$ стадией рака кожи лучевое лечение проводилось в течение 13 дней по схеме РОД – 3 Гр, СОД – 40 Гр. Затем перерыв 2-3 недели, после чего лечение продлилось еще 10 дней по схеме РОД – 3 Гр, СОД – 30 Гр. В общей сложности больные получали СОД – 70 Гр.

Предоперационная неoadьювантная терапия нами проводилась в течение 10 дней с четким определением сроков планируемого хирургического вмешательства по схеме: РОД – 3 Гр, СОД – 30 Гр. После перерыва в 2-3 недели производилась операция и, спустя 3 недели после неё, продолжали лучевую терапию (адьювантную) по схеме: РОД – 3 Гр, СОД –

40 Гр (по показаниям СОД может достигать 70 Гр). Необходимо уточнить, что начало адьювантной лучевой терапии нередко зависит от скорости заживления послеоперационной раны и наличия/отсутствия послеоперационных осложнений.

При местно-распространённом раке кожи и запущенных стадиях болезни ($T_{3-4}N_{1-3}M_{0-1}$) нами применялись следующие схемы лучевой терапии ($n=522$): в течение 10 дней РОД – 3 Гр, СОД – 30 Гр. Далее следовал перерыв 2-3 недели. Затем больным продолжали лучевую терапию в течение 10 дней по схеме РОД – 3 Гр, СОД -30 Гр.

Таким образом, суммарная очаговая доза за время лечения составила 60 Гр. Эти пациенты ($n=214$) находились под наблюдением по поводу рецидивов и метастазов рака кожи. 214 больные из этой же группы получали лучевую терапию по другой схеме: в течение 13 дней пациенты получали РОД – 3 Гр до СОД – 40 Гр. После перерыва в 2-3 недели лучевую терапию продолжили в течении еще 10 дней по схеме РОД – 3 Гр, СОД – 30 Гр, таким образом СОД составила 70 Гр.

Третьим, особенно важным периодом, является послелучевой. Лучевая терапия, как и любой другой вид лечения злокачественных новообразований, может сопровождаться общими и местными побочными явлениями, которые могут быть транзиторными и хроническими (развиваются спустя несколько недель и даже лет после терапии).

Побочные явления радиотерапии у исследованных больных появлялись в самые различные сроки. Большинство из них развивались в процессе лечения, и их устранение не требовало особых усилий. Они, как правило, исчезали в течение 18-20 дней после окончания лучевой терапии. При появлении во время лечения осложнений, угрожающих жизни пациентов, таких как интенсивный болевой синдром, лихорадка, депрессии, мы на время отменяли лечение и больным назначали соответствующую симптоматическую терапию.

Таким образом, лучевая терапия рака кожи является одной из важнейших до конца нерешённых проблем клинической онкологии. Наш многолетний опыт лечения рака кожи в Таджикистане может служить фундаментом для дальнейших научных поисков и развития специализированной онкологической помощи.

2.2. Методы исследования

Цитологическое исследование. Материалом для цитологического исследования являлись мазки с поверхности опухоли кожи, либо соскобы, биоптаты. Это исследование проводилось всем больным раком кожи, многим из них неоднократно в процессе диагностики и лечения. Полученный материал окрашивался азур-эозином по методу Романовского-Гимзе. Исследование проводилось в цитологической лаборатории ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН РТ.

Гистологическое исследование. Для проведения гистологических исследований нами производился забор биопсии опухолей и по показаниям, иссечение лимфоузлов. Кроме того, морфологическому исследованию подвергались все послеоперационные материалы, биоптаты для оценки проводимой специализированной терапии. Материалы фиксировались по стандартным методикам и направлялись в патоморфологическую лабораторию ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН РТ.

Иммуногистохимическое исследование материалов проводили ретроспективно из фиксированных блоков опухоли, направляя их в патоморфологическую лабораторию Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось с целью диагностики распространённости опухолевого процесса и обнаружения очагов метастазирования, границ поражения близлежащих органов и тканей.

УЗИ проводилось всем пациентам, по показаниям многократно, в плане мониторинга на ультразвуковом сканере (Рисунок 2.11, 2.12).



Рисунок 2.11- Toshiba Aplro 400

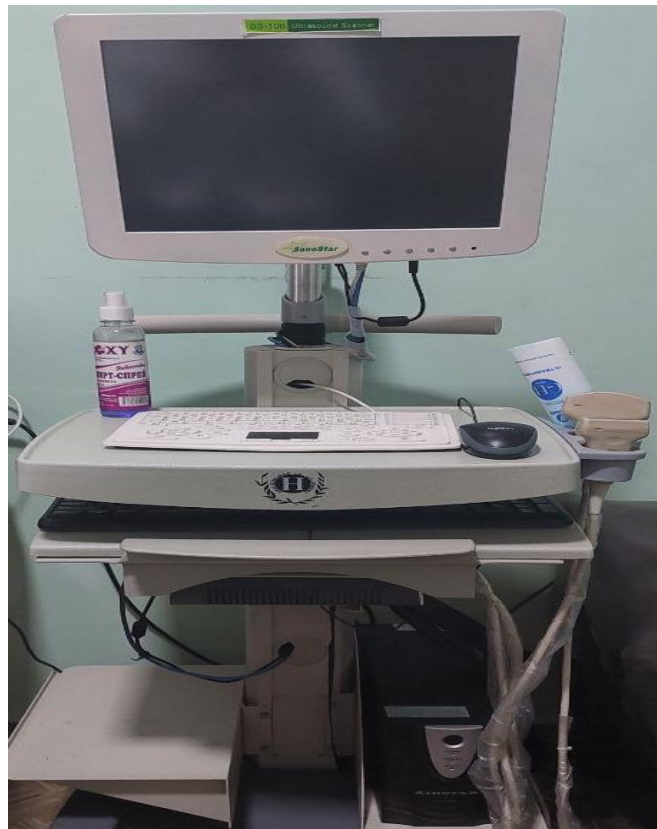


Рисунок 2.12 - Sono-Star. SS-100 Ultrasound Scanner

Компьютерная томография представляет также большую ценность для визуализации распространения опухолей кожи в кости скелета и выявления метастазов. Компьютерная томография обеспечивает раннее выявление прогрессирования заболевания и его рецидивов. Компьютерная томография проводилась большинству пациентов, особенно в поздних стадиях рака кожи, у некоторых больных неоднократно. Она проводилась на томографе **КТ «Lightning Aquilion» фирмы Canon** на базе ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН РТ и Нурафзо.

Магниторезонансная томография. Для определения степени распространённости опухолевого процесса и выявления метастазов проводилась магниторезонансная томография (МРТ DIXION) на томографах с низкопольным магнитом MagnetomCI (SiemensAG, Германия). Магниторезонансная томография произведена 192 больным из исследованных нами пациентов, в основном с распространёнными опухолями кожи - T₃₋₄N₁₋₂M₀₋₁ стадии. Данное исследование также даёт возможность установить взаимоотношение опухоли с близлежащими анатомическими структурами. Ценной является дооперационная информация для планирования больших объёмов хирургических вмешательств с замещением поражённых частей костей скелета, других тканей, вовлеченных в опухолевый процесс.



А.



Б.

**Рисунок 2.13- КТ «Lightning Aquilion» фирмы Canon 160 срезов:
А-вид спереди; Б.-Общий вид**



Рисунок 2.2.14 - МРТ DIXION

Компьютерная томография (КТ) проведена у 38 исследованных нами больных раком кожи, имеющих $T_{3-4}N_{1-2}M_{0-1}$ стадии с целью выявления отдаленных метастазов. Многие из них получали в этот период паллиативное лечение и предъявляли жалобы, связанные с функциональным состоянием внутренних жизненно важных органов. Компьютерная томография выполнялась с контрастированием peros (10,0 мл Тризографа 76% + вода 500,0 мл).

На рисунке 2.15, 2.16 приведены результаты КТ пациентки Л., 53г. выявлены отдалённые метастазы рака кожи.



Рисунок 2.15 - КТ остеосклеротическая форма mts

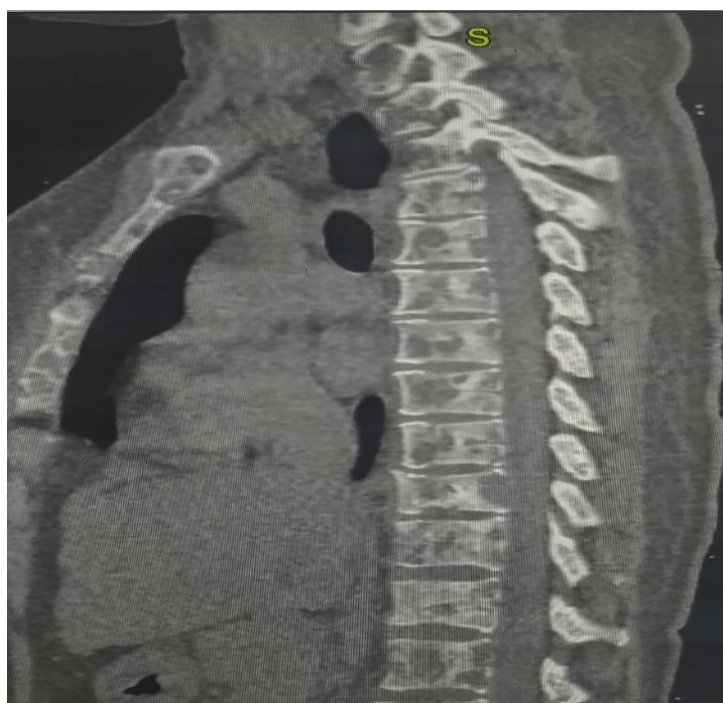


Рисунок 2.16- КТ костно-деструктивные изменения грудного каркаса – mts.

Статистическая обработка результатов

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического, лабораторного и

инструментального обследования были сгруппированы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Полученные результаты обрабатывали стандартным пакетом STATISTICA v.10 и SPSS v.21.

Непрерывные переменные представлялись как среднее значение \pm стандартное отклонение, качественные – в виде абсолютных значений и в %. Анализ распределений изучаемых признаков проводили с помощью критерия согласия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Меру линейной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции рангов Спирмена. Использовали программы корреляционного, одно- и многофакторного регрессионного анализа. Выживаемость пациентов оценивали по методу Kaplan-Meier, различия выживаемости в группах определяли с помощью log-rank теста. Рассчитывали общую и безрецидивную выживаемость больных. Показатели выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного от начала лечения до момента завершения исследования или смерти (для общей выживаемости), прогрессирования (для выживаемости без прогрессирования). Для выявления факторов, значимых для прогноза выживаемости пациентов, использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox. Качество жизни оценивали по опросникам EORTC QLQ-C30 и Опроснику SF-36.

Отдельный файл
Дизайн исследования

ГЛАВА 3

РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАННИХ (T₁₋₂N₀M₀) СТАДИЙ РАКА КОЖИ

Если болезнь не захвачена в начале, то запоздалые средства бесполезны .

Овидий

3.1. Критерии определения ранней стадии рака кожи

Данные статистических исследований в онкологии убедительно доказывают значительный рост заболеваемости раком кожи в странах Средней Азии, Республика Таджикистан не исключение. На первый взгляд, рак кожи относится к наружным локализациям злокачественных новообразований. Несмотря на доступность его для диагностики, в краткие сроки обследования пациентов, выбор адекватных методов представляет определенные трудности. В большинстве случаев неэффективность использованных методов лечения обусловлена допущенными ошибками при установлении стадийности опухоли кожи, от которой зависит выбор специализированной терапии.

В связи с этим, мы приводим дизайн определения ранних стадий рака кожи, исходя из конкретных существующих симптомов и симптомокомплексов каждого конкретного больного.

Изначально появившаяся опухоль кожи очень маленьких размеров особо не беспокоит пациента. Чаще всего больные обращаются к косметологам, дерматологам и врачам общей практики. Незнание общих симптомов рака и невнимательное отношение к пациентам увеличивает сроки обращения последних к онкологу. Вероятно, это является одной из причин поздней диагностики болезни. Такая ситуация в значительной степени влияет на выживаемость больных после проведенного лечения.

По данным М.Н.Тилляшайхова в Республике Узбекистан из общего числа больных раком кожи только в 20% случаев была установлена T₁N₀M₀

стадия, у 60% - T₂N₀M₀ стадия болезни. Такие же показатели прослеживаются и в Республике Таджикистан.

Каковы же критерии установления ранних стадий рака кожи?

Дело в том, что на определение стадийности рака кожи может повлиять локализация опухоли. Анатомические области, такие как кожа век, губ, ушной раковины и др. требуют дифференциального подхода к установке стадии опухолевого процесса. Мало того, наличие множества синхронных опухолей усложняют распознавание истинного характера и размеров поражения кожи.

Таким образом, клиническая классификация ранних стадий рака кожи определяется нижеследующими критериями [TNM классификация ЗНО, 2018]:

T – первичная опухоль;

T_x – первичная опухоль не может быть оценена;

T₀ – нет признаков первичной опухоли;

T_{is} – карцинома *in situ*;

T₁ – опухоль максимальным размером не более 2 см в наибольшем измерении;

T₂ – опухоль максимальным размером более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении.

Определение этих критериев еще не даёт возможности установить диагноз. Важным является исследование глубины инвазии – прорастания к нервным окончаниям в подкожную клетчатку.

Далее следует оценка состояния лимфатических узлов:

N – регионарные лимфатические узлы;

N_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены физикальным и другими методами исследования;

N₀ – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;

N₁ – есть метастазы максимальным размером не более 3 см в одном регионарном лимфатическом узле на стороне поражения.

Таким образом, появляются и другие критерии для определения ранних стадий рака кожи: а) количество поражённых лимфатических узлов; б) характер лимфоузлов – регионарные или отдалённые; в) находятся ли лимфоузлы на стороне поражённой кожи раковой опухолью или нет.

Более значимым критерием являются наличие или отсутствие отдалённых метастазов:

M – отдалённые метастазы;

M_0 – нет отдалённых метастазов;

M_1 – есть отдалённые метастазы.

Важно учесть, что наличие метастазов в лимфоузлах на противоположной стороне поражения кожи считают отдалённым метастазом.

С учётом вышеприведенных данных правильное установление ранних стадий рака кожи требует внимательного изучения критериев в каждом конкретном случае. Только корректная оценка существующих симптомокомплексов обеспечивает правильное определение $T_{1-2}N_0M_0$ стадии рака кожи с последующим выбором эффективных методов терапии.

3.2. Лечение ранних стадий ($T_{1-2}N_0M_0$) рака кожи

В течение многих десятилетий специалисты активно обсуждают проблему выбора терапии при ранних стадиях рака кожи. Предлагаются самые различные методы: хирургическое иссечение опухоли, лучевое воздействие на опухоль кожи, криохирургия, лазерная хирургия, радиохимиотерапия, фотодинамическая терапия.

Хирургическое иссечение опухолей кожи $T_{1-2}N_0M_0$ стадии (опухоль не более 4 см в наибольшем измерении) не представляет особых трудностей, кроме случаев, когда она локализована в области век, губ, носа и других анатомических структур, где кожа занимает очень незначительную поверхность.

Несмотря на это, иссечение опухоли без соблюдения принципов абластики и антибластики приводит к продолженному росту опухоли, развитию рецидивов и метастазов в ближайшие годы после операции.

Применение жидкого азота в лечении ранних стадий рака кожи является одним из эффективных методов. Криохирургия успешно применяется в условиях многих клиник, но не всегда доступна для пациентов, так же, как и лазерная хирургия. В настоящее время известна высокая результативность различных методов лазерного лечения рака кожи всех стадий. Накоплено немало сведений о действии лучей оптических квантовых генераторов на раковые опухоли кожных покровов. Лучи лазера применяются для иссечения опухоли, коагуляции злокачественных новообразований кожи. Они применяются в комбинации с фотосенсибилизаторами.

Одним из прогрессивных методов лечения рака кожи ранних стадий является радиохирургия. В нашей клинике (ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН РТ) апробировали радиохирургический прибор «Сургитрон» (производства США). Данная методика обеспечивала успешное лечение большого количества больных базальноклеточными и плоскоклеточными морфологическими формами опухолей. Косметические результаты при использовании аппарата «Сургитрон» намного лучше таковых после применения традиционных методов.

Лучевая терапия, в различных вариантах её применения – в монорежиме, в комбинированном и комплексном лечении – остаётся универсальным подходом к лечению злокачественных новообразований кожи. Адекватное использование лучевой терапии ранних стадий рака кожи даёт хорошие результаты, являясь радикальным подходом для полного излечения пациентов. Опыт лечения больных раком кожи в последние годы убедительно доказывает её эффективность и правильность её применения как консервативного метода лечения.

В настоящее время совершенствование радиотерапевтической техники и внедрение современных технологий ведет к увеличению эффективности и комфортности метода, позволяет добиться хороших прогностических результатов. В проведенных исследованиях последнего десятилетия показаны возможности применения лучевой терапии на разных стадиях рака кожи, даны достоверные оценки эффективности применения её в монорежиме, комбинированном и комплексном вариантах терапии.

Результаты лечения, как правило, зависят от многих факторов: от размеров и морфологической структуры опухоли, локализации и этиологии возникновения злокачественного новообразования кожи.

В то же время лучевая терапия остаётся одним из ведущих методов в радикальном лечении рака кожи в ранних стадиях. Позиция лучевой терапии в комбинированном и комплексном лечении патологии значительно изменилась.

В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику методы гипофракционирования. Данная методика даёт возможность аккумулировать максимально концентрированную дозу лучевой терапии в зоне опухоли. В связи с вышеприведенными данными, выбор адекватного лучевого лечения представляет собой актуальную проблему.

Правильным методологическим подходом к выбору методик лучевой терапии рака кожи может быть комплексная оценка состояния пациента с учётом биологической активности, морфологической структуры и степени распространённости опухолевого процесса.

Мы имеем опыт лечения 527 больных раком кожи ранних стадий (T_1 - $_2N_0M_0$), находившихся на лечении в ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН РТ. Следует отметить, что больные этой группы объединены по двум причинам:

1. Критерии установки стадийности были настолько близки и при проспективном анализе определить чёткую границу между ними не представлялось возможным.

2. Методология проведения лучевой терапии у больных с T₁₋₂N₀M₀ стадией рака кожи не различалась, т.к. в обеих стадиях T₁ и T₂ отсутствовали метастазы в лимфоузлах и отдалённых органах.

Анализ медицинской документации 527 пациентов показал, что по полу они распределились поровну: мужчин было 269 (51,04%) и женщин – 258 (48,9%). Более подробная характеристика пациентов представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распределение по полу и возрасту больных раком кожи (T₁₋₂N₀M₀) (n=527)

Возраст, лет	Пол больных				Всего больных	
	мужчины		женщины			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
21-30	2	0,74	4	1,55	6	1,14
31-40	7	2,60	7	2,71	14	2,66
41-50	23	8,55	31	12,02	54	10,25
51-60	40	14,87	57	22,09	97	18,41
61-70	69	25,65	56	21,70	125	23,72
71-80	68	25,28	52	20,16	120	22,77
81-90	55	20,45	47	18,22	102	19,35
>91	5	1,86	4	1,55	9	1,70
ИТОГО	269	100,0	258	100,0	527	100,0

Как видно из таблицы 3.1, рак кожи преимущественно встречается в возрасте от 60 до 90 лет (347 из 527 больных - 65,84%), как у мужчин, так и у женщин. Большинство больных были в возрасте 61-70 лет -125 (23,72%); в возрасте 71-80 лет - 120 (22,77%) больных, 81-90 лет -102 (19,35%) больных, значительно меньшее число составлял контингент больных в возрасте 41-50 лет (10,25%), >90 лет – долгожители - 9 (1,71%), редко болели пациенты в возрасте до 30 лет - 6 (1,14%) больных.

Неотъемлемым критерием определения формы роста опухоли кожи и её биологической активности является морфологическое исследование. В связи с тем, что опухоли кожи доступны для диагностических приёмов, на первом

этапе у всех больных производился забор соскобов с поверхности опухоли с последующим цитологическим исследованием.

В онкологической практике принята методика иссечения опухолей кожи на ранних стадиях с диагностической и лечебной целью.

Важной для выбора схем и режимов лучевой терапии является биопсия опухоли с морфологическим исследованием до начала лечения.

Морфологическая характеристика рака кожи в зависимости от локализации опухоли представлена в таблице 3.2. Она имела важное значение при выборе методов лечения, т.к. биологическая агрессивность опухолей кожи во многом обусловлена её гистологическим строением.

Таблица 3.2 - Распределение больных раком кожи по морфологической структуре и локализации опухолей (n=527)

Локализация опухоли	Гистологическая структура						Всего больных	
	Плоскоклеточный рак				Бальноклеточный рак			
	неороговевающий		ороговевающий					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Голова и шея	244	46,30	39	7,40	225	42,69	508	96,39
Туловище	4	0,76	1	0,20			5	0,95
Верхние конечности	2	0,38	-	-	8	1,52	10	1,90
Нижние конечности	3	0,56	-	-	1	0,19	4	0,76
ИТОГО	253	48,00	40	7,60	234	44,40	527	100,0

Данные таблицы 3.2. свидетельствуют о преимущественной локализации рака кожи ранних стадий в области головы и шеи, в частности: на волосистой части головы – у 113 (21,44%) больных; в щечно-скуловой области - у 97 (18,4%) больных; в области носа – у 82 (15,56%) больных; ушных раковин – у 74 (14,04%) больных; лба – у 63 (11,95%); век и окологлазничной области – у 36 (6,83%); верхней и нижней губы - у 21 (3,98%); шеи – у 22 (4,17%) больных.

У 244 (46,30%) из 508 пациентов с раком кожи области головы и шеи установлен неороговевающий плоскоклеточный рак, у 39 (7,40 %) – ороговевающий рак кожи. Базальноклеточная форма рака в различных вариантах диагностирована в 225 (42,69 %) случаях. В общей сложности неороговевающий плоскоклеточный рак кожи установлен у 253 (48 %) больных, ороговевающий плоскоклеточный рак – у 40 (7,60 %), базальноклеточный рак – у 234 (44,40 %). Ниже приведены результаты морфологического исследования рака кожи, где нет признаков прорастания опухолей в нервные стволы и подкожную клетчатку (Рис. 3.1 -3,6).

ОПИСАНИЕ МАКРОМАТЕРИАЛА

Фрагмент ткани размером 0,3х0,2 см, светло-коричневого цвета.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

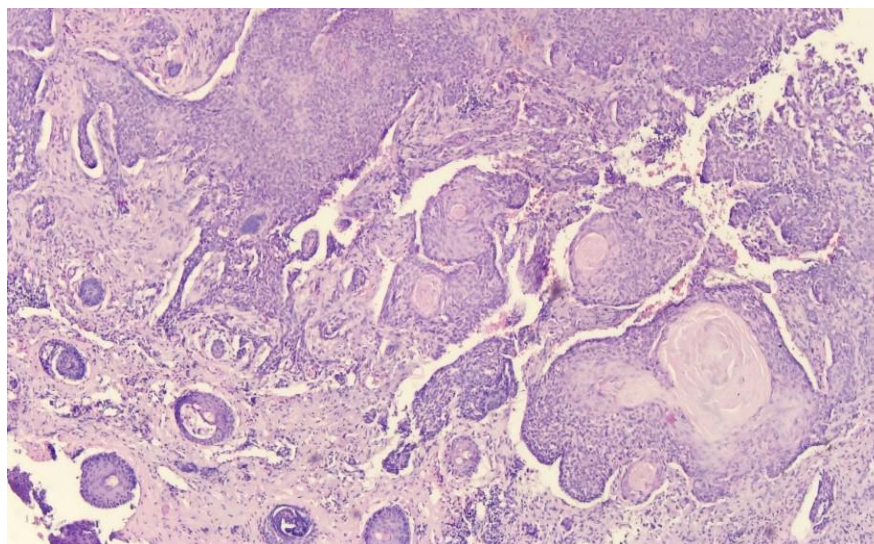


Рисунок 3.1- Морфология больной Ф., 1962 г.р

Опухолевая ткань образована небольшими шиповатыми клетками с плохо выраженной цитоплазмой; ядра относительно крупные, овальной формы с грубым хроматином, атипичными митозами, ядрышки хорошо определяются. В цитоплазме отдельных клеток есть кератин. Местами сохранена базальная ориентация клеток. Имеются увеличенные роговые жемчужины. Между опухолевой тканью определяются скопления

лимфоцитов и плазматических клеток с небольшой примесью эозинофилов. Участки язвенных изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Плоскоклеточная ороговевающая карцинома G-1.

ОПИСАНИЕ МАТЕРИАЛА

Фрагмент ткани размером 1,2x0,3 см, белесоватого цвета, мягкой консистенции.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

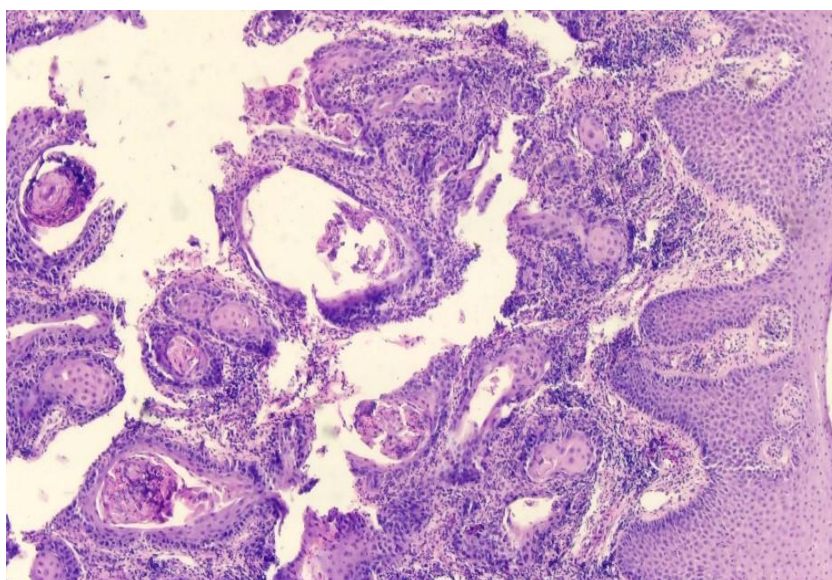


Рисунок 3.2 - Морфология больной С., 1973г.р.

Инвазивные пласты с дисконкомплексацией эпителиального пласта, образованные большими атипичными шиповатыми клетками с крупными гиперхромными, полиморфными ядрами с повышенным числом митозов. В цитоплазме атипичных клеток выявляется кератин. Есть множество небольших раковых жемчужин. Строма плохо выражена, с кровоизлияниями, незначительной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Плоскоклеточная ороговевающая карцинома G-2.

ОПИСАНИЕ МАКРОМАТЕРИАЛА

Кожный лоскут с образованием размером 6x5,5x2,8 см, поверхность образования бугристая, с язвенным поражением, плотной консистенции,

размером 5x5x1 см, коричнево-белесоватого цвета. Края не отмечены. Макроскопический 1 единичный край положительный.



Рисунок 3.3 - Препарат больной Д.,1962 г.р.

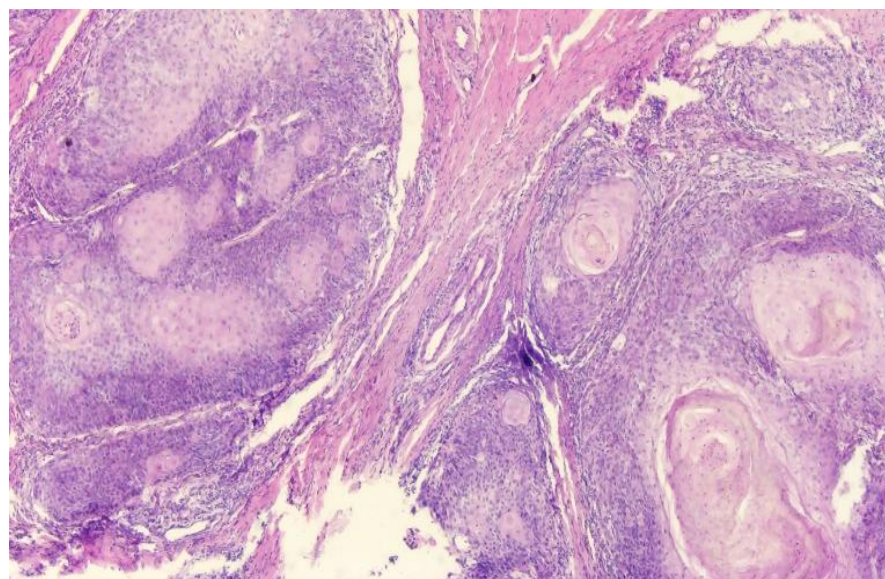


Рисунок 3.4 - Морфология больной Д.,1962 г.р.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

Утолщённые пласты плоского эпителия с выраженным гиперкератозом, язвенными поражениями, местами состоят крупных полиморфных шиповатых

клеток с большими ядрами с хорошо выраженными ядрышками, небольшим количеством патологических митозов, имеются выраженные акантотические тяжи, в которых имеются небольшие роговые жемчужины, есть клетки с кератинизацией цитоплазмы. Межклеточные мостики сохранены. Строма с участками лимфоцитарной инфильтрации, кровоизлияниями, полнокровными сосудами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Плоскоклеточная ороговевающая карцинома G-1 с изъязвлениями

ОПИСАНИЕ МАКРОМАТЕРИАЛА

Кожный лоскут с подкожной жировой клетчаткой, общим размером 7х3х1 см, в середине имеется экзофитное образование коричнево-белесоватого цвета, плотноватой консистенции, размером 1,5х1х0,4 см. От края резекция до образования 2,5х3х0,5х0,5 см.



Рисунок 3.5 - Препарат больной А., 1957 г.р.

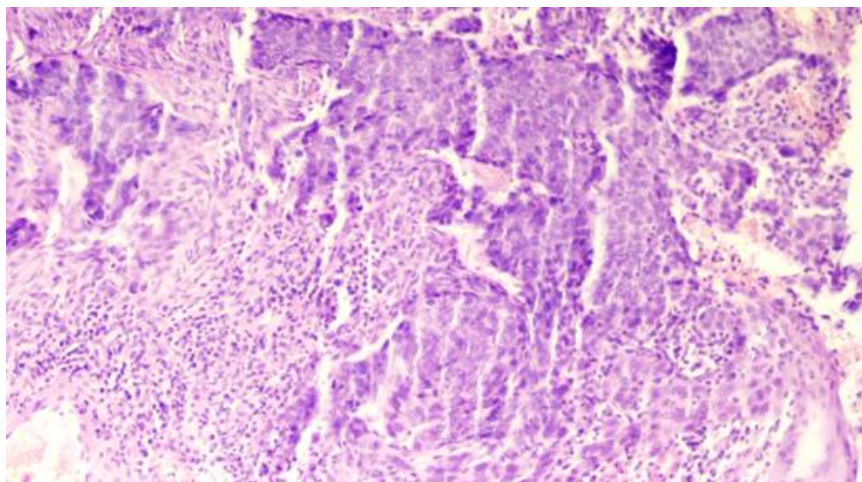


Рисунок 3.6 -Морфология больной А.,1957 г.р.

Следует отметить, что базальноклеточный рак имеет свои особенности морфологического строения и биологически мало агрессивен по сравнению с другими гистологическими формами опухолей. Ниже приводим фото гистологического строения базальноклеточного рака в ранних стадиях развития опухолей кожи (Рисунки 3.7 - 3.13).

ОПИСАНИЕ МАКРОМАТЕРИАЛА

Кожный лоскут с образованием общим размером 3,5x2,5x0,8 см, по середине отмечается образование плотноватой консистенции, коричнево-белесоватого цвета, размером 2x1,7x0,4 см.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В препарате кожа. Выраженный акантоз, определяется опухолевые клетки, состоящих из беспорядочно расположенных комплексов атипичных клеток плоского эпителия с инвазивным ростом в глубжележащие слои дермы (ретикулярный слой дермы), с признаками патологического митоза, определяются клетки с гипохромными плеоморфными ядрами, местами определяются признаки дистрофии клеток. Отмечается выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Плоскоклеточная карцинома G-2

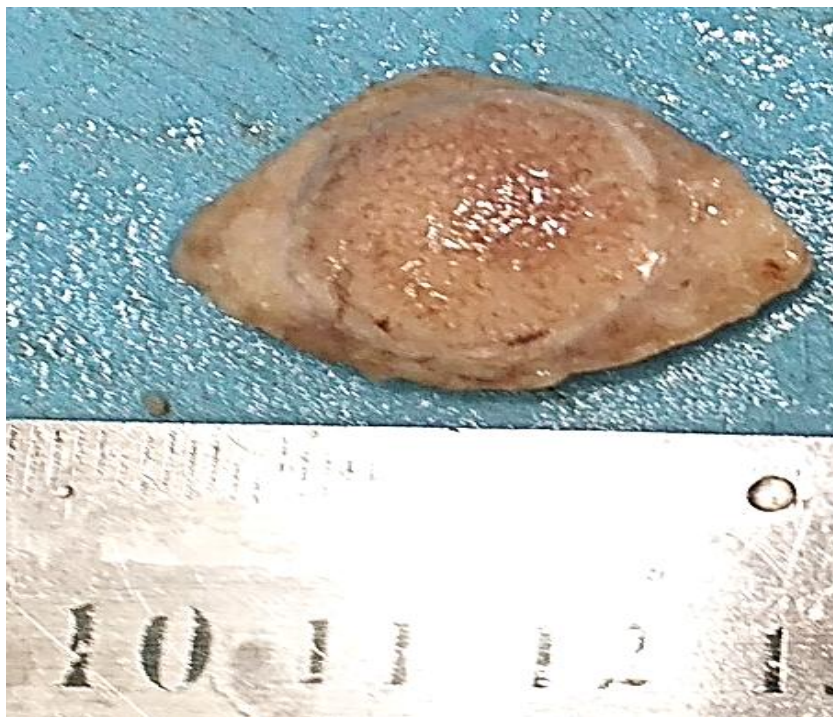


Рисунок 3.7 – Препарат больного Иносова.,1939г.р.

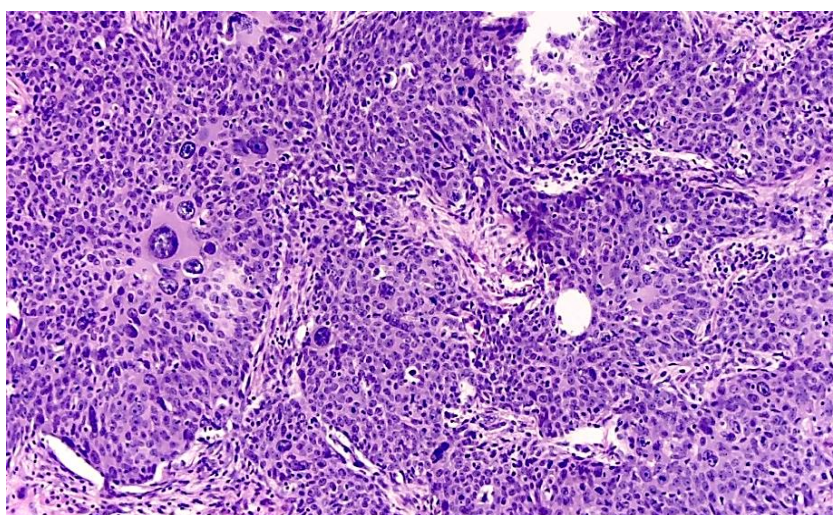


Рисунок 3.8 – Морфология больного Иносова., 1939г.р.

ОПИСАНИЕ МАКРОМАТЕРИАЛА

Множественные фрагменты ткани общим размером 3х2,5 см, серо-коричневого цвета, плотной консистенции.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

Под эпителием, местами отходя от его базального слоя или заменяя его проникая в дерму, имеются причудливые скопления небольших атипичных

базальных клеток, между которыми есть хорошо выраженные фиброзные прослойки. Также имеются многочисленные тяжи, ячейки, состоящие из крупных, светлых опухолевых клеток, полигональной или шиповатой формы, с увеличенными округлыми или овальными светлыми полиморфными ядрами, имеющими хорошо видимые ядрышки и множество патологических митозов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Метатипическая карцинома (базальноклеточная, типа морфеа + плоскоклеточная G-2).

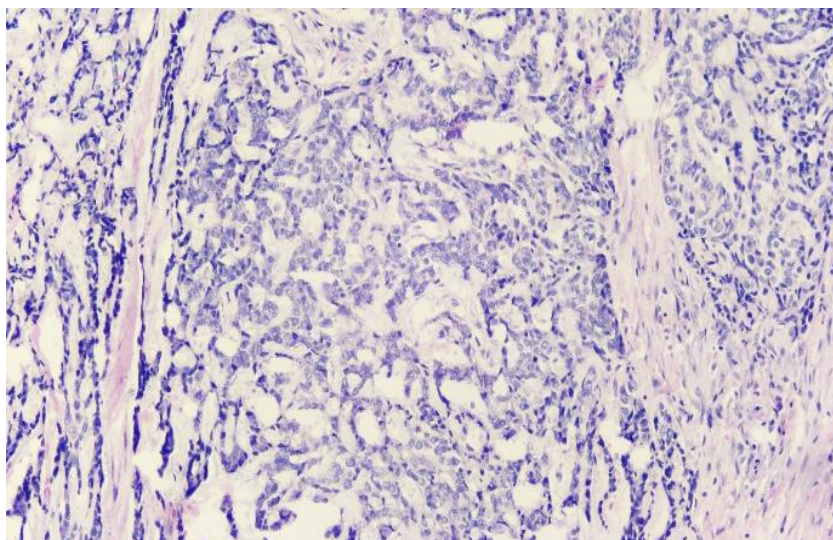


Рисунок 3.9 – Морфология больного Якубова Л., 1952 г.р.

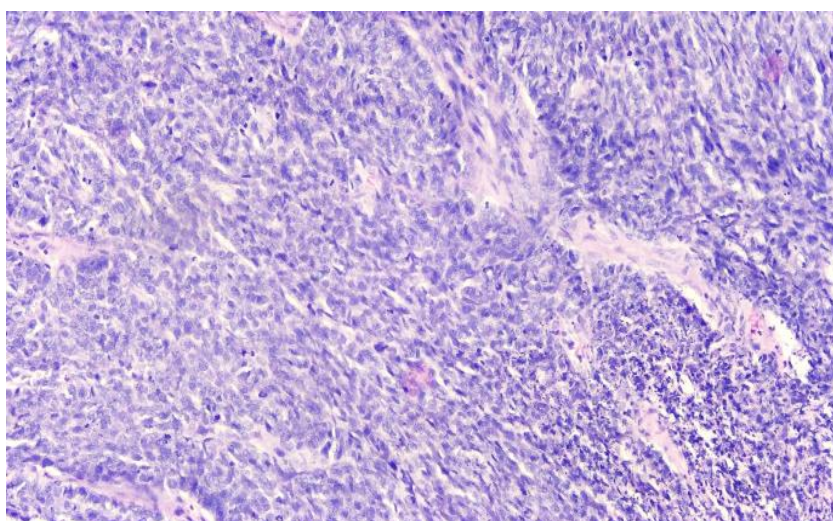


Рисунок 3.10 – Морфология больного Якубова Л., 1952г.р.

ОПИСАНИЕ МАКРОМАТЕРИАЛА

Кожный лоскут размером 1,5x1,5x1 см, розоватого цвета. По середине имеет изъязвленный участок размером 0,5x0,4 см, коричневого цвета.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В препарате кожа. Гиперкератоз, нарушение архитектоники эпидермиса, дефект эпидермиса, в зоне очага отмечается нарушение базальной мембраны, клетки неоплазмы инвазируют в дерму, образуют «роговые жемчужины», отмечается умеренная атипия клеток эпидермиса, периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация в дерме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Плоскоклеточная ороговевающая карцинома G-1

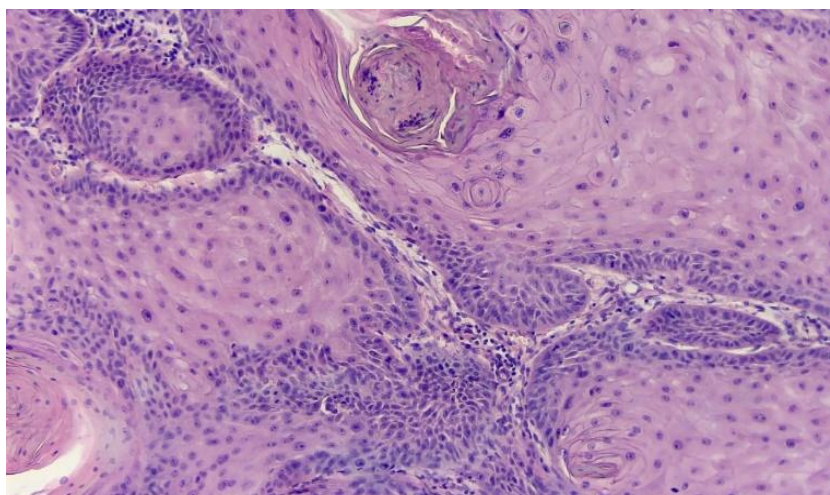


Рисунок 3. 11 – Морфология больной Кодиров К., 1940г.р.

ОПИСАНИЕ МАКРОМАТЕРИАЛА

Кожный лоскут с экзофитным образованием общим размером 2,5x1,3x1,3 см. Образование округлой формы, плотноватой консистенции, серо-белесоватого цвета, размером 1,7x1,2x0,8 см.

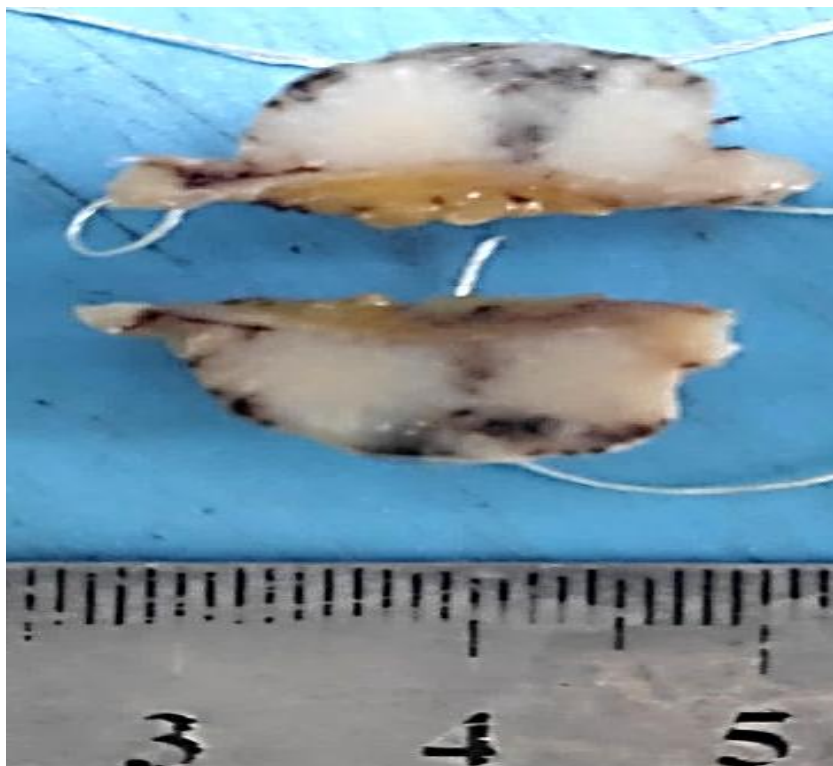


Рисунок 3.12 - Больная Собирова Ш.,1951 г.р.

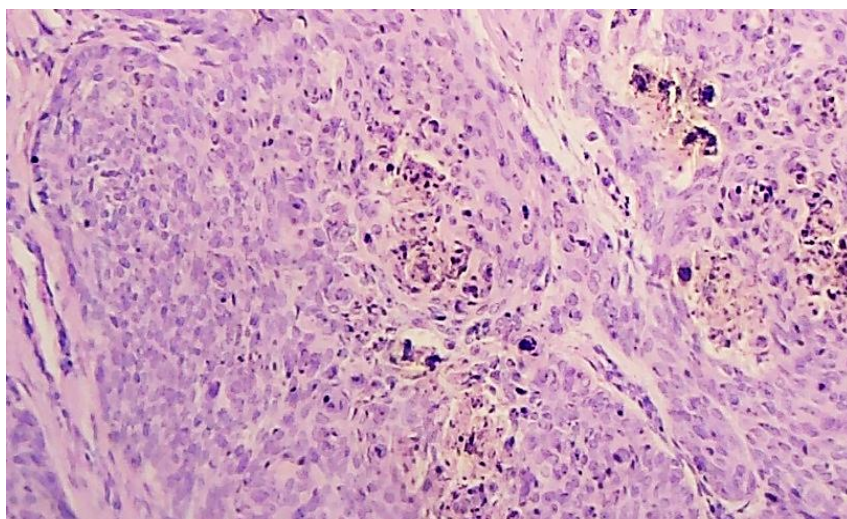


Рисунок 3.13 –Морфология больной Собирова Ш.,1951 г.р.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

Поверхность ткани выслана уплощённым плоским эпителием. Под эпителием, местами отходя от его базального слоя глубоко проникая в дерму, имеются скопления атипичных базальных клеток, а также многочисленные тяжи, отдельные крупные ячейки, состоящие из крупных, светлых опухолевых клеток, полигональной или шиповатой формы, с увеличенными

округлыми или овальными светлыми ядрами. В центре крупных скоплений опухолевых клеток есть полости распада. Отмечаются участки пигментации. В срезе А край резекции положительный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Метатипическая карцинома (базальноклеточная + плоскоклеточная G-2

Выбор лучевой терапии рака кожи T₁₋₂N₀M₀ стадии мы осуществляли решением консилиума с учетом морфологической структуры, локализации опухоли, возраста и соматического состояния пациентов.

У 121 (22,96 %) из 284 пациентов с диагнозом «Рак кожи, T₁N₀M₀» лучевая терапия проводилась в режиме монотерапии по радикальной программе, у 88 (16,7 %) – в комбинации с телегамматерапией (ТГТ) и операцией, у 23 (4,36 %) – с ТГТ, полихимиотерапией (ПХТ) и хирургическим вмешательством, у 8 (1,52 %) – с ТГТ и ПХТ (таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Методы лечения рака кожи в зависимости от стадии заболевания (n=527)

Методы лечения	Стадия заболевания по TNM				Всего б-х	
	T ₁ N ₀ M ₀		T ₂ N ₀ M ₀		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
операция	42	7,97	38	7,21	80	15,18
ТГТ	121	22,96	116	22,0	237	44,97
ПХТ	-	-	10	1,9	10	1,9
ТГТ+ПХТ	8	1,52	11	2,09	19	3,6
ТГТ+опер.	88	16,7	52	9,87	140	26,56
ТГТ+опер.+ПХТ	23	4,36	10	1,9	33	6,26
Отказ от лечения	2	0,38	6	1,14	8	1,52
Всего	284	53,89	243	46,11	527	99,99

В лечении больных, имеющих T₂N₀M₀ стадию рака кожи, лучевая терапия в различных вариантах применялась у 243 пациентов, из них 116 (22,0%) пациентов получили монолучевую терапию. У 52 (9,87%) больных лучевое лечение проводилось в комбинации с хирургическими

вмешательствами, у 11 (2,09%) комбинация была представлена ТГТ + ПХТ, а у 10 (1,9%) в процессе лечения из-за развития рецидивов и у 23 (9,59%) больных метастазов опухоли применялась комплексная терапия. 6 (1,14%) больных отказались от дальнейшего лечения в силу различных причин.

В клинической онкологической практике дискуссионной остаётся проблема самостоятельного применения лучевой терапии при ранних стадиях рака кожи. С одной стороны, для хирургических методов лечения требуется значительно меньше времени, чем для лучевого воздействия. С другой стороны, большинство пациентов старческого возраста предпочитают консервативное лечение из-за общего соматического состояния, либо по другим объективным причинам.

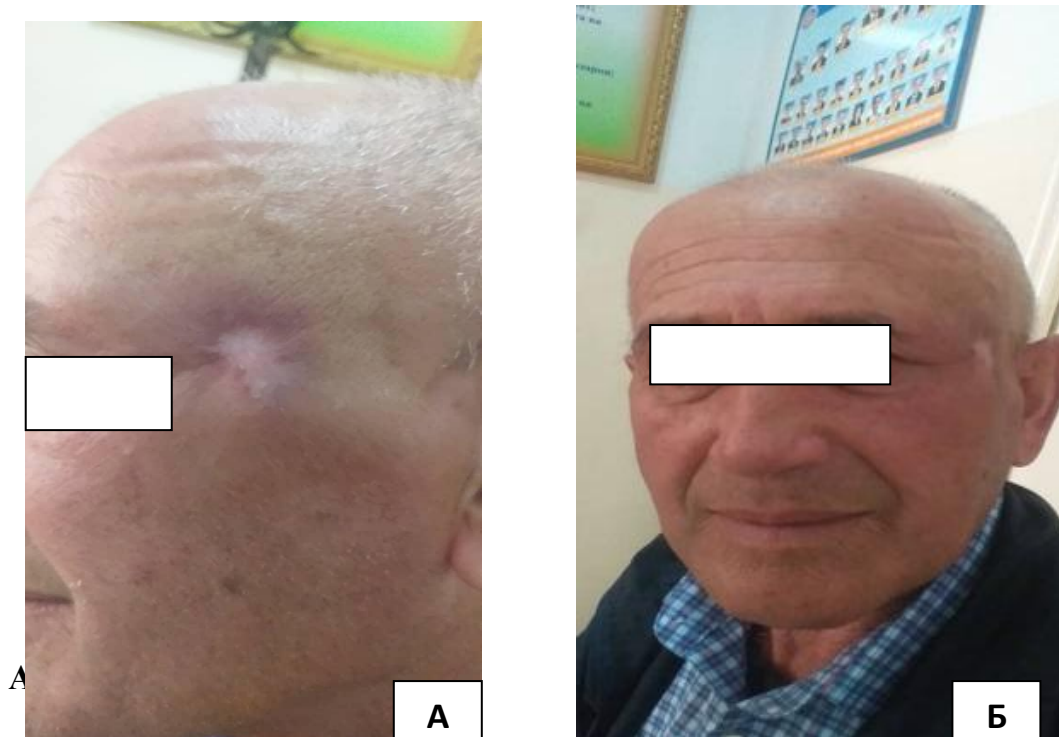
Лучевую терапию в монорежиме при ранних стадиях рака кожи (T_1 - $_2N_0M_0$) применяли после клинико-морфологического подтверждения диагноза. Лечение проводилось на аппарате «ТЕРАГАМ» в течение 15 дней разовой очаговой дозой (РОД) - 2 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) - 30 Гр. После трёхнедельного интервала больные подвергались второму этапу терапии в режиме РОД - 2 Гр, СОД - 30 Гр (до СОД – 60 Гр).

Приводим клинический пример успешного лучевого лечения в монорежиме больного раком кожи $T_1N_0M_0$ (Рисунки 3.14, 3.15).

Клинический пример:



**Рисунок 3.14 –Больной В., 1957г.р. раком кожи T₁N₀M₀ до лечения :
А- общий вид; Б.- Крупное изображение.**



**Рисунок 3.15 –Успешное лучевое лечение в монорежиме больного В.,
1957г.р. раком кожи T₁N₀M₀ : А- общий вид с сбоку; Б.- Ближний вид.**

Комбинированная терапия в режиме ТГТ + ПХТ применялась у 8 (3,41%) больных с T₁N₀M₀ и у 18 (6,27%) пациентов с T₂N₀M₀ стадией рака кожи.

Причиной проведения комбинированного лечения у больных ранними стадиями рака кожи явились подозрение на прогрессирование рака кожи в период моноклучевой терапии, продолженный рост опухоли, либо появление регионарных метастазов в лимфатических узлах. Комбинация телегамматерапии + хирургическое вмешательство (иссечение опухоли, лазерная хирургия, радиохирurgia) была использована у 88 (36,67%) больных с T₁N₀M₀ стадией рака кожи и у 52 (9,87%) пациентов с T₂N₀M₀ стадией. Частое применение этой комбинации у больных с T₁ стадией при проспективном анализе клинического материала остаётся неясной. Вероятно, в группу вошли пациенты с нарушениями режима лучевой терапии и пациенты, воздержавшиеся от проведения полихимиотерапии.

При комбинированном лечении лучевая терапия назначалась в режиме: РОД – 2 Гр, СОД – 30 Гр, затем предоставлялся перерыв на 20-21 день для проведения хирургического иссечения опухоли кожи (традиционного, посредством радиохирургии, лазерной хирургии и т.д.), далее больные получали лучевую терапию в объеме РОД – 2 Гр, СОД – 30 Гр (до СОД – 60 Гр).

Ниже приводим клинические примеры успешного комбинированного лечения больных с T₁₋₂N₀M₀ стадией рака кожи.

Клинический пример.

Больной Х., 1964г.р. Получал комбинированное лечение в режиме ТГТ + ПХТ (Рисунки 3.16 - 3.18).



Рисунок 3.16 - Больной X., 1964г.р. до лечения



Рисунок 3.17 - Больной X., 1964г.р. в процессе лечения



Рисунок 3.18- Больной Х., 1964г.р. после лечения

Особую группу составили 40 (7,59%) больных раком кожи, развившимся из рубцово-изменённой кожи, из них 23 (4,36%) больных с $T_1N_0M_0$ и 17 (3,23%) пациентов с $T_2N_0M_0$ стадиями рака кожи. Накопленный большой опыт лечения подобных больных диктует применение комплексного лечения, несмотря на наличие ранней стадии опухолевого процесса. Дело в том, что рак кожи, развившийся из рубцов, в зависимости от происхождения травм, склонен к быстрому прорастанию в соседние органы и ткани с разрушением анатомических структур. Применение лучевой терапии в монорежиме и в режиме комбинации с ПХТ не даёт удовлетворительных результатов. Более чем у 24% пациентов после лечения развиваются рецидивы и метастазы. Исследованиями Орифова Б.М. (2020г.) показана эффективность комплексного лечения рака кожи вне зависимости от распространённости опухоли.

Таким образом, в этой группе больных комплексное лечение назначалось в случае отсутствия успеха лучевой терапии в монорежиме, в связи с появлением метастазов в лимфатических узлах, отдалённых органах и тканях. Кроме того, она показана при местном распространении рака кожи в окружающие структуры, особенно при локализации в области головы и шеи.

Ниже приводим клинические примеры успешного лечения рака кожи, развившегося из рубцово-измененной ткани, после комплексного лечения.

Клинический пример.

Больная М., 58 лет. Получала комбинированное лечение в режиме ТГТ + ПХТ (Рисунки 3.19 - 3.20).



Рисунок 3.19 - Больная М., 58 лет, до лечения: А-крупный вид место локализации; Б- общий вид;



Рисунок 3.20 - Больная М., 58 лет, после лечения

3.3. Результаты лучевой терапии ранних стадий рака кожи

Рак кожи в ранних стадиях диагностируется в 50,24% случаев (у 527 из 1049 больных, мужчин – 269 (51,04%), женщин – 258 (48,96%). Несмотря на наружную локализацию и доступность опухоли для диагностических мероприятий, больные обращаются к специалистам в поздних $T_{3-4}N_0M_0$ стадиях. Большинство больных 345 (65,46%) из 527 входят в возрастную группу от 60 до 90 лет.

Необходимо отметить, что рак кожи в ранних стадиях преимущественно локализуется в области головы и шеи – 508 (96,39%) случаев. У незначительного количества пациентов опухоли локализуются в области туловища, верхних и нижних конечностей.

Клинический интерес представляют морфологические данные. Исследование показало, что у 253 (48,0%) больных установлен плоскоклеточный неороговевающий рак кожи (ПНОРК) и у 40 (7,59%) - плоскоклеточный ороговевающий рак кожи (ПОРК). Частота базальноклеточного рака составила 44,41% случаев. Приведенная разрозненность морфологических форм рака кожи с превалированием ПНОРК до конца не изучена.

Дискутабельной остается роль лучевой терапии и её место среди специализированных методов лечения.

Несомненно, хирургический метод лечения рака кожи $T_{1-2}N_0M_0$ стадий является ведущим. Наряду с этим, лучевая терапия рака кожи ранних стадий занимает одно из ведущих мест среди консервативных методов. Возможности лучевой терапии в различных вариантах – в монорежиме до и после хирургического лечения, химиотерапии, фотодинамической терапии – открывают широкие возможности для клиницистов добиваться хороших результатов.

Эффективность применения монолучевой терапии по радикальной программе у больных раком кожи $T_1N_0M_0$ стадии достигает 96,4%, а при $T_2N_0M_0$ стадии - 91,2%. Использование лучевой терапии до и после

хирургического иссечения рака кожи в ранних стадиях (у 151 больного) также даёт хорошие результаты и достигает 97,2% при T₁N₀M₀ и 95,4% при T₂N₀M₀ стадиях соответственно.

Из 527 больных у 28 в различных сроках появились рецидивы и метастазы в лимфатических узлах, у одного пациента диагностировано метастазирование рака кожи T₂N₀M₀ в околоушную железу через год после проведённой лучевой терапии. Адекватное использование лучевой терапии в лечении рецидивов и метастазов рака кожи даёт утешительные результаты. Больным проведены комбинированное и комплексное лечение, где лучевая терапия использовалась на различных этапах. Изучение общей и безрецидивной выживаемости больных раком кожи T₁₋₂N₀M₀ показало, что достоверно значимое влияние на продолжительность жизни больных по общему и безрецидивному критериям оказывают локализация и морфологическое строение опухоли. Так, показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости составили 87±5,2% (T₁N₀M₀) и 82±5,6% (T₂N₀M₀) соответственно.

Из морфологических прогностических факторов достоверно значимым оказалось, что «неблагоприятные» гистологические критерии способствуют снижению результатов отдаленной выживаемости в группе больных с T₁₋₂N₀M₀ стадиями рака кожи. Так, в группе пациентов с T₁₋₂N₀M₀ стадиями плоскоклеточного неороговевающего рака кожи общая 5-летняя выживаемость снизилась до 72±4%, а безрецидивная - до 63±10,1%.

У больных базальноклеточной формой рака кожи T₁₋₂N₀M₀ стадии подобной закономерности не отмечено.

Резюме.

Резюмируя вышеприведённые данные, представляем клинический случай эффективности лучевой терапии при T₁₋₂N₀M₀ стадии рака кожи.

Ниже приводим клиническое наблюдение.

Больной К., 1965 года рождения, обратился в ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ в 2019 году с жалобами на наличие экзофитного образования на коже щеки слева. Отмечает, что данное образование появилось 4 месяца назад в виде папилломы и увеличивалось в размерах. Затем появились эрозированная поверхность, зуд и незначительные боли в области этого образования.

Status localis: На коже тела пациента имеется множество пигментных образований, которые не беспокоят больного. В области левой щеки определяется экзофитное образование, в наибольшем измерении до 2 см в диаметре. Кожа вокруг образования гиперемирована. Края ровные, эластической консистенции. Эрозированная поверхность слегка кровоточит при дотрагивании. Пальпаторно подчелюстные, шейные, над- и подключичные и другие группы лимфоузлов, как на стороне образования, так и на противоположной стороне, не увеличены, что подтверждается УЗИ.

При осмотре слизистая полости рта на стороне новообразования не изменена. Больному проведены общеклинические лабораторные исследования, КТ органов грудной клетки, УЗИ области головы и шеи, органов брюшной полости. Данные за метастазы в лимфатических узлах и отдаленных органах отсутствуют.

В 2020 году произведена биопсия опухоли кожи. Морфологическое заключение: плоскоклеточный ороговевающий рак кожи, G 2 (Рисунок 3.21).

Обратился через 3 недели для продолжения терапии. При осмотре экзофитное образование уменьшилось на 30-40% в размере, края образования склонны к рубцеванию, эрозированная поверхность покрыта корочкой темно-коричневого цвета.

На основании клинико-морфологических исследований установлен диагноз: Рак кожи щеки слева T₂N₀M₀.



Рисунок 3.21 - Больной К., 1965 г. рождения. Эрозированная поверхность экзофитного образования на коже щеки слева. Биопсия из образования на коже щеки слева: плоскоклеточный ороговевающий рак кожи, G 2

При повторном обследовании данных за распространение опухолевого процесса не установлено (Рисунок 3.22).



Рисунок 3.22 - Больной К., 1965 г. рождения. Состояние образования на коже щеки слева после первого курса лучевого лечения

Больному начат второй курс телегамматерапии по той же схеме: РОД – 2 Гр, СОД – 30 Гр (СОД – 60 Гр). Лечение перенес удовлетворительно.

Спустя месяц при осмотре отмечен положительный эффект телегамматерапии. Экзофитное образование отсутствует, имеется рубец белесоватого цвета, на коже вокруг гиперемия, которая не беспокоит больного.

Контроль через год. Данных за рецидив и метастазы нет (Рисунок 3.23).



Рисунок 3.23 - Больной К., 1965 г. рождения. Контроль через год после лучевого лечения. Данных за рецидив и метастазов нет

Данный клинический пример свидетельствует о том, что адекватное применение телегамматерапии в ранних стадиях рака кожи может радикально излечить пациента.

ГЛАВА 4

ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА КОЖИ T₃₋₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ СТАДИИ В КОМПЛЕКСНОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ

Не всегда во власти врача исцелить больного.

Подчас болезнь оказывается сильнее медицины.

Овидий

4.1. Критерии определения поздних стадий рака кожи

На первый взгляд, пациенты довольно рано обращают внимание на изменения поверхности кожи, появление эрозии и язв, следовательно, они должны обращаться к врачам в ранних стадиях заболевания. При этом диагностика рака кожи не представляет особых трудностей. Своевременная цитоморфологическая диагностика в большинстве случаев помогает установить правильный диагноз и назначить лечение.

Следует особо подчеркнуть, что, несмотря на повсеместное совершенствование программ ранней диагностики, более чем в 40% случаев больные раком кожи впервые обращаются к онкологам за помощью в поздних T₃₋₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадиях, довольно часто в стадии местно-распространенного рака кожи.

Как известно, многие формы рака кожи имеют довольно высокую чувствительность к различным методам лучевой терапии. Вопреки этому, больные, страдающие раком кожи T₃₋₄ стадий, демонстрируют заметно низкие показатели выживаемости после комплексного и комбинированного лечения.

В связи с этим, проблема специального лечения поздних стадий рака кожи требуют поиска и разработки новых методологий лучевого воздействия на опухоль.

Сложным вопросом для клиницистов остаётся оценка существующих симптомокомплексов для постановки точного диагноза запущенного рака

кожи. Дело в том, что при раке кожи T₃ стадии процесс оценивается как запущенный. Это связано с особенностями наружных локализаций злокачественных новообразований.

Согласно TNM классификации злокачественных опухолей (второе издание, 2018 г.), исследованные больные распределялись на две группы:

1 группа (n=323 – 30,79%) - T₃ N₀₋₁₋₂₋₃ M₀₋₁ стадия.

T₃ – опухоль представляла собой образование максимальным размером более 4 см, минимальную эрозию кости или периневральную инвазию при локализации злокачественного новообразования кожи в области головы и шеи.

N₁₋₂ – есть метастазы максимальным размером не более 3 см в регионарном лимфатическом узле на стороне поражения.

M₀ – нет метастазов.

M₁ – есть отдалённый метастаз.

2 группа (n=199 – 18,97%) - T₄ N₀₋₁₋₂₋₃ M₀₋₁ стадия.

T_{4a} – опухоль кожи с макроскопическими признаками инвазии в кортикальный слой кости, либо костный мозг.

T_{4b} – опухоль с инвазией в кости осевого скелета.

N₁₋₂ – есть метастазы максимальным размером более 3 см в регионарных лимфатических узлах на стороне поражения.

N₃ – есть отдалённый метастаз. Метастазы в лимфатических узлах на противоположной стороне поражения считали отдалённым метастазом.

4.2. Роль лучевой терапии рака кожи T₃₋₄ N₀₋₁₋₂₋₃ M₀₋₁ стадии в комбинированном и комплексном лечении

Настоящее исследование содержит анализ лечения 522 больных раком кожи T₃₋₄ N₀₋₁₋₂₋₃ M₀₋₁ стадии, состоящих на учете и получавших лечение в условиях ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН РТ. Наибольшее количество – 199 (38,12%) больных раком кожи в этой группе относились к возрастной категории 51-60 лет: мужчин – 92 (17,62%), женщин

– 107 (20,49%) (Таблица 4.1). Несколько реже рак кожи исследуемой стадии встречался у больных из возрастной категории 61-70 лет – 134 (25,67%): мужчин – 73 (13,28%), женщин – 61 (11,68%), и у 115 (22,03%) больных в возрасте 71-80 лет: мужчин – 69 (13,22%), женщин – 46 (8,81%). Среди пациентов-долгожителей (81-90 лет) запущенные формы рака кожи выявлены в 43 (8,24%) случаях (Таблица 4.1, Рисунок 4.1).

Таблица 4.1 -Распределение больных раком кожи запущенных стадий (Т3-4N0-1-2-3M0-1) по возрасту (n=522)

Возраст больных, лет	Мужчины		Женщины		Всего больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
21-30						
31-40						
41-50	27	5,17			27	5,17
51-60	92	17,62	107	20,5	199	38,13
61-70	73	13,98	61	11,68	134	25,67
71-80	69	13,22	46	8,81	115	22,03
81-90	31	5,94	12	2,3	43	8,24
>91	3	0,57	1	0,19	4	0,76
ИТОГО	295	56,51	227	43,49	522	100,00

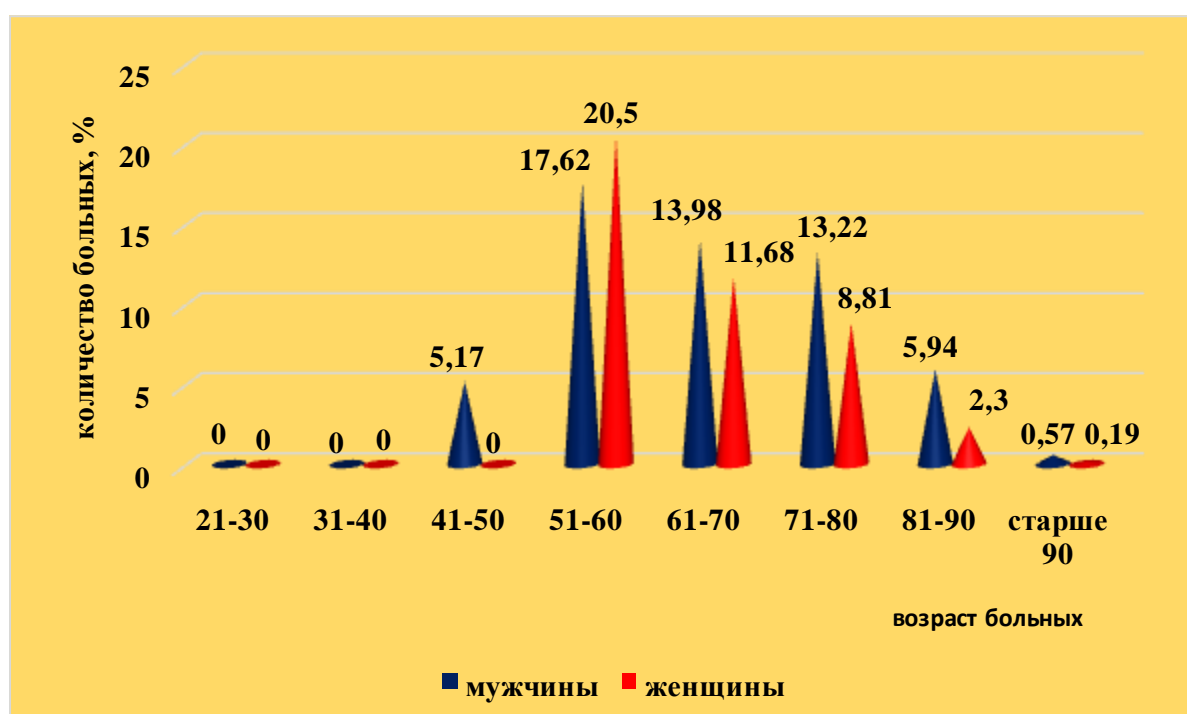


Рисунок 4.1 -Распределение больных раком кожи по полу и возрасту (n=522)

Рак кожи у больных исследуемой группы при T₃₋₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадиях в основном локализуется в области головы и шеи – в 440 (84,29%) случаях, в области туловища рак кожи был диагностирован у 47 (9,01%) больных, в области верхних конечностей – у 26 (4,98%) пациентов, в области нижних конечностей - 9 (1,72%) больных.

Морфологическое исследование биоптатов и операционного материала из опухолей кожи установило следующие разновидности рака:

- плоскоклеточный рак (ПКРК) – у 340 (65,13%) больных, из них у 234 (44,83%) пациентов – плоскоклеточный неороговевающий рак (ПКНР), у 106 (20,31%) – плоскоклеточный ороговевающий рак кожи (ПКОР);

- базальноклеточный рак кожи (БКРК) – у 182 (34,86%) больных.

В связи с тем, что распространение рака кожи в основном осуществляется лимфогенным путем, мы тщательно проанализировали частоту поражения групп лимфатических узлов (таблица 4.2) в зависимости от локализации первичной опухоли.

Таблица 4.2 - Частота метастазирования рака кожи T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии в лимфатические узлы (n=323)

Группа лимфоузлов	Голова/шея		Туловище		В/конечн.		Н/конечн.		Всего б-х	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Надключичн.	82	57,34	66	70,97	43	64,18	13	65,0	204	63,16
Шейные	51	35,66	17	18,28	14	20,9	5	25,0	87	26,93
Подключичн.	7	4,9	8	8,6	2	2,99			17	5,26
Подмышечн.	3	1,56	1	1,08	7	10,45	2	10,0	13	4,02
Забрюшинные			1	1,08	1	1,49			2	0,62
ИТОГО	143	100	93	100	67	100	20	100	323	100

Данные таблицы 4.2. свидетельствуют о том, что рак кожи T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии с локализацией в области головы и шеи в основном метастазирует в лимфатические узлы надключичной области – в 82(57,34%) случаях; в шейные лимфоузлы – у 51 (35,66%); в подключичные – у 7 (4,9%) и

подмышечные лимфоузлы поражались значительно реже - у 3 (1,56%) пациентов. Интересен факт частого метастазирования рака кожи туловища в надключичные лимфоузлы – у 66 (70,97%) больных и шейные – у 17 (18,28%) лимфоузлы, редко поражались подмышечные лимфоузлы - у 1 (0,88%) больного и забрюшинные лимфоузлы – у 1 (0,88%) пациента (Рисунок 4.2).

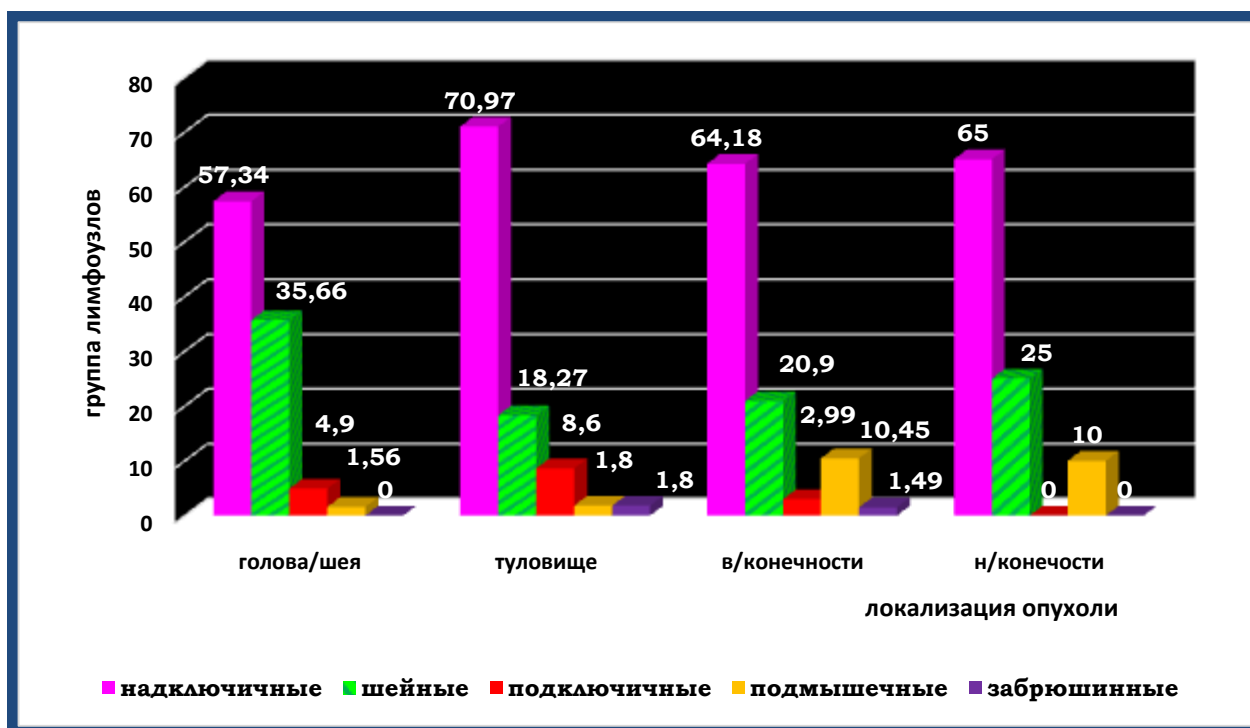


Рисунок 4.2 - Частота метастазирования рака кожи T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии в лимфатические узлы (n=323)

Рак кожи верхних конечностей также имеет характерную закономерность метастазирования: также часто поражаются надключичные (64,18%) и шейные (20,9%) лимфоузлы, при этом частота метастазирования рака кожи в другие группы лимфоузлов значительно ниже. Рак кожи нижних конечностей зачастую метастазирует в паховые группы лимфоузлов, нередко с распространением в забрюшинное пространство.

Далее нас интересовала зависимость размеров метастазов местно-распространённого рака кожи (таблица 4.3) в зависимости от морфологического строения первичной опухоли. Как известно, биологическая агрессивность и распространенность злокачественного

новообразования во многом зависят от гистоструктуры опухоли. Нами установлена следующая закономерность между характером метастазов и морфологическим строением рака кожи T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии.

Таблица 4.3 - Характеристика размеров метастатических лимфатических узлов в зависимости от морфологической структуры рака кожи T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии (n=323)

Метастазы (mts)	Гистологическая структура						Всего больных	
	ПКРК				БКРК			
	ПКНР		ПКОР		абс.	%	абс	%
	абс.	%	абс.	%				
На стороне поражения								
<3 см	113	55,4	21	36,8	7	11,3	141	43,7
>6 см	35	17,2	14	24,6	5	8,1	54	16,7
На противоположной стороне поражения								
<3 см	27	13,2	15	26,3	28	49,1	70	21,7
>6 см	15	7,3	6	10,5	4	6,4	25	7,7
Mts в одном лимфоузле	8	3,9	1	1,7	15	24,2	24	7,4
Множественные mts	6	2,9	-		3	5,3	9	2,8
ИТОГО	204	63,16	57	17,65	62	19,19	323	100

Метастазы плоскоклеточного неороговевающего рака кожи у большинства пациентов - 113 (55,4%) не достигают 3 см на стороне поражения, в 35 (17,2%) случаях их размеры были более 6 см. На противоположной стороне поражения метастазы <3 см встречаются значительно реже – в 27 (13,2%) случаях. Мы выяснили, что до 50% больных имели особенность - множественное поражение лимфоузлов на противоположной стороне от первичной опухоли.

Ороговевающая форма плоскоклеточного рака кожи чаще всего поражает лимфоузлы на стороне первичной опухоли – у 35 (61,4%) больных и при этом реже метастазирует в лимфоузлы на противоположной стороне. Наиболее вероятным объяснением этого факта служит то, что

плоскоклеточный рак отличается особой агрессивностью и распространяется лимфогенным путём в ближайшие сроки.

Базальноклеточный рак у исследованных нами больных с $T_3N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадией опухолевого процесса установлен в 62 (19,19%) случаях. Надо отметить значительно редкое развитие метастазов базальноклеточного рака кожи в лимфатических узлах различных групп (19,4%) по сравнению с плоскоклеточным (72,6%). Привлекает также внимание факт частого развития множественных метастазов базальноклеточного рака кожи в лимфоузлах на противоположной стороне поражения.

Выше приведённые данные имели решающее значение при выборе тактики лучевой терапии у больных с $T_3N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадией рака кожи.

Правильное определение стадии рака кожи с уточнением границ поражения органов и тканей даёт возможность выбора адекватного метода и режимов лучевого лечения. Использование лучевой терапии в комплексе с другими методами в различных режимах также, несомненно, зависит от стадии распространённости опухолевого процесса.

При лечении запущенных стадий рака кожи ($T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадии) лучевая терапия имеет весомое значение, т.к. имеющиеся метастазы в лимфатических узлах, прорастание опухоли в подлежащие ткани и анатомические структуры ставят сложные задачи перед клиницистами. Когда и в каких режимах применять телегамматерапию? Какие прогностические факторы свидетельствуют в пользу применения лучевой терапии, а какие против?

В таблице 4.4. приведены характеристики распространённости $T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадии рака кожи. Из 158 больных плоскоклеточным раком кожи в этой группе у 83 (52,5%) имел место плоскоклеточный неороговевающий рак кожи, у 75 (47,5%) - плоскоклеточный ороговевающий рак кожи, значительно реже у пациентов встречался базальноклеточный рак кожи – в 41 (20,6%) случае.

Анализ данных пациентов этой группы подтвердил факт частого метастазирования рака кожи в противоположную сторону поражения (плоскоклеточный неороговевающий рак кожи в 39 (47,0%) случаях, они носили, в основном, множественный характер – 19,3% случаев.

Таблица 4.4 - Характеристика распространенности T₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии рака кожи в различные органы и ткани (n=199)

Метастазы (mts)	Гистологическая структура						Всего больных	
	ПКРК				БКРК			
	ПКНР		ПКОР					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Лимфатические узлы:								
✓ на противополож. ст. поражения	39	47,0	21	28,0	14	34,1	74	37,2
	1	1,2	3	4,0	-		4	2,0
✓ солитарные	16	19,3	2	2,7	4	9,8	22	11,1
✓ множественные								
2. Прорастание в надкостницу	2	2,4	11	14,7	5	12,2	18	9,0
3. Инвазия в кортикальный слой или в костный мозг	9	10,8	7	9,3	4	9,8	20	10,0
4. Mts в костях скелета	4	4,8	18	24,0	13	31,7	35	17,6
5. Mts в отдаленные органы (печень, легкие)	4	4,8	7	9,3	1	2,4	12	6,0
6. Mts поражение других систем	8	9,6	6	8,0	-		14	7,0
ИТОГО	83	99,9	75	100,0	41	100	199	99,9

Как известно, постановка T₄ стадии требует правильной оценки не только состояния лимфатических узлов, но и определения состояния подлежащих и окружающих опухоль органов и структур. Особое значение это приобретает при локализации рака в области век, губ, наружного слухового прохода. Диагноз «Рак кожи T₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁» установлен нами у 13 (10,15%) больных из 128 на основании прорастания плоскоклеточного рака кожи в надкостницу и у 5 (12,2%) с базальноклеточным раком.

Кроме того, у 22 (17,19%) пациентов с плоскоклеточным раком кожи констатировано метастазирование опухоли в кости скелета и очень редко – поражение внутренних органов. У одного пациента с подтвержденным диагнозом «Плоскоклеточный рак кожи» обнаружен метастаз в печени, у двух больных обширным базальноклеточным раком кожи головы и шеи – в легких.

Немаловажное значение при выборе методов лучевой терапии имеет наличие инвазии опухоли в кортикальный слой или костный мозг, таких больных было 20 (10,0%).

На этапах обследования больных с запущенными формами рака кожи нас интересовали сроки обращения больных к врачам, мы обратили внимание на причины запущенности, изучили протоколы и результаты анализов пациентов (табл. 4.5). Выяснили, что сроки установления диагноза с момента появления первых жалоб ($T_3N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) у пациентов с раком кожи составили: у 75 (23,2%) больных до 3 месяцев, у 103 (31,9%) – от 3 до 6 месяцев, у 82 (25,4%) от 6 до 9 месяцев, у 63 (19,5%) больных диагноз установлен через год после появления первых признаков болезни. Остаются неясными сроки установления запущенной стадии $T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ после обращения к врачам. Вероятнее всего, это связано не только с отсутствием онкологической настороженности у врачей общей лечебной практики по причине неосведомленности об основных симптомах рака кожи, отсутствия цитологических и морфологических лабораторий, скрининговых программ и профилактических осмотров на выявление ранних форм злокачественных новообразований.

Сроки определения диагноза $T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ (n=199) идентичны вышеуказанным (таблица 4.5).

Таблица 4.5 -Сроки установления диагноза рака кожи T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ и T₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии

Стадия болезни	Сроки установления диагноза «Рак кожи»								Всего больных	
	До 3 мес.		3-6 мес.		6-9 мес.		9-12 мес.		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
T ₃ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁	75	23,2	103	31,9	82	25,4	63	19,5	323	100
T ₄ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁	62	31,2	23	11,6	85	42,7	29	14,6	199	100

С момента появления первых жалоб только в 62 (31,2%) случаях удалось установить диагноз в течение первых 3 месяцев после обращения к врачу. 23 (11,6%) пациентов обследовали от 3 до 6 месяцев, 85 (42,75) – от 6 до 9 месяцев, прежде чем выставили точный диагноз, от 9 до 12 месяцев потребовалось 29 (14,6%) пациентам. После обращения к врачам общей лечебной сети более 76% больных подвергались длительным диагностическим процедурам. Безусловно, сложившиеся социально-бытовые условия – безработица, дальность и малодоступность лечебных учреждений – оказывают отрицательное влияние на динамичность оказания специализированной помощи.

Лучевая терапия больным с T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадией рака кожи назначалась в режиме монотерапии (таблица 4.6) , в этой группе было 128 (39,6%) больных:

- на первичный очаг - РОД - 2 Гр, до СОД - 30 Гр;
- на метастазы в лимфатические узлы - РОД - 2 Гр, до СОД - 30 Гр.

Суммарно больной получал 60 Гр.

Телегамматерапию (ТГТ) в комбинации с полихимиотерапией (ПХТ) получали 13 (4,0%) больных, ТГТ+хирургическое лечение на первичном очаге получили 56 (17,3%) больных, комплексную терапию в режиме ТГТ+операция+ТГТ мы использовали у 93 (28,8%) больных и ТГТ+операция+ПХТ применили у 24 (7,4%) пациентов. 9 (2,8%) пациентов

отказались от дополнительного лечения по разным причинам на этапах лечения.

Таблица 4.6 - Методы лечения рака кожи в зависимости от стадии заболевания (n=522)

Методы лечения	Стадия заболевания по TNM классификации				Всего больных T ₃₋₄ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁	
	T ₃ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁		T ₄ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
ТГТ	128	39,6	116	58,3	244	46,7
ТГТ+ПХТ	13	4,0	28	14,1	41	7,8
ПХТ +ТГТ	-		9	4,5	9	1,7
ТГТ+опер.	56	17,3	8	4,0	64	12,3
ТГТ+опер.+ТГТ	93	28,8	5	2,5	98	18,8
ТГТ+опер.+ПХТ	24	7,4	27	13,6	51	9,8
Отказ от лечения на этапах лечения	9	2,8	6	3,0	15	2,9
Всего	323	99,9	199	100,0	522	100

**Примечание: ТГТ – телегамматерапия, опер. – операция, ПХТ - полихимиотерапия*

Таким образом, при T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии рака кожи ТГТ применялась в составе комбинированного или комплексного лечения.

Пристального внимания заслуживает роль лучевой терапии в лечении T₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии рака кожи, ТГТ при этом является одним из основных компонентов, комбинированных, либо комплексных методов, а порою проводится как паллиативная терапия.

Необходимо подчеркнуть, что выбор ТГТ в различных вариантах при запущенных стадиях рака кожи представляет большие трудности из-за распространенности метастазов в лимфатических узлах, инвазии опухоли в различные анатомические структуры.

ТГТ при T₄ стадии рака кожи в режиме монотерапии нами применялась у 116 (58,3%) больных, в основном имеющих опухоли в области кожи головы и шеи. У 28 (14,1%) пациентов лечение проводилось по схеме телегамматерапия + полихимиотерапия, у 8 (4,0%) больных – телегамматерапия + операция, у 9 (4,5%) – полихимиотерапия +

телегамматерапия. Комплексное лечение (телегамматерапия + операция + полихимиотерапия) получили 27 (13,6%) больных, (телегамматерапия + операция + телегамматерапия) получили 5 (2,5%) больных. 6 (3,0%) больных отказались от лечения по различным причинам.

Таким образом, роль лучевой терапии в лечении $T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадии довольно значимая, она может применяться в этой группе больных в различных вариантах - как монотерапия, дополнение к хирургическим методам, полихимиотерапии. Установлена эффективность ТГТ и в паллиативном лечении запущенных форм рака кожи.

Как показывают данные таблицы 4.6. из 522 больных в $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадиях 244 (46,7%) получили телегамматерапию в монорежиме. ТГТ применена и в составе комбинированной терапии с хирургическим лечением у 98 (18,8%) больных, в составе комплексной терапии (ТГТ+операция+ПХТ) - у 51 (9,8%) больных.

Полихимиотерапию при раке кожи мы начали широко применять с 1990-х годов. Все схемы содержали платидиам, как базовый препарат при различных режимах введения. Больные в основном получали комбинированное лечение, редко в сочетании с гормонотерапией. Наиболее часто нами химиотерапия проводилась по схеме: платидиам (100 мг/м², в/в, 1-й, 29-й, 57-й дни) + метотрексат (40 мг/м², в/в, 1-й, 29-й, 57-й дни), с интервалом между курсами 4 недели.

Некоторым больным назначалась схема химиотерапии **PF(I)**: платидиам (100-200 мг/м², в/в, 1-й день) + фторурацил (500-1000 мг/м², в/в или инфузионно, 1-й день), каждые 4 недели, всего 2-4 курса. Рекомендуемые схемы химиотерапии являются общепринятыми и считаются эффективными, адекватными при диагнозе рака кожи T_{3-4} стадии.

Мы использовали **схему РЕВ**: платидиам (100 мг/м², в/в, 1-й день) + фарморубицин (70 мг/м², в/в, 1-й день) + блеомицин (15 мг/м², в/в, 1-й день и 12 мг/м², капельно, 1- и 5-й день).

Также применяли **схему РАВР** - платидиам (100 мг/м², в/в, 4-й день) + адриамицин (60 мг/м², в/в, 1-й день) + блеомицин (15 мг/м², в/в, 1-й, 4-й день) + преднизолон (1 мг/кг, внутрь, 1-й, 5-й день). В последующем большинство больных подвергались хирургическому лечению с обнадеживающими результатами 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости.

В последние годы все чаще применяется дозоинтенсивная схема химиотерапии **РОМАСУ** – платидиам (40 мг/м², в/в, 1, 13, 15 дни) + винкристин (2 мг/м², в/в, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 дни) + метотрексат (400 мг/м², в/в, 2, 6, 10, 14 дни) с лейковорином + адриамицин (50 мг/м², в/в, 1, 3, 5, 7, 9, 11 дни) + циклофосфан (350 мг/м², в/в, 1, 3, 9, 11 дни) + вепезид (80 мг/м², в/в, 7, 13, 15 дни).

Платидиам применялся нами в различных режимах (РВ(1), РВ(2): **РВ(1)** - платидиам (50 мг/м², в/в, 1, 8, 15, 22 дни) + блеомицин (15 мг/м², в/в, 1, 8, 15 дни), 2 курса с интервалом 1 месяц и **РВ(2)** - платидиам (100 мг/м², в/в, 1-й, 6-й день) + блеомицин (10 мг/м², в/в, 2-й, 5-й день), каждые 4 недели.

4.3. Обсуждение полученных результатов

Приводим клинический пример успешного лечения больного раком кожи T₃₋₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁

Оценка результатов проводимой комбинированной терапии проводилась с учетом как субъективных, так и объективных данных (Таблица 4.7). Комбинированная терапия особую значимость приобретает при применении лучевой терапии у больных с запущенными формами рака кожи.

Анализ субъективных данных показал улучшение состояния 92 больных из 134, получивших ТГТ в режиме монотерапии. После первого курса ТГТ 159 (30,45%) пациентов из 522 отмечали положительные результаты - улучшение соматического состояния, физической активности, улучшение аппетита, отсутствие депрессивного синдрома.

Субъективное улучшение состояния у 28 пациентов отмечено после проведения лечения в комплексе ТГТ+операция+ТГТ, у 17 больных - после комбинации ТГТ+операция. У 9 больных отмечено улучшение качества жизни после комплексного лечения (ТГТ+операция+ПХТ), больные этой группы получали ТГТ как компонент паллиативной помощи (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 - Непосредственные результаты лучевого лечения больных раком кожи T₃₋₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии, абс. %(n=522)

Методы лечения	Субъективные данные*			Всего б-х	Объективные данные*			Всего б-х	Всего б-х	
	1	2	3		1	2	3		абс.	%
ТГТ	92	36	6	134/25,67	74	15	23	112/21,45	246	47,12
ТГТ+ПХТ	11	2	4	17/3,25	7	5	1	13/2,49	30	5,75
ПХТ +ТГТ	2	4	-	6/1,15	3	-	-	3/0,57	9	1,73
ТГТ+опер.	17	11	-	28/5,36	31	-	5	36/6,89	64	12,27
ТГТ+опер.+ТГТ	28	26	9	63/12,07	32	15	3	50/9,57	113	21,65
ТГТ+опер.+ПХТ	9	6	14	29/5,51	7	2	4	13/2,49	42	8,04
Отказ от лечения	9	1	-	10/1,92	4	3	1	8/1,53	18	3,44
Всего	168	86	33	287	158	40	37	235	522	100

*Примечание: 1 – улучшение, 2 – без изменений, 3 – ухудшение.

Объективное состояние больных после проведения лучевой терапии оценивали путём проведения комплексного обследования в динамике, что включало повторное морфологическое исследование материалов, лабораторную оценку данных крови и мочи, УЗИ и КТ по показаниям. В эту группу включены 235 (45,01%) больных из 522, у которых мы смогли оценить объективное состояние до и после проведения лучевой терапии. Так, после применения монотелегамматерапии у 112 пациентов имело место активное улучшение в виде уменьшения границ опухоли, её размеров, улучшения показателей крови. Уменьшение выделений из изъязвленных поверхностей метастазов в лимфатические узлы отмечено у 74 больных из 112, что составило 21,45% случаев.

Обнадеживающие объективные результаты установлены в группах пациентов, получивших лечение в режиме ТГТ+операция+ТГТ (50 больных), из них у 32 (64,0%) отмечено заметное улучшение состояния, у 15 больных – стабилизация процесса, у 3 - ухудшение состояния.

При объективной оценке состояния 36 больных, получивших лечение в режиме ТГТ+операция, у 31 наступило улучшение соматического состояния; у 15 больных - без изменения, у 3 отмечено ухудшение состояния по причине генерализации процесса.

Сопоставление полученных данных свидетельствует о значимой роли лучевой терапии, как монотерапии, так и компонента комбинированного и комплексного лечения распространенного рака кожи различной локализации.

Так, из общего числа наблюдаемых нами больных с запущенными формами рака кожи - $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадии у 168 (32,1%) больных констатировано субъективное улучшение, и у 158 (30,26%) больных - объективное улучшение соматического состояния. Это свидетельствует о том, что у 326 (62,45%) из 522 пациентов лучевое лечение было эффективным.

Резюме

Таким образом, больные с запущенными формами рака кожи $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадии не являются инкурабельными. Наоборот, правильная оценка распространенности опухолевого процесса и адекватный выбор методологических подходов к лучевой терапии как в монорежиме, так и компонента высокотехнологичной онкологической помощи дает обнадеживающие результаты. При этом можно достичь значительного улучшения качества жизни больных и хороших результатов выживаемости.

Современные достижения медицинской радиологии обеспечивают хорошую защиту как пациентов, так и персонала. Следует отметить хорошую переносимость лучевой терапии пациентами, вопреки существующим мнениям, следовательно, они соглашаются на проведение и

паллиативных курсов ТГТ при развитии рецидивов и метастазов опухоли
кожи.

ГЛАВА 5

РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ-ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ (СТАРШЕ 90 ЛЕТ)

Пожилые люди должны иметь доступ к медицинскому обслуживанию, позволяющему им поддерживать или восстанавливать оптимальный уровень физического, психического и эмоционального благополучия и предотвращать или сдерживать начало периода недугов.

Принципы Организации Объединенных Наций
в отношении пожилых людей

5.1. Проблемы проведения лучевой терапии у пациентов-долгожителей при раке кожи

Рак кожи относится к числу распространённых форм злокачественных новообразований (ЗНО) в Таджикистане и в основном встречается у контингента лиц пожилого и старческого возраста. Нередко рак кожи диагностируется у пациентов старше 90 лет – долгожителей. К сожалению, у долгожителей выбор адекватных методов лечения представляет особые трудности ввиду наличия у них сопутствующих заболеваний, их психоэмоционального состояния и ожидаемых осложнений после проведения специализированного противоопухолевого лечения, которые приводят к прогрессированию опухолевого процесса и значительному снижению качества жизни пациентов.

Рак кожи – доступный для визуальной диагностики и наблюдения процесс, обладающий местнодеструктивным ростом, поражающий почти одинаково часто как мужчин, так и женщин, преимущественно в пожилом возрасте. Локализуется злокачественный процесс в основном на коже в области лица и шеи, реже поражает кожу кистей рук, туловища и нижних конечностей. В диагностике мультицентрической формы распространения рака кожи в области лица, а также при первично-множественном поражении кожи туловища, составляющих примерно 10% среди всех форм этой патологии, закономерно возникают сложности.

Имеются традиционные способы комбинированной и комплексной терапии рака кожи у пациентов пожилого и старческого возраста. Данные способы, включающие агрессивную неoadъювантную или же адъювантную химиотерапию, широкое калечащее иссечение опухоли + лучевую терапию, нередко сопровождаются осложнениями, сопряженными с резким ухудшением общего состояния больных. Таким образом, известные способы лучевого лечения рака кожи у пациентов пожилого и старческого возраста (до 90 лет) не относятся к категории щадящих, не учитывают физиологические отличительные особенности организма долгожителей.

Известны несколько общепринятых возрастных классификаций, в том числе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Б. Урланиса, которая легла в основу всех современных вариаций такой типологии. Принятая в 1962 г. в СССР классификация (на Ленинградской конференции по геронтологии совместно со специалистами ВОЗ по социально-демографическим вопросам) принципиально близка названным классификациям. Согласно ей выделяют следующие возрастные периоды: от 45 до 59 – зрелый возраст, от 60 до 74 – преклонный возраст; от 75 до 90 лет – старческий возраст, от 90 лет и выше – долгожительство. При проведении исследования мы использовали классификацию ВОЗ (Рисунок 5.1.), в соответствии с которой к долгожителям относятся лица старше 90 лет.

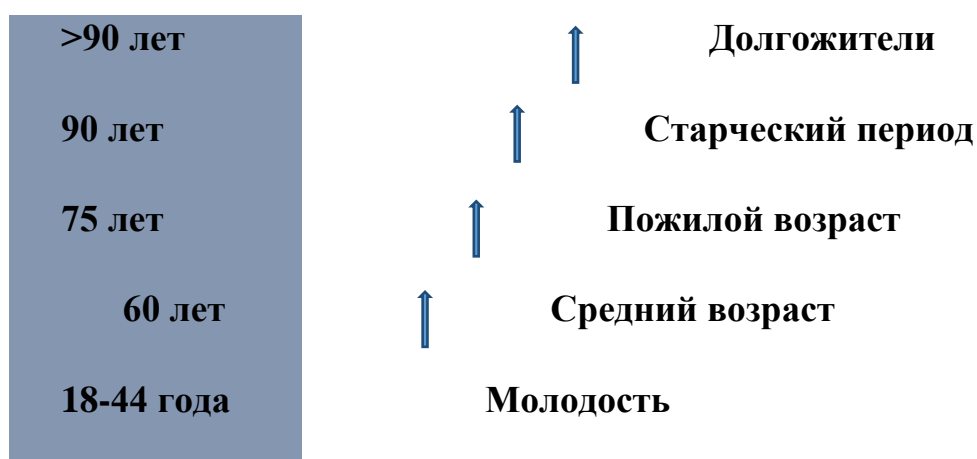


Рисунок 5.1 - Деление взрослых людей на возрастные группы, ВОЗ

5.2. Обсуждение клинического материала – пациентов старше 90 лет

В настоящее исследование вошли 32 (3,05%) пациента в возрасте старше 90 лет, из них мужчин было 21 (65,62%), женщин – 11 (34,38%). Следует отметить, что возраст больных приведен на момент первичного обращения за специализированной помощью. Некоторые больные находились под наблюдением и лечились в течение нескольких лет, подвергаясь различным методам терапии по поводу продолженного роста опухоли, рецидивов и метастазов. Локализация рака кожи у долгожителей была различной, поражая разные анатомические области тела (таблица 5.1).

Таблица 5.1 - Локализация рака кожи у пациентов-долгожителей в зависимости от гистологической структуры опухолей, абс. (%) (n=32)

Локализация	Плоскоклеточный рак		Базальнокл. рак	Всего пациентов
	неороговевающий	ороговевающий		
Голова и шея	2(6,25)	3 (9,37)	8 (25,0)	13 (40,63)
Туловище	1 (3,13)	2 (6,25)	2 (6,25)	5 (15,63)
Верхние конечности	2 (6,25)	–	3 (9,37)	5 (15,63)
Нижние конечности	3 (9,37)	–	6 (18,75)	9 (28,12)
Всего	8 (25,0)	5 (15,63)	19 (59,38)	32 (100)

Так, у 13 (40,63%) пациентов, страдающих раком кожи, из 32 долгожителей рак кожи локализовался в области головы и шеи: неороговевающий плоскоклеточный рак был диагностирован у 2 (6,25%) больных, ороговевающий – у 3 (9,37%). Базальноклеточный рак с локализацией в области головы и шеи выявлен у 8 (25,0%) пациентов. Установлено, что излюбленной локализацией опухолей является кожа: волосистой части головы (у 4 больных), век (у 4 больных), ушной раковины (у 2 больных), носа (у 1 больного) и лба (у 1 больного). В 9 (28,12%) случаях опухоль располагалась в области нижних конечностей: в 3 из них обнаружен плоскоклеточный неороговевающий рак, в 6 (18,75%) – базальноклеточный

рак кожи. Верхние конечности поражались реже – в 5 (15,63%) случаях (в 3 – базальноклеточный, в 2 – плоскоклеточный рак). На туловище рак кожи встречался у 5 (15,63%) пациентов: у 2 – неороговевающий плоскоклеточный рак, у 3 – базальноклеточный. У 5 (15,62%) больных наибольший размер опухоли составлял 2 см, у 6 (18,75%) – от 2 до 5 см, у 14 (43,75%) – от 5 до 10 см, у 7 (21,88%) – 15 см и более (Рисунок 5.2).

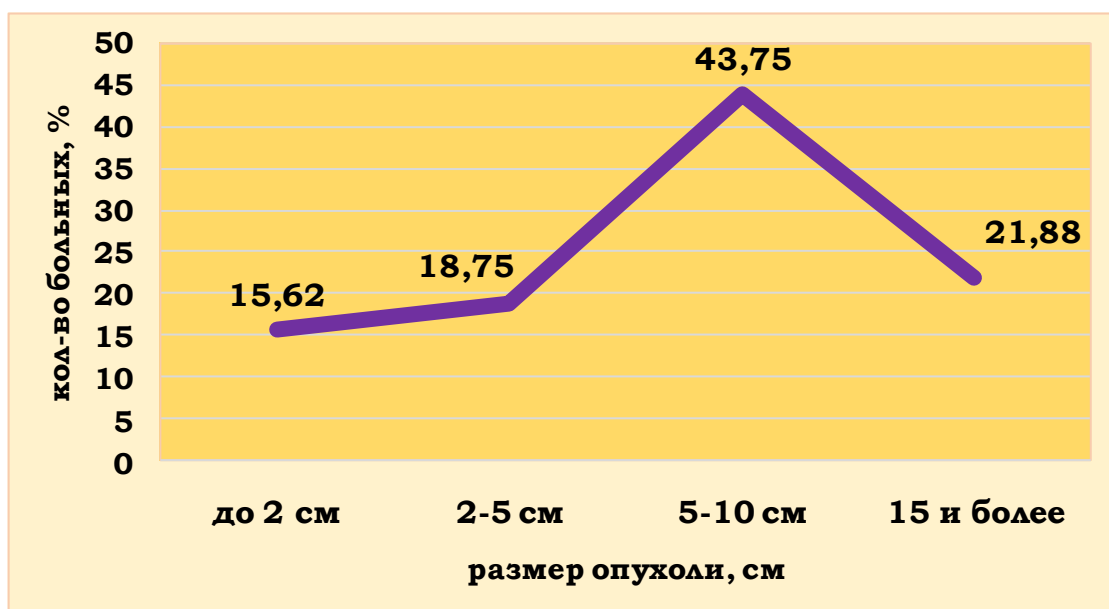


Рисунок 5.2 - Размеры опухолей кожи у исследованных больных-долгожителей (n=32)

С целью выбора адекватных и щадящих методов лечения мы распределили пациентов-долгожителей по стадиям болезни согласно классификации злокачественных опухолей TNM (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 - Распределение больных раком кожи долгожителей по классификации TNM (n=32)

Стадия рака кожи по TNM	Количество больных	
	абс.	%
T ₁ N ₀ M ₀	5	15,62
T ₂ N ₀ M ₀	6	18,75
T ₃ N ₀₋₁ M ₀₋₁	14	43,75
T ₄ N ₀₋₁ M ₀₋₁	7	21,88
ИТОГО	32	100,0

С учетом морфологических и общеклинических данных у 5 (15,62%) больных выявлен рак кожи стадии T₁N₀M₀, у 6 (18,75%) – T₂N₀M₀, у 14 (43,75%) – T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁, у 7 (21,88 %) – T₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁, что свидетельствует о позднем обращении пациентов к онкологам, несмотря на визуальную локализацию рака кожи.

Исходя из морфологической структуры опухоли, локализации и стадии болезни, соматическое состояние пациентов, консилиум врачей осуществлял выбор щадящих методов лечения индивидуально для каждого долгожителя (Таблица 5.2).

Недостатком существующих способов являются частые осложнения проводимой лучевой терапии в виде кожных реакций, депрессии, слабости, тошноты, рвоты, снижения иммунитета у пациентов-долгожителей, а также в этих случаях проведение корректирующей терапии у долгожителей не даёт желаемого эффекта, наступают вынужденные перерывы специализированной терапии, что ухудшает ближайшие и отдаленные результаты противоопухолевого лечения.

С учётом ранее приведённых трудностей, на основании многолетнего опыта работы в онкологической клинике, практическому здравоохранению нами предложена щадящая методология проведения лучевой терапии у пациентов-долгожителей (Патент ТЛ1289 от 15 августа 2022 г., удостоен

золотой медали Международного форума “Korea International Women’s Invention Exposition 2023” (21-22 июля 2023 г., Сеул, Корея). Задачей, на решение которой направлено изобретение, является достижение высокой эффективности лучевой терапии путем применения нового способа лечения рака кожи у больных-долгожителей с улучшением качества их жизни. В доступной нам литературе данных, посвященных этой проблеме, недостаточно.

Предлагается новый способ применения лучевой терапии рака кожи у больных-долгожителей (старше 90 лет). Сущность изобретения состоит в применении лучевой терапии в различных вариантах путём разделения схемы на два курса и проведении профилактической терапии возможных осложнений в период перерывов. Способ осуществляется следующим образом: Изначально больным долгожителям устанавливается диагноз «Рак кожи» на основании клинико-морфологических исследований. Целенаправленно и чётко определяется стадийность по международной классификации TNM.

Максимальный эффект лучевой терапии достигается тем, что режим лечения разделяется на 3 фазы:

I. Предлучевая подготовка. Пациентам долгожителям проводится планирование терапии - маркировка полей облучения, используя специальные чернила.

II. Проводится лучевое лечение рака кожи в течение 10 дней. Разовая очаговая доза (РОД) - 3 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 30 Гр, на аппарате «ТЕРАГАМ» (Чехия).

Затем пациенты долгожители получают перерыв на 12-18 дней для подготовки к следующему этапу лучевой терапии.

Подготовка включает: осмотр специалистов с целью оценки общего состояния пациентов; назначение общеукрепляющей терапии в зависимости от установленных побочных действий терапии; после лабораторных исследований, пациентам назначается иммунотерапия с применением

отечественного препарата-иммуностимулятора Тимоцин, внутримышечно один раз в сутки в дозе – 1,0 мл (157 мкг) в течение 10 дней в зависимости от степени иммунодефицита; одновременно пациентам долгожителям назначаются мазевые аппликации на поля облучения (метилурацил-5%, облепиховое масло).

III. Далее проводится следующая фаза лучевой терапии в режиме: РОД-3 Гр- ежедневно в течение 10 дней; СОД – 30 Гр. Таким образом, в совокупности пациенты получают лучевую терапию СОД - 60 Гр.

Наступает период реабилитации, когда больные должны соблюдать общие правила профилактики постлучевых осложнений.

Предложенный способ лучевой терапии нами применялся у пациентов-долгожителей в самых различных вариантах: монотерапии при ранних стадиях болезни; в комбинированном и комплексном лечении. При этом, лучевая терапия оставалась одним из основных компонентов как в неoadьювантном, так и в адьювантном вариантах (таблица 5.3).

Таблица 5.3 - Методы лечения рака кожи, применяемые у больных старше 90 лет, в зависимости от стадии заболевания (n = 32), абс. (%)

Метод лечения	T ₁ N ₀ M ₀	T ₂ N ₀ M ₀	T ₃ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁	T ₄ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁	Итого
Операция	2 (6,25)	1 (3,13)	2 (6,25)	-	5 (15,62)
ТГТ	2 (6,25)	3 (9,37)	3 (9,37)	2 (6,25)	10 (31,25)
ПХТ	-	-	1 (3,13)	-	1 (3,12)
ТГТ + операция	1 (3,13)	2 (6,25)	4 (12,5)	2 (6,25)	9 (28,13)
ТГТ + ПХТ	-	-	1 (3,13)	2 (6,25)	3 (9,38)
ТГТ + операция + ПХТ	1 (3,13)	-	2 (6,25)	-	3 (9,38)
Отказ от лечения	-	-	1 (3,13)	-	1 (3,13)
Всего	6(18,75)	6 (18,75)	14 (43,75)	6 (18,75)	32 (100)

*Примечание. ТГТ – телегамматерапия, ПХТ – полихимиотерапия

Данные, представленные в таблице 5.3 свидетельствуют о том, что исключительно хирургическое вмешательство было проведено только 5

(15,62%) из 32 пациентов, телегамматерапия как самостоятельный вид лечения – 5 пациентам с заболеванием в стадии $T_{1-2}N_0M_0$ стадией. 5 (15,62%) больных с заболеванием в стадии $T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ получали ТГТ в монорежиме, вероятно, в связи с наличием противопоказаний или невозможностью использования других методов лечения. Полихимиотерапия в самостоятельном варианте проведена 1 пациенту; комбинированная терапия (ТГТ + операция) – 9 (28,12%); химиолучевое лечение – 3 (9,37%); комплексная терапия (ТГТ + операция + полихимиотерапия) – 3 (9,37%).

5.3 Результаты собственных исследований

Пациенты-долгожители были тщательно обследованы по рекомендации специалистов. Некоторые больные находились под наблюдением и лечились в течение нескольких лет в непрофильных учреждениях, им проводили различную терапию по поводу продолженного роста опухоли, рецидивов и метастазов. Рак кожи у пациентов-долгожителей локализовался в разных анатомических областях (см. таблицу 5.1). У 13 (40,63%) из 32 пациентов опухоль локализовалась в области головы и шеи: неороговевающий плоскоклеточный рак был диагностирован у 2 (6,25%) больных, плоскоклеточный ороговевающий рак – у 3 (9,37%). Базальноклеточный рак в области головы и шеи выявлен у 8 (25,0%) пациентов. Установлено, что часто опухоли локализовались на коже волосистой части головы (у 4 больных), век (у 4 больных), ушной раковины (у 2 больных), носа (у 1 больного) и лба (у 1 больного). В 9 (28,12%) случаях опухоли располагались в области нижних конечностей: в 3 из них обнаружен плоскоклеточный неороговевающий рак, в 6 (18,75%) – базальноклеточный рак кожи. Верхние конечности поражались реже – в 5 (15,63%) случаях (у 3 больных – базальноклеточный, у 2 – плоскоклеточный рак). На туловище рак кожи встречался в 5 случаях: у 2 больных плоскоклеточный неороговевающий рак кожи, у 3 – базальноклеточный. Ниже приводим клинический пример успешного лечения рака кожи с применением предложенного нами способа

Клиническое наблюдение

Больной С. (история болезни № 1163), 1918 г.р. (98 лет) обратился в ГУ РОНЦ МЗСЗН РТв 2016 г. с жалобами на наличие язвы в области мочки левой ушной раковины (Рис. 5.3), сухость во рту, общую слабость.



Рисунок 5.3 - Пациент С., 98 лет, общий вид новообразования в области мочки левой ушной раковины

Пациент обследован в условиях стационара. Имеющиеся изменения со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой, мочеполовой и других систем соответствовали возрасту пациента.

Status localis: кожная поверхность имеет множество пигментных образований, которые появились с возрастом и не беспокоили пациента. Тургор кожи снижен. На мочке левой ушной раковины в области межкозелковой вырезки определяется образование с язвенной поверхностью до 2 см в диаметре (в наибольшем измерении). Образование имеет

экзофитный характер и локализовано только на передней поверхности мочки левой ушной раковины, не поражает другие анатомические структуры. Границы опухоли нечеткие, кожа вокруг гиперемирована. При дотрагивании образование кровоточит (Рисунок 5.3). Пальпаторно периферические лимфатические узлы области головы и шеи не увеличены.



Рисунок 5.4 - Пациент С., 98 лет, экзофитное кровоточащее новообразование в области мочки левой ушной раковины

Проведены УЗИ области головы и шеи, органов грудной клетки, выполнены общеклинические исследования, биопсия. Морфологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак кожи, G₂ (Рисунок 5.4).

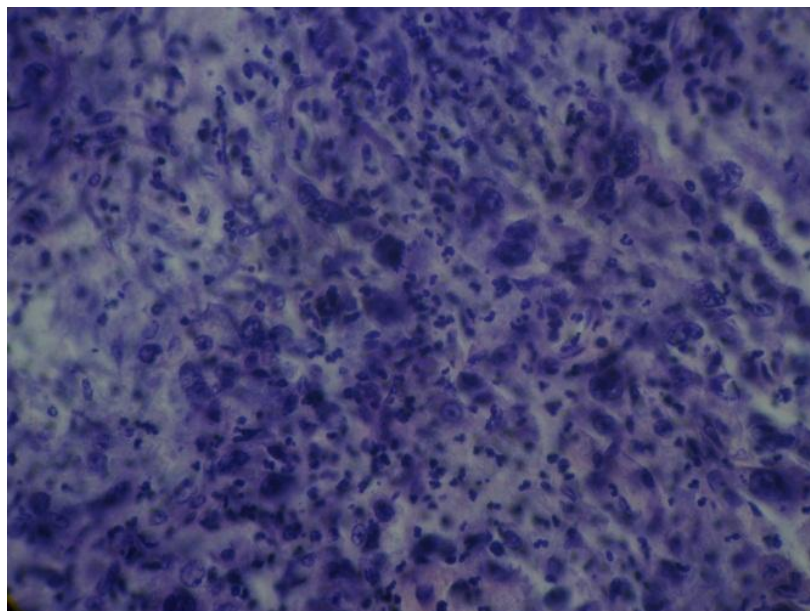


Рисунок 5.5 - Пациент С., 98 лет, морфологическое исследование плоскоклеточного неороговевающего рака кожи. Опухолевые клетки содержат ядра различной величины и окраски, в которых обнаруживается 1-2 ядрышка. Окраска гематоксилин эозином, ×60

Диагноз: Плоскоклеточный рак кожи мочки левой ушной раковины, T2N0M0. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь II стадии, варикозная болезнь нижних конечностей.

Решением консилиума рекомендована лучевая терапия. После предлучевой подготовки начат курс дистанционной телегамматерапии на аппарате ТЕРАГАМ по схеме: РОД - 3 Гр, СОД - 40 Гр. Лучевую терапию больной перенес удовлетворительно. Отмечены незначительное покраснение кожи и отек ушной раковины.

Во время перерыва (18 дней) по рекомендации специалистов, пациент получал симптоматическую терапию, включая иммуностимулятор тимоцин. Поля облучения обрабатывали 5% метилурацилом и облепиховым маслом. Затем пациент продолжил курс телегамматерапии в режиме: РОД - 3 Гр ежедневно в течение 10 дней до СОД - 30 Гр. В ходе лечения были достигнуты хорошие результаты, и больной выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Контрольный осмотр проведен через 1 мес. после выписки: Отмечается незначительный отек кожи ушной раковины, рубцевание язвенной поверхности; опухоль значительно уменьшилась в размерах.

Повторно пациент обратился в Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан в 2019 г. с жалобами на наличие «язвы» на месте той же опухоли левой ушной раковины (Рисунок 5.6). Больному был 101лет.

На основании результатов клинико-морфологического обследования больного диагностирован рецидив рака кожи левой ушной раковины. Распространения опухоли не установлено. После всесторонней оценки общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний ему проведен повторный курс лучевой терапии на аппарате ТЕРАГАМ по схеме: РОД-2 Гр, СОД-30 Гр.



Рисунок 5.6 - Больной С., 101 лет. Общий вид «язвы» на месте предыдущей опухоли левой ушной раковины

Терапия была эффективной: рецидивное экзофитное образование размером 0,5x0,5 см излечено полностью (Рисунок 5.7). Пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии.

На контрольный осмотр больной явился в 2022 г. в возрасте 104 лет. Со слов онколога по месту жительства, рецидива и метастазов рака кожи не обнаружено. Пациент находится под диспансерным наблюдением



Рисунок 5.7 - Больной С., 101 лет. Состояние после лучевой терапии: экзофитное образование размером 0,5x0,5 см (рецидив) излечено полностью

Резюме

Несмотря на преклонный возраст, наличие сопутствующих заболеваний, ограниченные физические возможности, пациенты-долгожители нуждаются в проведении адекватных методов специализированного лечения. Возраст старше 90 лет не является абсолютным противопоказанием для

противоопухолевой терапии, наоборот, ее адекватный выбор значительно улучшает качество жизни больных. При появлении рецидивов и метастазов рака кожи у пациентов-долгожителей можно проводить комбинированную и комплексную противоопухолевую терапию после тщательной оценки их состояния.

ГЛАВА 6

ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Пандемия вносит свои коррективы в работу лечебных учреждений всей страны...Мы понимаем, что рак не уходит на карантин. К сожалению, люди страдают не только коронавирусной инфекцией. Не уходят другие болезни. Онкологические в том числе.

Каприн А.Д.

6.1 Введение

Как известно, в г. Ухань провинции Хубэй в Китае 31 декабря 2019 года было выявлено 27 случаев пневмонии неизвестной этиологии. Далее она была названа «Острым респираторным синдромом коронавирус – 2» (SARS-CoV-2). Болезнь названа COVID-19 Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Дальнейшее наблюдение клиницистов-онкологов показало, что больные, страдающие злокачественными новообразованиями, подвергались более высокому риску заражения COVID-19. Установлено, что онкологические больные тяжело переносили COVID-19 и имели высокие показатели смертности. Так, Yu J., Ouyang с соавт. показали, что в общей сложности у 1524 пациентов с онкологическими заболеваниями риск развития COVID-19 был выше в два раза по сравнению исследуемыми из общей популяции.

Перед онкологическими клиниками возникли сложные проблемы: как минимизировать инфицирование больных со злокачественными новообразованиями, сохранив деятельность онкологических учреждений, продолжать оказание специализированной помощи хотя бы группе больных, имеющих большой риск прогрессирования опухолевого процесса. Специалисты исходили из того, что диагностика и своевременное специальное лечение онкологических пациентов должны быть осуществлены во время пандемии инфекционной патологии.

При этом сократились амбулаторные визиты до минимума. Плановые исследования и госпитализация пациентов были перенесены на поздние сроки, если опухолевый процесс не угрожал жизни пациентов. Госпитализация осуществлялась в случае, если появлялась необходимость оказания экстренной помощи тяжелым больным с осложнениями болезни.

Мало того, установлен высокий риск инфицирования пациентов, получавших химиотерапию или лучевое лечение. Они переносили COVID-19 с грозными осложнениями болезни с летальными исходами. Никто не мог ответить на вопрос, должны ли прекратить посещение клиник лица, проходящие специальное лечение или нет? Подход к этой проблеме был двояким. Пациенты со злокачественными новообразованиями легких, с опухолями системы кроветворения должны избегать летальных осложнений. Больные же с наружными локализациями опухолей могут подвергаться щадящим методам лечения одновременно с проведением противоковидной терапии. С учетом этих важнейших проблем и в результате проведенных экстренных клинических исследований Национальная служба здравоохранения Великобритании определила приоритетные группы онкологических пациентов для проведения хирургического, системного, противоопухолевого и лучевого лечения. Для лучевой терапии выделили 5 уровней приоритета, при этом, пациенты с быстро пролиферирующими опухолями находятся в группе самого высокого риска.

В рекомендациях академика А.Д. Каприна с соавт. (2020) по применению лучевой терапии в условиях пандемии COVID-19 указано, что радиотерапевту во время пандемии крайне необходимо минимизировать риск передачи COVID-19 в процессе лучевой терапии. Одновременно необходимо ограничить число лиц, сопровождающих пациента, чаще консультировать больных в онлайн-режиме.

Было предложено проводить лучевую терапию первоочередно пациентам, страдающим биологически агрессивными формами

злокачественных новообразований, при этом использовать режим гипофракционирования дозы.

Больные, подлежащие лучевому лечению, были разделены на две группы:

1 группа – больные, которым во время пандемии можно не проводить лучевую терапию:

– больным РМЖ после органосохраняющих операций с протоковой карциномой *in situ* (неулучшает общую выживаемость, незначительно улучшает локорегионарный контроль);

– больным РМЖ после органосохраняющих операций с инвазивной опухолью старше 70 лет, с низким риском локального рецидива (гормонотерапия);

– при РМЖ после органосохраняющих операций с инвазивной опухолью у больных старше 50 лет, РЭ+, Her2+ без других признаков риска рецидива (можно не подводить «буст» на ложеопухоли);

– пациентам с глиомами низкой степени злокачественности, с асимптоматическими менингиомами G₁₋₂;

– больным с неоперабельным раком поджелудочной железы – рассмотреть возможность лекарственного лечения;

– больным раком предстательной железы низкого или промежуточного риска – рассмотреть тактику наблюдения;

– при олигометастатическом процессе – рассмотреть возможность системного лечения (таргетное, гормональное);

– больным с патологическими переломами костей после операции на зону метастаза;

– при краниальных метастазах немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) – рассмотреть терапию стероидами;

– при раке легких можно не проводить профилактическое облучение головного мозга.

2 группа, больные, которым во время пандемии COVID-19 лучевую терапию можно отложить:

- больным РМЖ T₁₋₂N₀, люминальный. А + В под типы после органосохраняющих операций (гормональная терапия) – ЛТ может быть отложена до 20 нед;

- при раке предстательной железы неблагоприятного, промежуточного прогноза высокого или очень высокого риска – рассмотреть проведение длительной (до 6–7 мес.) антиандрогенной терапии;

- больным базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи;

- пациентам с костными метастазами без угрозы патологического перелома или развития неврологической катастрофы.

Таким образом, онкологические больные оказались в сложной ситуации и практически лишены специализированной комплексной и комбинированной терапии.

Множество разрозненных рекомендаций, разработанных китайскими, российскими, французскими, итальянскими учеными, диктовали сугубо индивидуальный подход в каждом конкретном случае болезни.

Среди них заслуживало внимания предложение о необходимости проведения неoadъювантной и адъювантной химиолучевой терапии пациентам, у которых нет подозрения на инфекцию COVID-19. В таких условиях мы продолжали лечить больных раком кожи с соблюдением строжайших рекомендаций коллег.

6.2 Лучевое лечение больных раком кожи, инфицированных COVID-19

В условиях пандемии COVID-19 в 2019-2020 гг. ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН РТ продолжал функционировать в пределах директивных указаний и законов Республики Таджикистан, с учётом опыта лечения онкологических больных зарубежными коллегами и региональных особенностей.

Мы имеем опыт лечения 32 больных раком кожи, которые получили лучевую терапию в период пандемии COVID-19. В связи с тем, что 8 из 32 больных не смогли завершить терапию по причинам тяжелого течения COVID-19, мы проанализировали данные только 24 пациентов.

Следует отметить, что все сотрудники научного центра были вакцинированы по рекомендации МЗСЗН РТ. Врачи отделения лучевой терапии ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ (5 человек) перенесли COVID-19 без осложнений. Пациенты при первичном обращении в поликлинику центра также получали вакцину по схеме, организованно. Кроме этого, каждый пациент должен был пройти тест на инфицированность COVID-19. При необходимости, больного мог сопровождать только один человек, не более, который также предъявлял результаты теста на инфицированность COVID-19.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 6.1.

Таблица 6.1 - Распределение больных раком кожи по полу и возрасту (n=24)

Возраст больных, лет	Мужчины		Женщины		Всего больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
40-50	4	29,16	3	12,5	7	29,16
51-60	3	12,5	9	37,52	12	50,0
61-70	2	8,33	3	12,5	5	20,84
ИТОГО	9	37,52	15	62,5	24	100,00

Пациенты в возрасте до 40 лет и старше 70 в группе исследования отсутствовали. В возрасте 40-50 лет наблюдались 7 (29,16%) больных; 12 (50,0%) пациентов было в возрасте 51-60 лет; 5 (20,84%) больных составили возрастную группу 61-70 лет. Мужчин было 9 (37,52%), женщин – 15 (62,5%).

Пациенты, инфицированные COVID-19 имели различные локализации злокачественных новообразований кожи (таблица 6.2.). Так же, как и в общей массе исследованных больных, у пациентов, инфицированных COVID-19,

прослеживается наиболее частое поражение раком кожи области головы и шеи – 54,16% случаев, намного реже поражалась область верхних конечностей – 25,0%, туловища – 12,5%, нижних конечностей – 8,33% случаев.

Таблица 6.2 - Распределение больных раком кожи по морфологической структуре и локализации опухолей (n=24)

Локализация опухолей	Гистологическая структура						Всего больных	
	Плоскоклеточный рак				Базальноклеточный рак			
	неороговевающий		ороговевающий					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Голова и шея	8	33,33	0	0	5	20,84	13	54,16
Туловище	0	0	1	4,17	2	8,33	3	12,5
Верхние конечности	4	16,7	2	8,33	0	0	6	25,0
Нижние конечности	2	8,33	0	0	0	0	2	8,33
ИТОГО	14	58,33	3	12,5	7	29,17	24	100,0

При анализе морфологической принадлежности рака кожи установлено, что более половины больных имели плоскоклеточную неороговевающую форму рака кожи (58,3% случаев), редко диагностировались базальноклеточный (29,17%) и плоскоклеточный ороговевающий (12,5%) рак кожи. Таким образом, диагноз «Плоскоклеточный рак кожи» был выставлен в общей сложности у 70,83% пациентов, инфицированных COVID-19.

С целью определения критериев классификации злокачественных опухолей по TNM мы определили размеры опухолей в наибольшем измерении. Выяснили, что у 15 (62,5%) пациентов размеры опухоли не превышали 2 см, у 8 (33,33%) – от 2 до 5 см, у одного пациента размеры опухоли достигали 10 см.

Учитывая сложную эпидемиологическую обстановку, и по причине ограничения на оказание многих видов специализированной онкологической помощи, нам не удавалось предоставлять комбинированную и комплексную терапию больным в полном протокольном объеме. В таблице 6.3. нами приведены методы лечения, которые удалось провести в полном объеме исследуемым больным раком кожи, инфицированным COVID-19.

Согласно рекомендациям ведущих онкологических учреждений СНГ и дальнего зарубежья, мы выбрали более щадящую методологию проведения лучевой терапии больным раком кожи путем гипофракционирования доз по протоколам. Больным, инфицированным COVID-19, лучевое лечение проводилось с усиленной сопроводительной терапией, направленной на профилактику осложнений, имеющих у пациентов: сердечно-сосудистой, легочной и других патологий (Рисунок 6.1). Важным компонентом лечения была иммуностимулирующая терапия препаратом Тимоцин отечественного производства.

Таблица 6.3 - Методы лечения больных раком кожи, инфицированных COVID-19 в процессе проведения сеансов лучевой терапии (n=24)

Методы лечения	Стадия заболевания по TNM								Всего больных	
	T ₁ N ₀ M ₀		T ₂ N ₀ M ₀		T ₃ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁		T ₄ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТГТ	7	29,17	4	16,67	3	12,5	0	0	14	58,33
ТГТ+ПХТ	0	0	0	0	0	0	1	4,17	1	4,17
ТГТ+опер.	1	4,17	7	29,17	1	4,17	0	0	9	37,5
ТГТ+опер.+ ПХТ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ВСЕГО	8	33,33	11	45,83	4	16,67	1	4,17	24	100,0

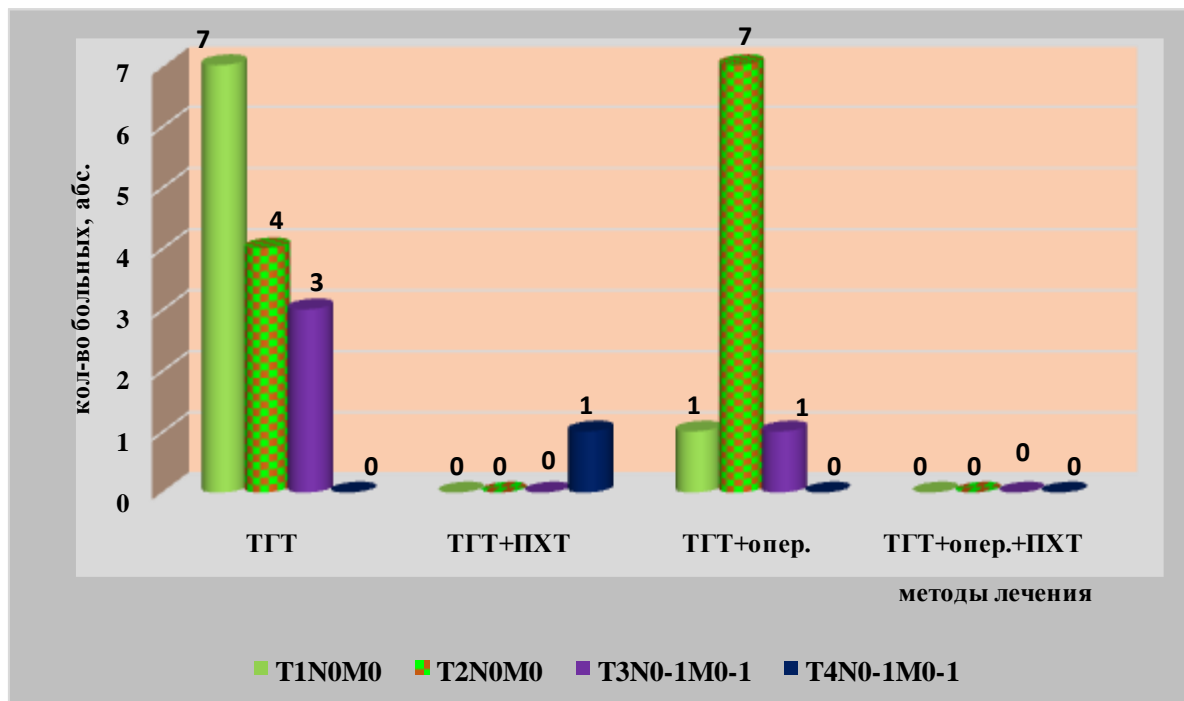


Рисунок 6.1- Методы лечения больных раком кожи, инфицированных COVID-19 в процессе проведения сеансов лучевой терапии, абс. (n=24)

С учетом особенностей клинического течения рака кожи различных локализаций и физических свойств радиотерапии мы разделили больных на 2 группы:

1. больные с локализацией рака кожи в области головы и шеи (n=13);
2. больные с локализацией рака кожи в области туловища и конечностей (n=11).

В таблице 6.4. приведена методология лучевой терапии рака кожи при локализации опухоли в области головы и шеи.

Таблица 6.4 - Методология лучевой терапии рака кожи при локализации опухоли в области головы и шеи (n=13)

ЛТ на аппарате ТЕРАГАМ, Чехия	Дни проведения курса лучевой терапии										СОД
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
РОД на очаг пораженной кожи, Гр	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	30
СОД на очаг пораженной кожи, Гр	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	30

При назначении подобных сеансов лучевой терапии больным мы исходили из анатомических и физиологических особенностей кожи области головы и шеи. Кожа губ, век, носа имеют особую чувствительность к радиотерапии. Мы сократили посещение клиники пациентами на 50%, а суммарную очаговую дозу терапии на 10-20 Гр, сохранив при этом эффективность лечения.

Нами разработана другая методология проведения лучевой терапии у больных с локализацией рака кожи в области туловища и нижних конечностей (таблица 6.5).

Таблица 6.5 - Методология проведения лучевой терапии больным раком кожи в области туловища и конечностей в условиях пандемии COVID-19 (n=11)

ЛТ на аппарате ТЕРАГАМ, Чехия	Дни проведения курса лучевой терапии										СОД
	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	
РОД на очаг пораженной кожи, Гр	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	50
СОД на очаг пораженной кожи, Гр	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	30

Таким образом, лучевое лечение рака кожи у больных этой группы проводилось не ежедневно, а через день, сократив посещение пациентами клиники на 50%. Кроме этого, сокращение суммарной очаговой дозы облучения на опухоли кожи не приводило к иммунодепрессии организма больных, что крайне важно в условиях пандемии COVID-19.

Далее нас интересовал вопрос о сроках появления COVID-19 в процессе лучевой терапии. Общеизвестно, что в процессе специальной терапии онкологических заболеваний у больных проявляется иммунодепрессия, показатели Т- и В-клеточного иммунитета временно снижаются. Вероятно, в процессе лучевой терапии у пациентов также появляется основа для развития инфекционных заболеваний, в частности,

COVID-19. Сроки появления симптомов COVID-19 у наших пациентов приведены в таблице 6.6.

Таблица 6.6 - Сроки появления инфицированности COVID-19 больных раком кожи в период проведения лучевой терапии, абс. %(n=24)

Сроки подтверждения COVID-19, дни от начала лучевой терапии:	ПЦР		Клиническое течение			Терапия COVID-19
	Кол-во б-х	ПЦР	легкое	ср. тяжести	тяжелое	
После 3 сеанса, 7-8 сут.	3/12,5	++	+/3	-	-	+
После 5 сеанса, 10-12 сут.	8/33,3	++	+/8	-	-	+
После 7 сеанса, 15-16 сут.	9/37,5	++	+/7	+/2	-	+
К концу лечения ,20-25 сут.	4/16,6	++	+/2	+/1	+/1	+

Как видно, инфицирование у 3 больных обнаружено в результате ПЦР-диагностики после 3 сеансов лучевой терапии, на 7-8 сутки от ее начала; у 8 (33,3%) больных после 5 сеанса, у 9 (37,5%) – после 7 сеанса, у 4 (16,6%) ко времени завершения курса лучевого лечения.

Следует особо подчеркнуть, что одновременно после консультации с врачами ответственных клиник по контролю за COVID-19 мы начинали борьбу против инфекции.

Лекарственная терапия COVID-19 в период лучевого лечения не отличалась от традиционной и включала:

- борьбу против тромбоза и его осложнений – Эниксим-2000 – 0,2 мл подкожно ежедневно № 5-6;
- противовирусную терапию – Триазеверин, 500,0 по 1 таб. х 3 р/сутки №10;
- антибактериальную терапию-Азитромицин, 500 мг в сутки, в таблетках № 7;
- Ибуклин – 400,0 в порошках, ежедневно;
- Париет 10 мг, по 1 таб. х 3 р/день;
- Флорак – по 1 капс. в день, № 10;

- АСС Лонг – 600 ежедневный прием, № 7-10;
- Vit. С – 500 по 1 таб. № 10 (таблица 6.7).

Таблица 6.7 - Терапия, проводимая больным раком кожи, получающим лучевую терапию, инфицированным COVID-19

Лекарственные препараты	Дни лечения COVID-19											- Реабилитация, консультация специалистов, повторная ПЦР	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Эниксим 2000 – 0,2 шприц п/к	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-		
Азитромицин, таб., 500 мг в сутки	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-		
Триазеверин 500, по 1 таб. х 3 р/день	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-		
Ибуклин 400,0 порошок	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-		
Парият 10 мг, по 1 таб. х 2 р/день	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-		
Флорак по 1 капс./день	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-		
АСС-600	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-		
Vit. С – 500 по 1 таб. х 2 р/день	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-		

Реабилитацию назначали консилиумом смежных специалистов по телефону, использовали возможности телемедицины.

Ниже приводим клинический пример успешного лечения рака кожи T₃N₀M₀ стадии. Лучевая терапия больному проводилась на фоне заболевания COVID-19. Позитивные данные ПЦР получены после 4 сеанса лучевой терапии. Состояние больного позволяло продолжить лечение, одновременно назначив терапию против COVID-19.

Клинический пример: Больной М.А., 74 лет

Диагноз: «Плоскоклеточный ороговевающий рак крыла носа справа T₃N₀M₀G₂.» (Рисунки 6.2 - 6.4).



Рисунок 6.2- Больной М.А., 74 лет. Состояние до начала лучевой терапии. Опухоль 5 см в наибольшем измерении. Экзофитный рост



Рисунок 6.3 - Больной М.А., 74 лет. Состояние в процессе лучевой терапии. Получил СОД – 40 Гр. Опухоль уменьшилась на 60%. Эпителизация



Рисунок 6.4 - Больной М.А., 74 лет. Контроль через 8 месяцев. Рубец после лучевой терапии до 1,5 см не беспокоит больного. Жалоб нет. Данные за распространение опухоли отсутствуют

Резюме

В доступной литературе имеются разрозненные и крайне противоречивые данные относительно проведения специальной терапии онкологическим больным во время пандемии COVID-19. Существующие предложения исследователей исходят в основном из региональных особенностей с учётом условий пандемии в каждом конкретном случае. Общеизвестно, что критерии определения показаний и противопоказаний к хирургическому, лекарственному и лучевому лечению злокачественных новообразований не разработаны до конца и их внедрение в широкую онкологическую практику представляется возможным. Эту работу можно решить путём объединения большого клинического материала крупных

центров с учётом локализации и клинических особенностей опухолевой патологии.

Наш опыт лучевого лечения больных раком кожи в условиях пандемии COVID-19 является поисковым исследованием. Из 32 больных раком кожи у 24 были продолжены сеансы лучевой терапии, несмотря на положительные тесты ПЦР. Надо отметить, что лечение пациенты переносили в легкой или средней тяжести болезни без традиционных осложнений. Этому способствовала проводимая противовирусная терапия, рекомендуемая нашими специалистами.

Кроме того, лучевая терапия проводилась в щадящих режимах – гипофракционированных дозах. Опыт лечения убедительно доказывает необходимость персонализированного подхода к терапии с учетом анатомо-физиологических особенностей кожного покрова.

Предложенная методика лучевой терапии больных раком кожи, локализованным в области головы и шеи, в условиях пандемии COVID-19 с назначением разовой очаговой дозы 3 Гр ежедневно до суммарной очаговой дозы 30 Гр сокращает частоту посещения пациентами клиники на 30%, методика лечения рака кожи с локализацией в области туловища и конечностей (РОД – 5 Гр через день, СОД – 50 Гр) – на 50%.

При этом получены обнадеживающие результаты, через год все исследованные пациенты были живы. Остается уверенность в том, что в случае возникновения подобных ситуаций можно применять предложенные нами методологические подходы к лучевой терапии рака кожи.

ГЛАВА 7

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ (ПОБОЧНЫЕ) ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА КОЖИ

*Дела с земли я до небес вершил,
Все трудности на свете разрешил.
Лукавства, козней все узлы открыл,
Но смерти узел не распотрошил.
Абуали ибни Сино*

7.1. Характер побочных эффектов и осложнений лучевой терапии рака кожи

Проведение противоопухолевой терапии сопряжено у определенного контингента пациентов с появлением нежелательных реакций или осложнений. Они могут проявляться, как во время специализированного лечения, так и после его завершения. Развитие осложнений при проведении лучевой терапии обусловлено наличием в зоне облучения жизненно важных органов и тканей, обладающих ограниченной толерантностью.

Лучевое лечение рака кожи является одним из основополагающих методов, как в режиме монотерапии в ранних стадиях опухолей, так и в плане комбинированной и комплексной терапии в поздних распространенных стадиях злокачественных новообразований.

Следует отметить, что высокая эффективность поражения опухолевой ткани сочетается с допустимой частотой лучевых реакций нормальной ткани.

Все побочные действия лучевой терапии в клинической практике классифицируются как ранние и поздние. Ранние побочные явления возникают в процессе терапии рака кожи и в течение 3 месяцев после ее завершения. Они сопровождаются малым количеством слабовыраженных лучевых реакций по сравнению с облучением злокачественных опухолей других локализаций. Все последствия лучевой терапии, проявляющиеся спустя 3 месяца после завершения лечения, относятся к категории поздних

осложнений и требуют пристального внимания клиницистов. Пациенты с осложнениями лучевой терапии должны находиться под пристальным наблюдением специалистов, им назначают лечение, направленное на устранение этих последствий. Таким образом, для обеспечения лучшей переносимости лечения насущным является подбор адекватных режимов и схем специализированных лечебных мероприятий, а также индивидуальный подход к каждому конкретному больному с учетом всех его анатомических и физиологических параметров. При проведении лучевого лечения также важно обеспечить защиту кожи от лишнего радиационного воздействия, а также уход за кожей в зоне облучения. Из 1049 исследованных нами больных раком кожи у 496 (47,28%) пациентов имели место: ранние побочные эффекты – у 317 (63,91%) и у 179 (36,09%) – осложнения, которые нуждались в применении медикаментозного лечения.

Нами проведено проспективное и ретроспективное исследование больных раком кожи (n=496), получивших телегамматерапию в различных вариантах в условиях ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН РТ. Диагноз: «Рак кожи» верифицирован у всех пациентов морфологическим исследованием биоптатов и послеоперационного материала. Выбор режимов проведения телегамматерапии осуществлялся с учетом возраста, морфологического строения и локализации опухоли, самое главное, стадии распространенности опухолевого процесса по TNM классификации. После проведенной терапии рака кожи под наблюдением находились все больные с ранними (n=317) и поздними побочными эффектами (n=179). При динамическом наблюдении были установлены осложнения лучевой терапии у больных раком кожи различных стадий (табл. 7.1.26).

Наиболее часто среди ранних побочных эффектов лучевой терапии наблюдались: покраснение кожи - у 213 (67,19%) больных из 317 исследуемых в этой группе, шелушение кожи – у 176 (55,52%), зуд кожи – у

169 (53,31%) и болезненность – у 128 (40,38%) больных. Ранние осложнения носили транзиторный характер и не нуждались в медикаментозной терапии.

Среди поздних побочных эффектов, развившихся в разные сроки спустя три месяца после завершения лечения, наиболее часто встречался некроз небольших участков на леченой области кожи – у 78 (43,57%) при динамическом наблюдении больных, стойкая гиперпигментация имела место у 75 (41,9%), фиброз подкожной клетчатки – у 69 (38,55%) больных.

Таблица 7.1 - Ранние и поздние побочные эффекты, и осложнения лучевой терапии рака кожи (n=496)

Характер осложнений	Количество больных	
	абс.	%
Ранние побочные эффекты (n=317)		
Покраснение кожи	213	67,19
Шелушение кожи	176	55,52
Мокнувшие эрозии	34	10,73
Сухость	84	26,5
Зуд	169	53,31
Болезненность	128	40,38
Поздние побочные эффекты и осложнения (n=179)		
Гипопигментация	39	21,79
Гиперпигментация	75	41,9
Телеангиоэктазия (атрофия)	13	7,26
Необратимое облысение	18	10,05
Фиброз подкожной клетчатки	69	38,55
Некроз	78	43,57

При динамическом наблюдении за лечеными больными раком кожи были отмечены лучевые повреждения в виде фиброза участков леченой кожи в 236 (47,58%) случаях, лучевые язвы возникли у 123 (24,8%) пациентов, поздние лучевые дерматиты беспокоили 84 (16,93%), индуративный отек отметили 56 (11,29%) больных и у 56 (11,29%) пациентов развились серозиты.

Опыт применения лучевой терапии показывает, что нежелательные эффекты и осложнения во многом зависят от локализации опухолей кожи. Рак кожи с локализацией в анатомической близости к таким органам, как орбита, слизистая полости рта, органы слуха, требует тщательного расчета доз, определения зон облучения и применения защитных процедур в процессе лечения. В таблице 7.2. приведен совокупный характер осложнений, которые возникали у пациентов при использовании лучевой терапии.

Таблица 7.2 - Характер побочных эффектов и осложнений при лучевой терапии рака кожи (n=496)

Характер побочных эффектов и осложнений	Количество больных	
	абс.	%
Покраснение	297	59,88
Раздражение	236	47,58
Пигментация	114	22,98
Покраснение и раздражение слизистой оболочки полости рта	127	25,6
Сухость во рту	83	16,73
Затруднение глотания	71	14,31
Изменение вкусовых ощущений	59	11,89
Тошнота	111	22,38
Временное облысение, алопеция	97	19,56
Боль	128	25,81
Лейкопения	175	35,28
Стягивание кожи зоны облучения	59	11,89
Атрофический гипертрофический дерматит	84	16,93
Трудности при жевании и глотании во время приема пищи	43	8,67
Воспаление конъюнктивы глаз	23	4,64
Светобоязнь	29	5,85
Слезотечение	37	7,46
Гиперемия века	19	3,83
Частичный птоз век	24	4,83
Сухость глаза	45	9,07
Боль в области глаза	40	8,06

Диапазон характера нежелательных эффектов и осложнений довольно велик. Они, в зависимости от соматического состояния пациентов, а также количества сеансов облучения, могут возникнуть в процессе и после лучевой терапии.

Данные таблицы 7.2. свидетельствуют о том, что покраснение (59,88%) и раздражение (47,58%) кожи занимают ведущее место среди постлучевых реакций организма. При терапии рака кожи губ, области носа зачастую возникают покраснение и раздражение слизистой оболочки полости рта, затруднение глотания (14,31%), сухость во рту (16,78%), изменение вкусовых ощущений (11,89%). В начале лучевой терапии более четверти больных предъявляли жалобы на боли в зоне облучения. Часто этот симптом был связан с появлением стягивания кожи в зоне облучения. Алопеция (19,56%) и тошнота (22,38%) имели место у значительного количества больных.

Особого внимания требуют нежелательные эффекты и осложнения со стороны органов зрения. При облучении кожи век 8,06% больных жаловались на возникновение боли в области глаза, у 7,46% пациентов отмечалось слезотечение, светобоязнь – у 5,85% больных и сухость глаза – у 9,07.

В связи с вышеприведённым, перед нами стояла задача свести к минимуму случаи побочных эффектов и осложнений у больных раком кожи в процессе лучевой терапии.

7.2 Лечение и профилактика побочных эффектов и осложнений лучевой терапии рака кожи

Лечение ранних и поздних нежелательных эффектов лучевой терапии рака кожи обычно достигается путем назначения кремов, рыбьего жира, масел. Применение общеукрепляющей терапии, местных и рассасывающих препаратов у пожилых пациентов и долгожителей значительно снижает риск возникновения местных повреждений.

У жителей Средней Азии считалось, что кожа имеет некоторые особенности, которые, на наш взгляд должны учитываться при проведении лучевой терапии. Прежде всего, жаркий субтропический климат вызывает сухость кожных покровов с шелушением участков кожи. Повышенная инсоляция и воздействие инфракрасных лучей, изначально, до начала лучевой терапии, является риском развития ранних и поздних побочных эффектов, которые в последующем могут привести к тяжелым осложнениям.

В связи с этим, на основании нашего опыта лечения большого количества пациентов, практической онкологии предложен способ лечения и профилактики ранних и поздних побочных эффектов, и осложнений лучевого лечения.

7.2.1 Способ лечения постлучевых осложнений рака кожи (Патент на изобретение ТЖ 1287 от 15 августа 2022)

«Способ лечения постлучевых осложнений рака кожи» (Патент на изобретение ТЖ 1287 от 15 августа 2022 г., удостоен серебряной медали международного форума "Korea International Women's Invention Exposition, KIWIЕ 2023», Сеул, Корея, 20-23 июля 2023 г.).

Ведущими центрами онкологии и радиологии предлагаются способы, включающие подготовку больного к терапии путём местной обработки кожи в зоне облучения до и после каждого сеанса лучевой терапии, при этом, местную обработку кожи осуществляют нанесением гиалуроната натрия молекулярной массой 30000 Да и вязкостью 20-45 Па с⁻¹ на область опухоли и 1-1,5 см интактных тканей вокруг опухоли, сверху эти участки кожи закрывают салфеткой «Колетекс-СА-Гем» и оставляют на 4-5 часов перед каждым сеансом лучевой терапии. По мере высыхания салфетки ее увлажняют, а после сеанса лучевой терапии накладывают на те же области увлажненную салфетку «Колетекс-ГКд-0,4» на 5-7 часов. После окончания курса лучевой терапии на зону

облучения накладывают ежедневно увлажнённую салфетку «Колетекс-АДЛ» в течение 1-2 недель.

Недостатком этого метода является то, что в процессе использования салфетки из серии «Колетекс» пропитывают физраствором, который высыхает в течение нескольких часов, это отрицательно сказывается на состоянии кожи в зоне облучения. Что же касается Хитинидазола, он оказывает более щадящее действие на поражённую кожу в зоне облучения, поскольку в состав препарата входит масло, которое задерживает влагу на поверхности кожи в течение всего дня.

Мы стремились к устранению указанных недостатков, разработали способ неинвазивного поступления лекарственных веществ в опухоль и окружающие ее интактные ткани, а также, вне зависимости от процессов пищеварения в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает терапевтическую дозу лекарственных средств для профилактики и лечения осложнений лучевой терапии. Предлагаемый способ применения линимента бальзамического Хитинидазол для лечения постлучевых осложнений рака кожи апробирован на 63 больных в возрасте от 55 до 80 лет. У пациентов основной группы (n=63) после проведения лучевой терапии использовали аппликации линимента бальзамического Хитинидазол в течение всего курса лечения, контрольную группу составили 30 больных раком кожи, которые получали лучевое лечение без каких-либо дополнительных мероприятий. Курс лечения в группах составил 10-15 дней. Нашей целью являлось, лечение постлучевых осложнений рака кожи путем использования оригинальной мази, содержащей экидистероиды. Поставленная цель достигалась нанесением на область лучевых изменений линимента или нанесением вышеуказанной мази на участки кожи, подвергающиеся лучевому воздействию с профилактической целью.

Предложенный способ лечения осуществлялся следующим образом: перед каждым сеансом лучевого лечения, после тщательной обработки кожи, еще раз проверяют чистоту кожи в зоне опухоли, проводится лучевая терапия. После лучевого лечения обрабатываются раны, попадающие в зону облучения, наносится мазь Хитинидазол.

Больному назначается повторное применение линимента бальзамического Хитинидазола перед сном. Данный курс назначается с первого дня и до завершения полного курса лечения, а после окончания курса лучевой терапии назначается применение мази дома в течение месяца. Степень выраженности лучевых реакций уменьшается, в частности, гиперемия кожи, её отёк, в случае воздействия препарата с профилактической целью. Хитинидазол обеспечивает очищение язвы от гнойного налета, активную регенерацию и заживление язвенных дефектов кожи. Отмечен удовлетворительный эффект.

В ходе изучения действия Хитинидазола все пациенты обследовались по стандартной схеме, принятой в Республиканском онкологическом научном центре, включающей все клинические методы исследования. На каждого из больных заполняли онкологические карты с приложением, содержащим анамнез (номер истории болезни, паспортные данные, жалобы, анамнез жизни и настоящего заболевания), результаты объективного обследования (общий осмотр), предварительный и окончательный диагноз, дополнительные методы исследования. Общесоматический диагноз ставили соответствующие специалисты на основании анализа жалоб, данных объективного осмотра, клинических и лабораторных методов исследования.

Ниже приводим клинические примеры:

Пример 1. Больной С., в возрасте 71 года, поступил с диагнозом: Рак кожи щеки слева II ст. T₂N₀M₀.

Гистологическое исследование: плоскоклеточный рак.

Локальный статус: опухоль кожи щеки, без глубокой инфильтрации, размером 1,2×0,6×0,8 см.

Опухоль кожи и окружающие интактные ткани на расстоянии 1-1,5 см обрабатывали 3% раствором перекиси водорода. Больной получил 15 сеансов лучевой терапии РОД - 2 Гр до СОД - 30 Гр в режиме облучения 5 раз в неделю, а затем, после 10-дневного перерыва ему провели дополнительно 15 сеансов ЛТ при РОД - 2 Гр до СОД - 30 Гр. Общий объем облучения составил 60 Гр.

После облучения и повторной обработки раны и окружающих её тканей больному наносили Хитинидазол на кожу в зоне облучения.

Больному назначалось повторное применение линимента бальзамического Хитинидазол перед сном. Указанные мероприятия проводились с первого дня и до завершения полного курса лечения. После завершения лучевой терапии больному в течении месяца назначалось применение мази дома. Контроль через 6 и 12 месяцев.

У больного жалоб нет. Постлучевые осложнения отсутствуют. Находится на диспансерном учете у онколога по месту жительства.

Пример 2. Больная М., 56 лет, поступила с диагнозом: Рак кожи кисти правой руки, I кл. ст. T₁N₀M₀.

Гистологическое исследование: плоскоклеточный рак.

Локальный статус: опухоль кожи кисти, без глубокой инфильтрации, размером 1,0×0,3×0,5 см.

Опухоль кожи и окружающие интактные ткани на расстоянии 1-1,5 см обрабатывали 3% раствором перекиси водорода и при РОД - 2 Гр провели 15 сеансов лучевой терапии до СОД - 30 Гр в режиме облучения 5 раз в неделю, а затем при РОД - 2 Гр провели дополнительно 15 сеансов до СОД - 60 Гр.

После облучения и повторной обработки раны и окружающих её тканей наносили Хитинидазол на кожу в зоне облучения.

Больной назначалось повторное применение линимента бальзамического Хитинидазол перед сном. Указанные мероприятия проводились с первого дня и до завершения полного курса лечения. После

окончания курса лучевой терапии больной в течение месяца назначалось применение мази дома.

Таким образом, результаты проведенного исследования доказывают высокую медико-социальную эффективность использования линимента бальзамического Хитинидазол для профилактики и лечения местных лучевых реакций кожи, т.к. при этом наступает более позднее их развитие, достоверно снижается степень их выраженности, сокращается средняя длительность их течения и быстро купируется болевой синдром, что существенно улучшает качество жизни больных.

Способ позволяет без особых сложностей местно, неинвазивно подвести к опухоли кожи и окружающим ее интактным тканям, входящим в поле радиационного облучения, лекарственные вещества, которые купируют начальные проявления лучевых реакций на коже, удлиняют сроки их возникновения и снижают степень их проявления.

Резюмируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что лучевые ранние реакции и поздние постлучевые осложнения телегамматерапии нередки.

7.2.2 Использование салфеток «Колетекс-АДН» для лечения рака кожи и органов полости рта при постлучевых осложнениях (Удостоверение на рацпредложение № 3424/R 416 от 12.06.2021 г.)

Способ применения салфеток для лечения опухолей кожи и слизистых оболочек полости рта нами апробирован на 102 больных в возрасте от 35 до 65 лет и старше (Удостоверение на рацпредложение № 3424/R 416 от 12.06.2021 г. выдано ГОУ Таджикский государственный медицинский университет).

Все пациенты обследовались по стандартной схеме, принятой в ГУ Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН РТ, включающей клинические методы исследования. На каждого из больных заполняли

онкологические карты с приложением, включая паспортные данные, жалобы, № истории болезни, анамнез жизни и настоящего заболевания, результаты объективного обследования (общий осмотр), предварительный и окончательный диагноз, дополнительные методы исследования. Общесоматический диагноз ставили соответствующие специалисты на основании анализа жалоб, данных объективного осмотра, клинических и лабораторных методов исследования.

При проведении лучевой терапии больных разделили на 2 группы: - больные контрольной группы (n=48) получали лучевую терапию по традиционной методике; - у больных основной группы (n=54) после проведения лучевой терапии использовали салфетки «Колетекс-АДН». Курс лечения в обеих группах составлял 15-20 дней.

Для улучшения результатов лечения и профилактики постлучевых осложнений у онкологических больных большое внимание уделяется лечению и устранению местных лучевых реакций и повреждений нормальных тканей.

При пародонтите и пародонтозе, в лечении ран и трофических язв использовали пропитанный гидрогелевым материалом «Колетекс-гель-ДНК» с деринатом и «Колетекс-гель-ДНК-Л» с деринатом и лидокаином, марлевую салфетку помещают на раневую (язвенную) поверхность или на десну.

Использование салфеток «Колетекс-АДН» во время лучевого лечения, в перерывах между курсами и после лечения способствовало снижению лучевой реакции (эпителииты, ожоги, дерматиты, стоматиты). Указанные параметры дали возможность больным своевременно явиться на очередной этап лечения и определил улучшение качества их жизни.

Продолжив разработку методов профилактики и лечения осложнений лучевой терапии мы апробировали эффективность препарата Колетекс с противоопухолевым препаратом 5-ФТУР и получили удовлетворительные результаты.

7.2.3 Способ применения салфеток «Колетекс» с 5-ФТУР для лечения опухолей кожи и слизистых оболочек полости рта (Удостоверение на рацпредложение № 3423/R 415 от 12.06.2021 г.)

Применение салфеток на текстильной основе «Колетекс» с 5-ФТУР для лечения опухолей кожи и слизистых оболочек полости рта осуществили у 63 больных в возрасте от 55 до 80 лет (Удостоверение на рацпредложение № 3423/R 415 от 12.06.2021 г. выдано ГОУ Таджикский государственный медицинский университет).

Выбор метода лечения зависел от гистологического строения опухоли, её стадии, клинической формы роста и локализации. При проведении лучевой терапии больных разделил на 2 группы. Больные первой группы (n=30, контрольная) получали лучевое лечение по традиционной методике; у больных второй группы, основной (n=63) после проведения лучевой терапии использовались салфетки «Колетекс» с 5-ФТУР на протяжении всего курса лечения. Курс лечения в обеих группах составил 10-15 дней.

Результаты применения салфеток «Колетекс» с 5-ФТУР для лечения опухолей кожи и слизистых оболочек полости рта оценивали во время лечения, на 10, 30 сутки и через 6, 12 месяцев после завершения курса.

У всех пациентов второй группы в указанные сроки диспансерного наблюдения отмечено исчезновение всех воспалительных признаков поражения кожи, рецидивов не наблюдалось. В то время как у пациентов первой группы отмечались сохранение некоторых воспалительных явлений на коже и признаки неизлеченного процесса. В 1,4% случаев имели место рецидивы заболевания.

Через 1 год после изучения и наблюдения объективные показатели свидетельствовали о том, что комплексное лечение рака кожи с применением салфеток на текстильной основе «Колетекс» с 5-ФТУР имеет высокую эффективность.

Салфетки «Колетекс» с 5-ФТУР – противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, широко применяются в онкологической практике для лечения злокачественных опухолей различной локализации, как в самостоятельном виде, так и в сочетании с другими химиопрепаратами, что позволило использовать этот препарат и при лучевой терапии злокачественных новообразований в качестве радиосенсибилизатора.

Использование салфеток «Колетекс» с 5-ФТУР во время лечения в перерывах между курсами как радиомодификатора, синхронизатора опухолевого цикла при наличии опухолей кожи, опухолей органов полости рта, способствовало снижению лучевых реакций (эпителиты, ожоги, дерматиты, стоматиты). Указанные параметры дали возможность больным своевременно явиться на очередной этап лечения и определил улучшение качества их жизни.

Таким образом, анализ результатов применения у больных салфеток «Колетекс» с 5-ФТУР для лечения опухолей кожи и слизистых оболочек полости рта позволяет отметить, что состояние больных во всех сроках исследования укладывалось в критерий оценки «улучшение».

Резюме

Проведённый нами анализ осложнений лучевой терапии рака кожи дал возможность определения некоторых причин их возникновения. Среди них основное место занимает излишнее облучение кожи и подлежащих тканей, недоучёт доз ионизирующего излучения. Как отмечено нами выше, участки кожи тела человека обладают разной чувствительностью к лучевой терапии. В области лица и шеи требуются более щадящие подходы к лучевой терапии, с учетом особенностей органов зрения, слуха, носа, губ и др. Включение их в поля облучения без показаний может привести к различным осложнениям и побочным явлениям.

В последние годы онкологи Таджикистана провели обширные исследования в области изучения особенностей рака кожи, оценили

возможности диагностики, хирургического лечения этой патологии, изучили роль комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований кожи. Несмотря на это, остаются нерешенными проблемы, связанные с оценкой эффективности лучевой терапии как основного компонента различных схем лечения, не изучены возможности радикальных программ лучевой терапии с выбором оптимальных доз воздействия на опухоли кожи, пути профилактики ранних и поздних осложнений.

В связи с этим, в поисках целенаправленных и эффективных методов профилактики и лечения осложнений нами предложены новые способы, апробированные в нашей клинике.

В таблице 7.3. перечислены методологические способы, предложенные нами для лечения осложнений и нежелательных эффектов лучевой терапии, которые успешно применяются в онкологических клиниках Республики Таджикистан.

Таблица 7.3 - Предложенные методологические способы профилактики и лечения ранних и поздних осложнений и нежелательных эффектов телегамматерапии практическому здравоохранению

Предложенные способы профилактики и лечения осложнений	Форма предложения	Год	№ патента, удостоверения
Способ лечения постлучевых осложнений у больных раком кожи	Патент на изобретение	2022	Мал. Патент РТ № TJ 1287
Способ лучевой терапии рака кожи, развившегося из рубцов после сандалового ожога	Патент на изобретение	2022	Мал. Патент РТ № TJ 1288
Способ лучевого лечения рака кожи у долгожителей (старше 90 лет)	Патент на изобретение	2022	Мал. Патент РТ № TJ 1289
Способ применения салфеток «Колетекс» с 5-ФТУР для лечения опухолей кожи и слизистых оболочек полости рта	Рационализаторское предложение	2021	Удостоверение № 3424 R415
Использование салфеток «Колетекс-АДН» для лечения рака кожи и слизистых оболочек полости рта при постлучевых осложнениях	Рационализаторское предложение	2021	Удостоверение № 3424 R416

Правильный выбор вариантов использования лучевой терапии в режиме монотелегамматерапии, комбинированной и комплексной терапии с определением адекватных доз облучения, применение профилактических способов, предложенных нами, значительно облегчает состояние больных, предотвращает появление нежелательных постлучевых реакций и повреждений кожи.

ГЛАВА 8

ВОЗМОЖНОСТИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЗАПУЩЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА КОЖИ В ТАДЖИКИСТАНЕ

*Рак - это болезнь, при которой можно надеется
на остановку ее течения, но не излечения*

Абуали ибни Сино

В начале 80-х годов прошлого столетия Всемирная организация здравоохранения начала глобальную инициативу по внедрению паллиативной помощи инкурабельным больным (больным в терминальной стадии болезни). Понятие «инкурабельности» пациентов за эти годы активно обсуждалось на различных уровнях специалистами здравоохранения и органов социальной защиты. В результате дискуссий был принят тезис, что инкурабельных больных нет, все больные нуждаются в медицинской помощи, которая должна быть доступной. В соответствии с этим, активная всесторонняя помощь пациентам, чьи болезни не поддаются больше лечению, должна оказываться первостепенно в виде купирования острого и хронического болевого синдрома с другой стороны, усилия специалистов должны быть направлены на решение социальных, психологических и духовных проблем больных. Эта задача нацелена на достижение наилучшего качества жизни больных и их семей. Для решения этой проблемы требуются:

- адекватное обезболивание и купирование других физических симптомов;
- психологическая поддержка больного и ухаживающих за ним родственников;
- выработка отношения к смерти как к нормальному этапу пути человека;
- удовлетворение духовных потребностей больного и его близких;
- решение социальных и юридических вопросов;
- решение вопросов медицинской биоэтики;

В Республике Таджикистан ежегодно регистрируется около 3000 новых случаев онкологических заболеваний, из них более 27% больных нуждаются в онкологической помощи с первых дней обращения. Это связано с невысоким уровнем диагностики злокачественных новообразований на этапах раннего обращения больных к специалистам первичного звена здравоохранения.

Надо отметить, что принятая при поддержке ВОЗ «Концепция реформы здравоохранения Республики Таджикистан», а также «Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан на период 2010-2020 гг.», утвержденная Постановлением Правительства Республики Таджикистан 02.08.2010 г. за № 336, Национальная программа по профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний в Республике Таджикистан на 2010-2015 гг., утвержденная Постановлением Правительства Республики Таджикистан за № 587 от 31.10.2009 г., направлены на обеспечение равного доступа к успехам здравоохранения, включая вопросы предоставления паллиативной помощи.

Паллиативная лучевая терапия нами применялась у 283 больных в виде монотерапии, в комбинации с полихимиотерапией, иммунотерапией и методами хирургического вмешательства.

Больные, получившие паллиативные курсы лучевой терапии, по полу и возрасту распределились следующим образом (Таблица 8.1.).

Таблица 8.1 - Распределение по полу и возрасту больных раком кожи, получивших паллиативную лучевую терапию (n=283)

Возраст больных, лет	Мужчины		Женщины		Всего больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
31-40	1	0,35	0	0	1	0,35
41-50	7	2,47	19	6,71	26	9,18
51-60	9	3,18	35	12,37	44	15,55
61-70	51	18,02	73	25,8	124	43,82
71-80	25	8,83	42	14,84	67	23,67
81-90	4	1,41	17	6,01	21	7,42
>91	0	0	0	0	0	0
ИТОГО	97		186		283	99,99

Основная масса больных раком кожи, получивших паллиативную помощь (43,82%), относилась к возрастной категории 61-70 лет – мужчин было 52 (18,02%, женщин – 73 (25,8%). Несколько меньшую группу составили больные в возрасте 71-80 лет (23,63%) и 51-60 лет (15,55%) (Рисунок 8.1).

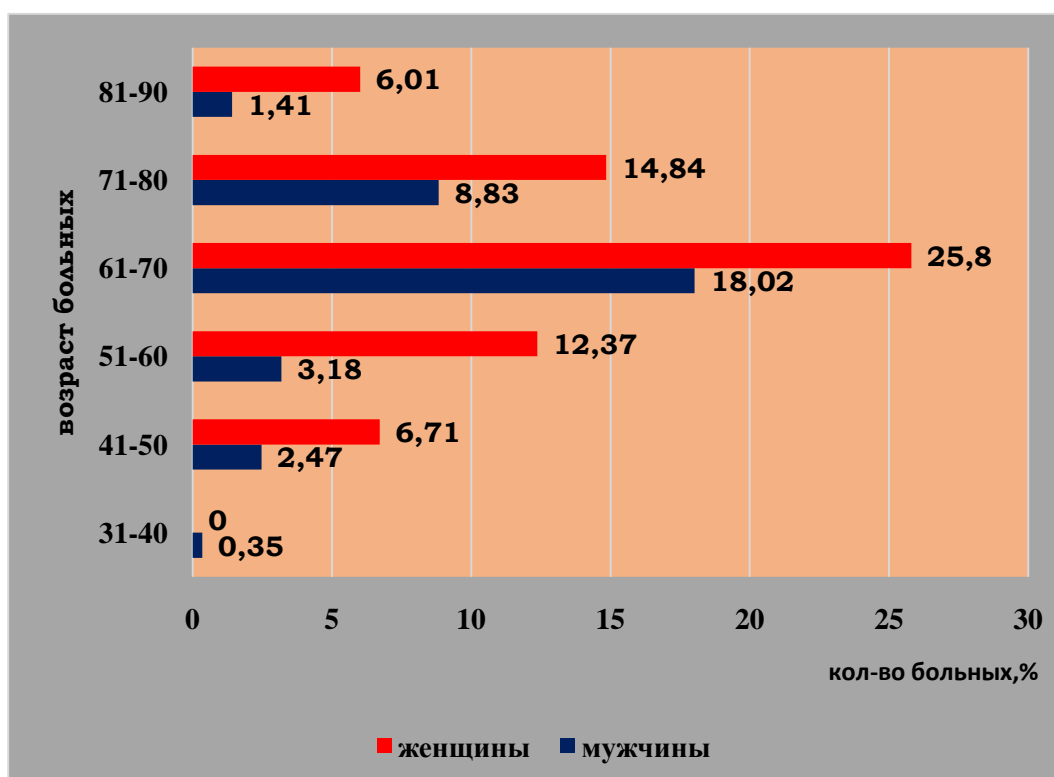


Рисунок 8.1 - Распределение по полу и возрасту больных раком кожи, получивших паллиативную лучевую терапию (n=283)

Таким образом, 83,04% больных раком кожи, получивших паллиативное лечение, находились в возрасте 51-80 лет. Следует полагать, что течение рака кожи нередко обусловлено и присутствием других заболеваний у пациентов преклонного возраста.

Все пациенты имели клинические стадии T₃₋₄ и T_{3-4A}, B стадии (таблица 8.2). Параметры рака кожи по TNM патологоанатомической классификации злокачественных опухолей определяли после исследования лимфатических узлов у больных, переживших лимфаденэктомию, при этом,

- стадия IVA – T₁, T₂, T₃, N₂N₃, M₀
- стадия IVB – любая T, любая N, любая M

Таблица 8.2. - Распределение больных раком кожи, получивших паллиативную помощь, по классификации TNM (n=283)

Стадия рака кожи по TNM		Количество больных	
		абс.	%
T ₃ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀	III стадия	32	11,31
T ₄ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁	IV стадия	63	22,26
T _{3A} N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁	IV стадия	87	30,74
T _{4B} любая N любая M любая	IV стадия	101	35,69
ИТОГО		283	100,0

Как видно из таблицы 8.2, у 101 (35,69%) пациента была диагностирована T_{4B} стадия опухолевого процесса. Эту группу составили в основном больные, получавшие комбинированную и комплексную терапию по поводу поздних стадий рака кожи (T₃₋₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁). Другую группу больных, получивших паллиативную помощь, составили 87 (30,74%) человек с T_{3A}N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадией рака кожи, 63 (22,26%) пациента с T₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадией рака кожи с прогрессированием опухоли в первые 12 месяцев после лечения, и 32 (11,3%) больных, которые имели T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадию болезни.

Проводя паллиативную лучевую терапию, мы ставили перед собой задачу – определить возможности для улучшения качества жизни больных раком кожи путем уменьшения интенсивности хронического болевого синдрома, снятия синдрома давления опухолью, стремились уменьшить объем опухолевых язв, эрозии (Рисунок 8.2 - 8.5).



Рисунок 8.2 - Больной С., 74 года. Диагноз: Рак кожи нижней губы с переходом в красную кайму с метастазами в шейные лимфатические узлы T₄N₃M₀. День поступления.



Рисунок 8.3 - Больной Р., 89 лет. Диагноз: Рак кожи носа с прорастанием в орбиту с метастазами в шейных и подключичных лимфатических узлах T₄N₃M₀. В процессе лечения.



Рисунок 8.4 - Больной Р., 89 лет. Диагноз: Рак кожи носа с прорастанием в орбиту с метастазами в шейных и подключичных лимфатических узлах $T_4N_3M_0$. После первого этапа лечения после СОД – 30 Гр.



Рисунок 8.5- Больной Р., 89 лет. Диагноз: Рак кожи носа с прорастанием в орбиту с метастазами в шейных и подключичных лимфатических узлах $T_4N_3M_0$ после последнего сеанса ЛТ.

При применении лучевой терапии в паллиативном режиме у больных раком кожи одновременно можно воздействовать на метастатические узлы, тем самым предотвратить дальнейшее прогрессирование болезни.

Несомненно, паллиативная лучевая терапия более эффективна в комплексе с другими методами, с привлечением смежных специалистов, которые могут определить необходимость в сопутствующей терапии, психосоматическом воздействии, помочь решить духовные проблемы. Здесь незаменима помощь врачей общей практики, которые имеют доступ к больным и их родственникам.

Причинами отбора больных для проведения паллиативной лучевой терапии были представлены следующими симптомами болезни, усиливающимися по мере развития опухолевого процесса (Таблица 8.3).

Таблица 8. 3 - Симптомы и симптомокомплексы, характерные для больных раком кожи в запущенных стадиях

Критерии отбора больных для паллиативной лучевой терапии	Частота симптомов и симптомокомплексов
Боль в области опухоли:	391
- слабая боль	50
- умеренная боль	76
- сильная боль	198
- нестерпимая боль	67
Кровотечение из опухоли	201
Нагноение опухолевых язв и эрозии	113
Нарушение функции органов зрения	98
Нарушение функции органов слуха	256
Слезотечение	127
Дегрессия	289
Социальные проблемы	У всех больных
Духовные проблемы	У всех больных

Согласно рекомендациям ВОЗ, мы классифицировали хронический болевой синдром следующим образом:

1. Слабая боль у больных раком кожи, диагностирована в 50 случаях. Боль доставляет ощущение раздражения, к которой больной приспосабливается с помощью медикаментов, либо находит удобное положение для тела, в котором чувствует себя комфортно. Ритм жизни больного при такой интенсивности боли не нарушается.

2. В 76 случаях пациенты предъявляли жалобы на наличие умеренной боли, к которой невозможно привыкнуть. Несмотря на то, что пациенты могут самостоятельно себя обслуживать, боль не позволяет выполнять обычные повседневные занятия в полной мере.

3. У значительного количества пациентов (n=198) появилась сильная боль, которая не давала возможности заниматься повседневными делами, не позволяла осуществлять физиологические потребности, пациент зависел от ухаживающих за ним людей.

4. Нестерпимая боль у исследованных больных имела место в 67 случаях. В эту группу входили в основном больные с прорастанием рака кожи в кости скелета, в органы зрения, с распадом метастазов и рецидивных опухолей. Эти больные нуждались в постельном режиме и постороннем уходе.

Выработка схем паллиативной терапии является сложным процессом. Многие пациенты обращались за паллиативной помощью после неадекватных и адекватных курсов телегамматерапии, что резко ограничивает возможности их использования. Пациенты, в зависимости от морфологического строения опухоли, локализации с учетом истории противоопухолевого лечения, подвергались различным схемам лучевого воздействия – монотелегамматерапии, в комбинации с полихимиотерапией, хирургическим лечением, а также в составе комплексного лечения. При оказании паллиативной помощи мы использовали следующие схемы монотелегамматерапии у 157 пациентов, страдающих раком кожи (Таблица 8.4).

Таблица 8.4 - Схема паллиативной монотелегамматерапии больных раком кожи в зависимости от морфологического строения опухоли (n=157)

Монотелегам матерапия	Гистологическая структура						Всего больных	
	Плоскоклеточный рак				Бальнокл еточный рак			
	неороговев ающ		ороговеваю щ					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
РОД – 3 Гр СОД – 40 Гр	11	7,0	15	9,55	12	7,64	38	24,2
(1 этап) РОД – 3 Гр СОД – 30 Гр (2 этап) РОД – 3 Гр СОД – 40 Гр общая СОД до 60 Гр	28	17,83	23	14,65	18	11,46	69	43,95
(1 этап) РОД – 3 Гр СОД – 30 Гр (2 этап) РОД – 3 Гр СОД – 30 Гр общая СОД до 70 Гр	21	13,38	6	3,82	16	10,19	43	27,39
РОД – 8 Гр СОД – 8 Гр однократно	2	1,27	3	1,91	-	-	5	3,18
РОД – 5 Гр СОД – 30 Гр в неделю 3 раза	-	-	1	0,64	1	0,64	2	1,27
ИТОГО	62	39,49	48	30,57	47	29,93	157	99,99

Следует отметить, что большинство из исследованных пациентов (n=69) получали лучевое лечение в режиме монотелегамматерапии в два этапа, при этом на первом этапе больные получали облучение в дозе РОД – 3 Гр, СОД – 30 Гр, на втором этапе курс лечения повторялся до общей СОД - 60 Гр.

43 (27,39%) пациента подвергались другой схеме монотелегамматерапии. Эти больные имели более удовлетворительный статус по шкале

Карновского и опухоли носили малопрлиферативный характер. Они получали лучевое лечение по схеме: на 1 этапе РОД – 3 Гр, СОД – 30 Гр, на 2 этапе РОД – 3 Гр, СОД – 30 Гр до общей СОД - 70 Гр.

С целью уменьшения болевого синдрома, остановки кровотечения, удаления гнойного налета, некоторым пациентам назначали однократные сеансы лучевой терапии (n=5) по схеме РОД – 8 Гр, СОД – 8 Гр (однократно!). У 1 пациента паллиативная лучевая терапия осуществлялась по схеме РОД – 5 Гр, СОД – 30 Гр по 3 сеанса в неделю.

Особо следует подчеркнуть, что из 157 больных раком кожи у 62 (39,49%) имел место плоскоклеточный неороговевающий рак, плоскоклеточный ороговевающий рак был установлен у 48 (30,57%) больных, у 47 (29,94%) больных морфологическое строение опухоли соответствовало базальноклеточному раку кожи.

В случае первичного обращения больных с далеко зашедшими стадиями рака кожи 87 пациентам проводили комбинированную паллиативную терапию. Лучевая терапия применялась в комбинациях: лучевая терапия + полихимиотерапия, полихимиотерапия + лучевая терапия (Таблица 8.5).

В плане комбинированной терапии 19 пациентам проводили телегамматерапию до СОД – 40 Гр. У всех остальных пациентов применяли двухэтапную терапию. Так, по схеме двух этапов до СОД – 60 Гр получали 32 (36,78%) пациента, до СОД – 70 Гр - 24 (27,58%) больных. Однократные режимы лучевой терапии в дозе РОД – 8 Гр, СОД – 8 Гр получали 5 (5,74%) больных, еженедельную схему лучевого лечения до СОД – 30 Гр получали 8,04% больных. Большинство больных из 87 имели плоскоклеточный неороговевающий рак кожи (Таблица 8.5).

Таблица 8.5 - Схема паллиативного комбинированного лечения больных раком кожи в зависимости от морфологического строения опухоли (n=87)

Комбинированная терапия ЛТ + ПХТ или ПХТ + ЛТ	Гистологическая структура						Всего больных	
	Плоскоклеточный рак				Бальноклеточный рак			
	неороговевающий		ороговевающий					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
РОД – 3 Гр СОД – 40 Гр	9	10,34	4	4,6	6	6,9	19	21,84
(1 этап) РОД – 3 Гр СОД – 30 Гр (2 этап) РОД – 3 Гр СОД – 30 Гр общая СОД до 60 Гр	15	17,24	6	6,9	11	12,64	32	36,78
(1 этап) РОД – 3 Гр СОД – 40 Гр (2 этап) РОД – 3 Гр СОД – 30 Гр общая СОД до 70 Гр	7	8,05	13	14,94	4	4,6	24	27,59
РОД – 8 Гр СОД – 8 Гр однократно	4	4,6	1	1,15	-	-	5	5,74
РОД – 5 Гр СОД – 30 Гр в неделю 3 раза	-	-	2	2,3	5	5,74	7	8,05
ИТОГО	35	40,23	26	29,89	26	29,89	87	100,0

Среди пациентов с запущенными формами рака кожи нередко встречаются случаи, когда для паллиативной терапии можно использовать несколько видов воздействия, как на первичную опухоль кожи и её регионарные метастазы, так и на метастатические очаги в отдалённых органах и системах. Из 283 больных у 39 (13,78%) имелись показания для

применения паллиативного комплексного лечения. В таблице 8.6 приведены схемы комплексной терапии больных раком кожи с применением телегамматерапии в самых различных вариантах в зависимости от гистологической принадлежности опухоли.

Таблица 8.6 - Схема паллиативного комплексного лечения больных раком кожи в зависимости от морфологического строения опухоли (n=39)

Комплексная терапия ЛТ + операция + ПХТ, операция +ЛТ + ПХТ, операция + ЛТ + ПХТ + ЛТ	Гистологическая структура						Всего больных	
	Плоскоклеточный рак				Бальнокле точный рак			
	неороговева ющ		ороговева ющ.					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
РОД – 3 Гр СОД – 40 Гр	3	7,69			2	5,12	5	12,82
(1 этап) РОД – 3 Гр СОД – 30 Гр (2 этап) РОД – 3 Гр СОД – 30 Гр общая СОД до 60 Гр	11	28,20	6	15,38	4	10,25	21	53,84
(1 этап) РОД – 3 Гр СОД – 40 Гр (2 этап) РОД – 3 Гр СОД – 30 Гр общая СОД до 70 Гр	6	15,38			4	10,25	10	25,64
РОД – 8 Гр СОД – 8 Гр однократно			3	7,69	-	-	3	7,69
ИТОГО	20	51,28	9	23,08	10	25,64	39	99,99

Паллиативная лучевая терапия использовалась как: лучевая терапия + хирургическое лечение + полихимиотерапия; хирургическое вмешательство + лучевая терапия + полихимиотерапия; операция + лучевая терапия + полихимиотерапия + лучевая терапия. При комплексной терапии с

паллиативной целью у 21 (53,84%) пациента лучевое лечение проводилось в 2 этапа (1 этап – СОД – 30 Гр, 2 этап – СОД 30 Гр, общая СОД составляла 60 Гр). У 10 (25,64%) больных также применяли двухэтапную схему лучевой терапии, но общую СОД увеличили до 70 Гр (1 этап – РОД – 3 Гр, СОД – 40 Гр, 2 этап – СОД 30 Гр).

Особо следует подчеркнуть, что результаты лечения были малоэффективны, но нам удалось уменьшить интенсивность ряда симптомов, которые резко ухудшали качество жизни больных.

Однократное проведение лучевой терапии с паллиативной целью (РОД – 8 Гр, СОД – 8 Гр) назначались 3 больным раком кожи с прорастанием опухоли в надкостницу и кости скелета.

Паллиативное лучевое лечение в режиме РОД – 3 Гр до СОД – 40 Гр в плане комплексной терапии получали 5 (12,82%) больных.

Существуют разные методы оценки состояния онкологических больных, получавших паллиативную терапию.

Резюме

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что паллиативная помощь больным раком кожи является неотъемлемой частью многогранных противоопухолевых мероприятий. Роль паллиативной лучевой терапии приобретает важную значимость, благодаря тому, что она представляет собой довольно эффективный способ снятия неблагоприятных симптомов болезни. Они могут быть обусловлены как прогрессированием первичного рака, так и развитием метастазов.

Паллиативная лучевая терапия в самостоятельном режиме нами применялась у 157 больных, чаще всего (43,95%) у больных с более сохранным общим статусом (n=69). Эти больные успешно переносили двухэтапное лечение (СОД – 60 Гр) и отмечали улучшение состояния в виде

уменьшения интенсивности боли, прекращения кровотечения, уменьшения самой опухоли.

Увеличение суммарной очаговой дозы до 70 Гр у 16 (27,38%) больных дали такие же результаты при использовании лучевого лечения в режиме монотерапии.

Таким образом, паллиативная лучевая терапия рака кожи в самостоятельном режиме может облегчить состояние тяжелых больных.

Применение паллиативной лучевой терапии в комбинации с полихимиотерапией как в неоадьювантном, так и адьювантном режимах дало утешительные результаты. У 32 (36,78%) из 87 больных использовали двухэтапную лучевую терапию (СОД – 60 Гр). Эти больные, несмотря на распространенность опухолевого процесса, сохраняли некоторую активность, не нуждались в посторонней помощи родных и близких. С удовлетворительными результатами лучевая терапия с паллиативной целью проведена у 24 (27,58%) пациентов, которые получали СОД – 70 Гр в двухэтапном режиме. По показаниям использовались однократные сеансы паллиативной лучевой терапии (СОД – 8 Гр), а также двухнедельные курсы по 3 раза в неделю (СОД – 30 Гр).

Дискутабельным остаётся вопрос применения комплексной терапии инкурабельным больным. Среди них были пациенты с прорастанием небольшой опухоли в кости скелета, либо метастатическим поражением отдалённых органов (T₄N₁M₁). При этом, консилиум находил необходимость в проведении комплексной терапии с применением паллиативного лучевого лечения, она применялась у 39 (13,78%) из 283 больных. Проведение комплексной паллиативной терапии положительно повлияло на общее состояние 29 больных, у которых после хирургического вмешательства исчезли боль и запах, вызванные распространенной опухолью. Несомненно, эти вмешательства носили не радикальный характер.

Таким образом, паллиативная лучевая терапия при запущенных стадиях рака кожи может применяться в разных вариантах противоопухолевого

лечения. Выбор метода паллиативной лучевой терапии зависит от общего статуса пациентов, степени распространенности опухолевого процесса и наличия/отсутствия метастазов.

В настоящее время нет рандомизированных исследований, посвящённых паллиативной телегамматерапии рака кожи, хотя существует множество попыток, посвящённых этой проблеме. Применение паллиативной лучевой терапии при раке кожи позволяет улучшить качество жизни пациентов при запущенных стадиях болезни.

ГЛАВА 9

ВЫЖИВАЕМОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ КОЖИ, ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕЛЕГАММАТЕРАПИИ В РЕЖИМАХ МОНОТЕРАПИИ, КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

*В ком воля есть и сильных дух,
Тот победит любой недуг,-
Болезнь отступит перед гордым,
Перед бесстрашным, непокорным.*

Абуали ибни Сино

9.1 Показатели выживаемости больных раком кожи после лучевой терапии

Необходимо отметить, что телегамматерапия относится к высокотехнологичным методам лечения рака кожи и может применяться как в монорежиме, так и в роли одного из существенных компонентов комбинированной и комплексной терапии в зависимости от стадии болезни. От адекватности и эффективности предпринятого лечения, в основном, зависят показатели выживаемости больных. Она является объективным показателем эффективности выбранной тактики лечения больных раком кожи в каждом конкретном случае.

Мы анализировали показатели выживаемости больных раком кожи разных стадий в зависимости от возраста пациентов у 520 больных. Так, общая 5-летняя выживаемость больных до 50 лет в среднем составила 89,62%, от 50 до 70 лет – 62,75%, старше 70 лет – 41,27% (Рисунок 9.1). С учётом того, что большое количество больных находились в преклонном возрасте, определить причину смерти пациентов нередко не представляется возможным. Другой причиной невозможности адекватно установить

показатели выживаемости в требуемые сроки диспансеризации оказалась отдаленность районов проживания больных.

Радикальное лучевое лечение рака кожи, отсутствие рецидивов и метастазов при ранних стадиях патологии обеспечивали полное возвращение больных к привычной жизни. Они повторно не обращались за врачебной помощью.

Оценка результатов лучевого лечения больных в ранних стадиях рака кожи показала, что при $T_1N_0M_0(T_1 \geq 1 \text{ см})$ годовая выживаемость составила 100%, 3-летняя – 98%, 5-летняя – 92% (таблица 9.1.). Выживаемость больных в $T_2N_0M_0$ стадии ($T_2 \geq 2 \text{ см}$) составила 99,2; 95,4%; 84,5% соответственно.

Установлено, что размеры опухоли и стадийность болезни являются значимыми критериями выживаемости больных.

Таблица 9.1 - Показатели выживаемости больных раком кожи в зависимости от размера и стадии распространения опухоли

Стадия опухолевого процесса	Общая выживаемость		
	12 мес.	36 мес.	60 мес.
Стадия I ($T_1N_0M_0$), $T_1 \geq 1 \text{ см}$	100	98,2	92,3
Стадия II ($T_2N_0M_0$), $T_2 \geq 2 \text{ см}$	99,2	95,4	84,5
Стадия III ($T_3N_{0-1-2-3}M_{0-1}$), $T_3 \geq 4 \text{ см}$	81,8	74,6	67,5
Стадия IV ($T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$), клинические признаки распространения опухоли	78,2	68,4	61,1

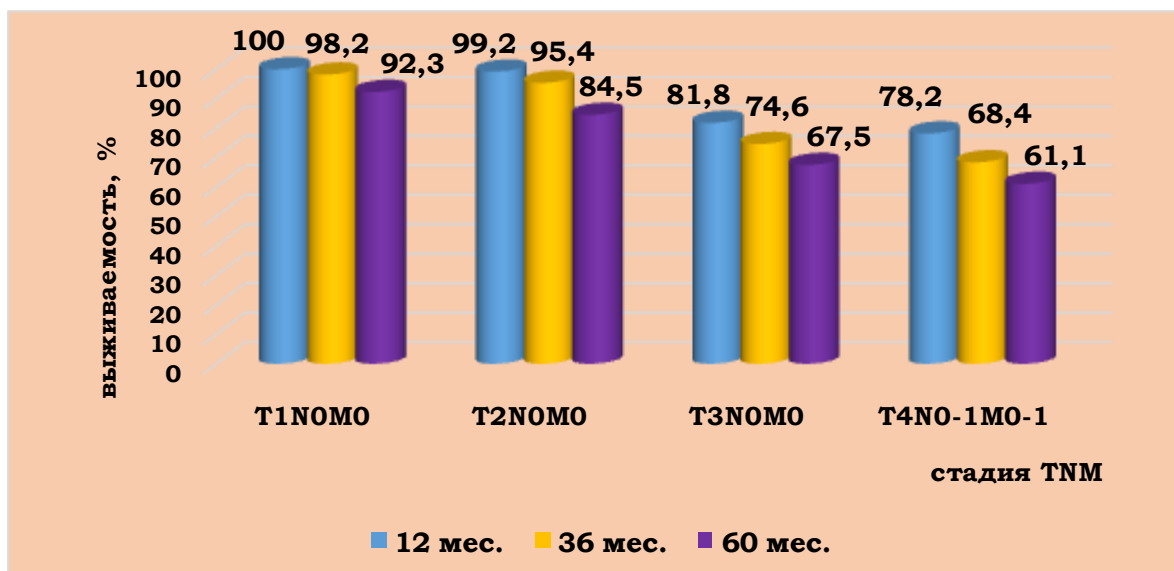


Рисунок 9.1- Показатели выживаемости больных раком кожи в зависимости от стадии распространения опухоли

Дальнейший анализ данных свидетельствует о том, что на поздних стадиях болезни показатели выживаемости значительно снижаются. Так, при местно-распространенном раке кожи $T_3N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадии одногодичная выживаемость составила 81,8%, 3-летняя – 74,6%, 5-летняя - 67,5%. Развитие метастазов и прорастание опухоли в близлежащие анатомические структуры ($T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) коренным образом влияют на показатели выживаемости больных раком кожи, при этом, одногодичная выживаемость не достигала 80%, 3-летняя – около 70%, 5-летняя была чуть выше 60%.

Совокупные данные выживаемости больных раком кожи в ранних и распространённых стадиях опухолевого процесса представлена на рисунках 9.2 и 9.3.

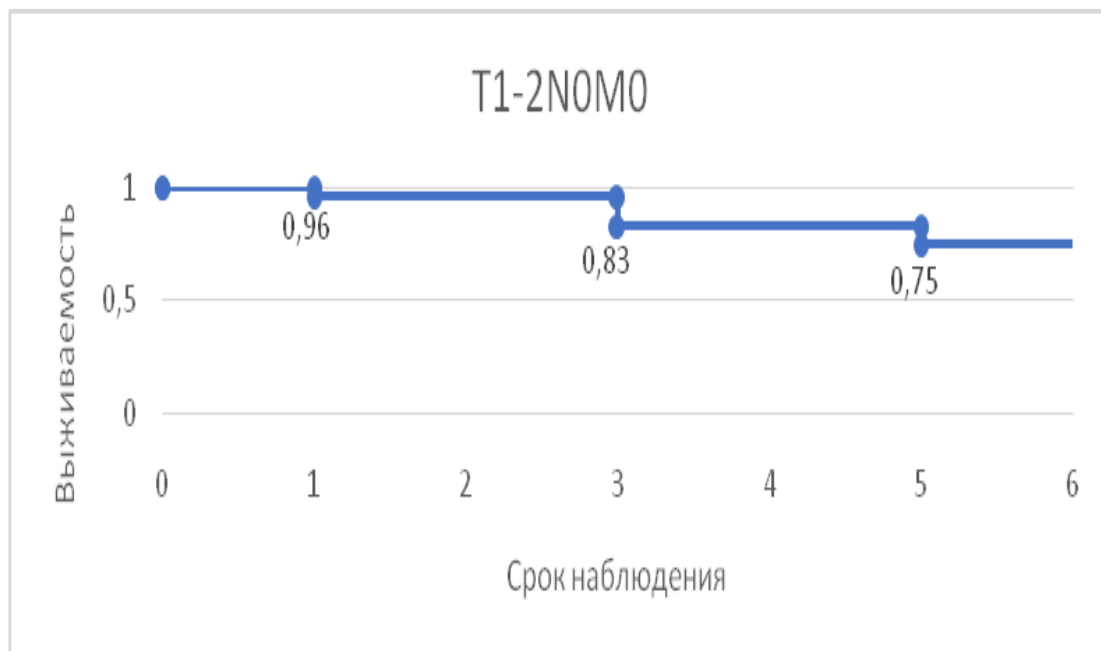


Рисунок 9.2 - Совокупные данные о выживаемости больных ранними стадиями рака кожи ($T_1N_0M + T_2N_0M_0$) после лучевой терапии

Установлено влияние морфологического строения злокачественных опухолей кожи на результаты лучевой терапии и прогноз болезни.

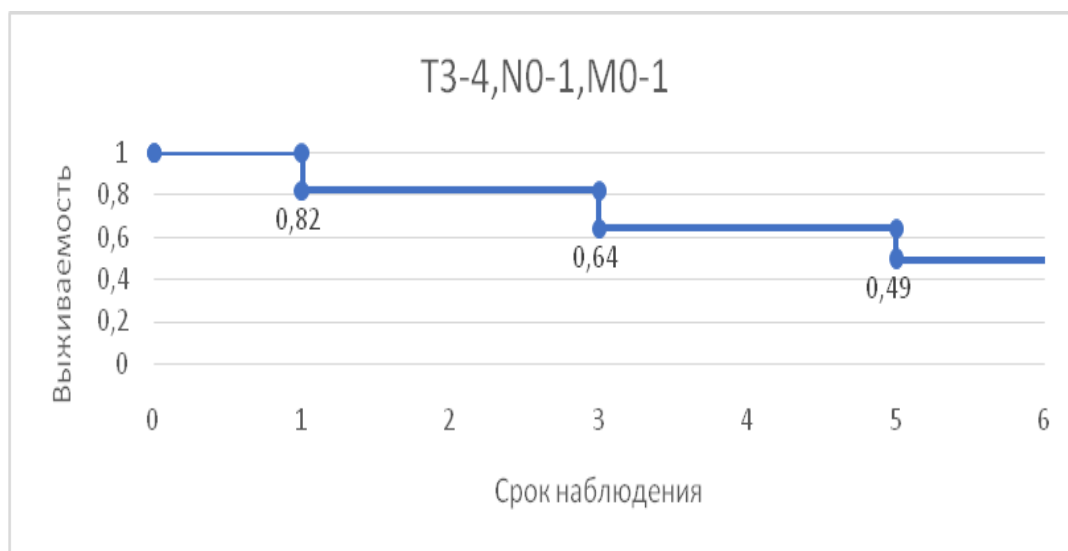


Рисунок 9.3 - Совокупные данные о выживаемости больных в поздних стадиях рака кожи ($T_3N_{0-1-2-3}M_{0-1} + T_3N_{0-1-2-3}M_{0-1} + T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) после проведенного лечения

Анализ результатов лечения исследуемых больных также показал зависимость между их выживаемостью и морфологическим строением опухолей кожи (таблица 9.2).

Таблица 9.2 - Показатели общей выживаемости больных раком кожи в зависимости от морфологического строения опухоли (n=520)

Морфологическое строение опухоли	Общая выживаемость					
	12 мес.		36 мес.		60 мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плоскоклеточный ороговевающий рак (n=125)	102	81,6	84	67,2	66	52,8
Плоскоклеточный ороговевающий рак (n=125)	93	74,4	78	62,4	54	43,2
Базальноклеточный рак (n=187)	152	81,2	139	74,3	128	66,8
Аденокарцинома (n=110)	95	86,3	82	74,5	53	48,2

Общая кумулятивная выживаемость больных плоскоклеточным ороговевающим раком кожи нами прослежена у 125 пациентов. Показатели выживаемости варьировали от 81,6% (одногодичная) до 52,8% (5-летняя). Показатели выживаемости больных плоскоклеточным неороговевающим раком у такого же количества пациентов (n=125) составила 74,4% (одногодичная) и 43,2% (5-летняя).

Прогноз терапии базальноклеточного рака кожи более утешительный: из прослеженных 187 больных до 1 года живы 152 (81,2%), до 3 лет – 139 (74,3%), до 5 лет – 128 (66,8%). Показатели выживаемости больных раком кожи железистого строения (аденокарцинома) также неутешительные: 13,7% пациентов не пережили годичный рубеж, 74,5% пациентов прожили три года, к пятилетнему сроку в живых осталось 48,2% пациентов.

Более вероятно, что обнадеживающие показатели выживаемости больных плоскоклеточным ороговевающим раком кожи обусловлены

высокой дифференцировкой опухолевой ткани. Эти опухоли обладают высокой чувствительностью к лучевой терапии. Хорошие прогностические данные при базальноклеточном раке кожи обусловлены биологически неагрессивным течением болезни, низкими показателями метастазирования и рецидивирования. Большинство пациентов этой группы страдали местно-распространенными формами $T_3N_{0-1-2-3}M_{0-1}$, $T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ болезни.

В связи с тем, что лучевое лечение у наших больных применялось в различных вариантах (монотелегамматерапия, как компоненты комбинированной и комплексной терапии), мы дали оценку общей выживаемости пациентов в зависимости от видов противоопухолевой терапии (Таблица 9.3, Рисунок 9.4, 9.5).

Выживаемость пациентов ($n=138$), получивших ТГТ в монорежиме в стадии $T_{1-2}N_0M_0$ рака кожи составила: до 1 года – 95,6%; до 3 лет – 81,9%; до 5 лет – 73,9%. У больных, имеющих $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадию распространенности опухолевого процесса ($n=60$), показатели общей выживаемости значительно ниже: до 1 года – 81,6%; до 3 лет – 63,3%; до 5 лет – 48,3%.

Результаты лучевой терапии в комбинированном лечении рака кожи прослежены у 140 пациентов. Комбинированная терапия проводилась, в основном, больным раком кожи $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадии болезни, так, при проведении терапии в комбинации ТГТ + операция ($n=68$ больных) общая выживаемость составила: одногодичная – 80,8%, 3-летняя – 72,1%, 5-летняя – 55,8%.

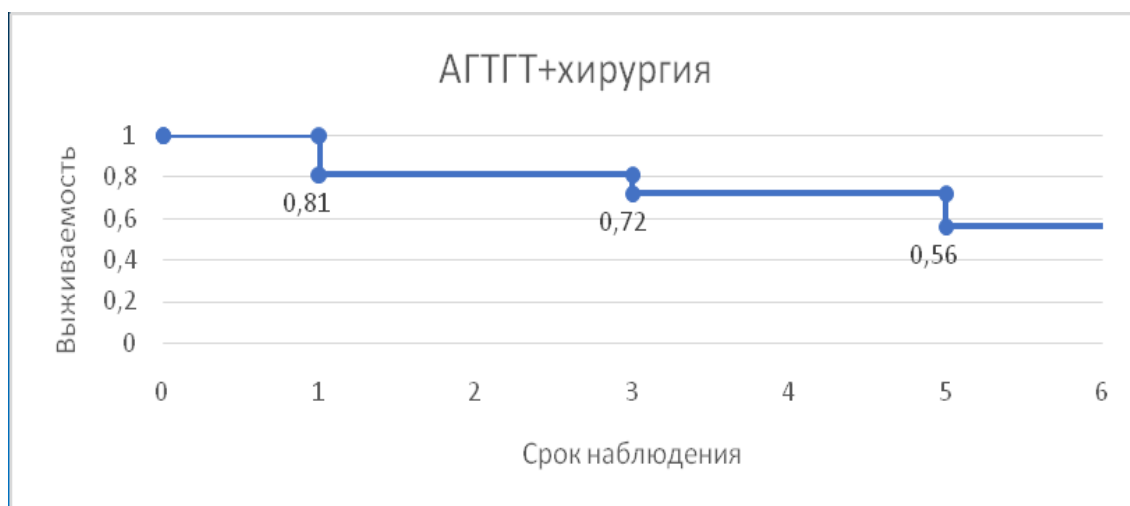


Рисунок 9.4 - Показатели общей выживаемости больных раком кожи, получавших комбинированное лечение ТГТ + операция (n=68)

При использовании комбинации методов ТГТ + ПХТ из 72 больных до года дожили всего 56 (77,7%), до 3 лет – 44 (61,1%) до 5 лет – 37 (51,3%).

Следует отметить, что применение лучевой терапии в комбинации ТГТ + ПХТ дала близкие результаты к вышеупомянутой группе (ТГТ + операция): показатели 1-годовой, 3- и 5-летней выживаемости составили 79,2%, 66,6% и 53,5% соответственно.

Показатели выживаемости у больных раком кожи после комплексной терапии (n=182) значительно лучше, независимо от вариантов предпринятых подходов к лечению (Рисунки 9.6.А, 9.6.Б, 9.6.В.). Необходимо подчеркнуть, что в этой группе более 72% больных имели $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадии болезни.

Таблица 9.3 - Показатели общей выживаемости больных раком кожи, получивших телегамматерапию в различных вариантах противоопухолевого лечения в зависимости от стадии болезни

Методология применения лучевой терапии у больных раком кожи	Общая выживаемость					
	1-году		3-летня		5-летня	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Монотелегамматерапия (n=198):		91,4		72,56		66,16
T ₁₋₂ N ₀ M ₀ (n=138)	132	95,6	113	81,9	102	73,9
T ₃₋₄ N ₀₋₁₋₂₋₃ M ₀₋₁ (n=60)	49	81,6	38	63,3	29	48,3
Комбинированное лечение (T₃₋₄N₀₋₁M₀₋₁) (n=140):		79,2		66,6		53,5
ТГТ + операция (n=68)	55	80,8	49	72,1	38	55,8
ТГТ + ПХТ(n=72)	56	77,7	44	61,1	37	51,3
Комплексное лечение T₃₋₄N₀₋₁₋₂M₀₋₁₋₂ (n=182):		91,2		78,3		61,8
АТГТ + операция + ПХТ (n=56)	52	92,9	44	78,5	35	62,5
Операция + ТГТ + ПХТ (n=78)	73	93,5	62	79,5	47	60,5
ПХТ + операция + ТГТ (n=48)	42	87,5	37	77,1	32	62,5

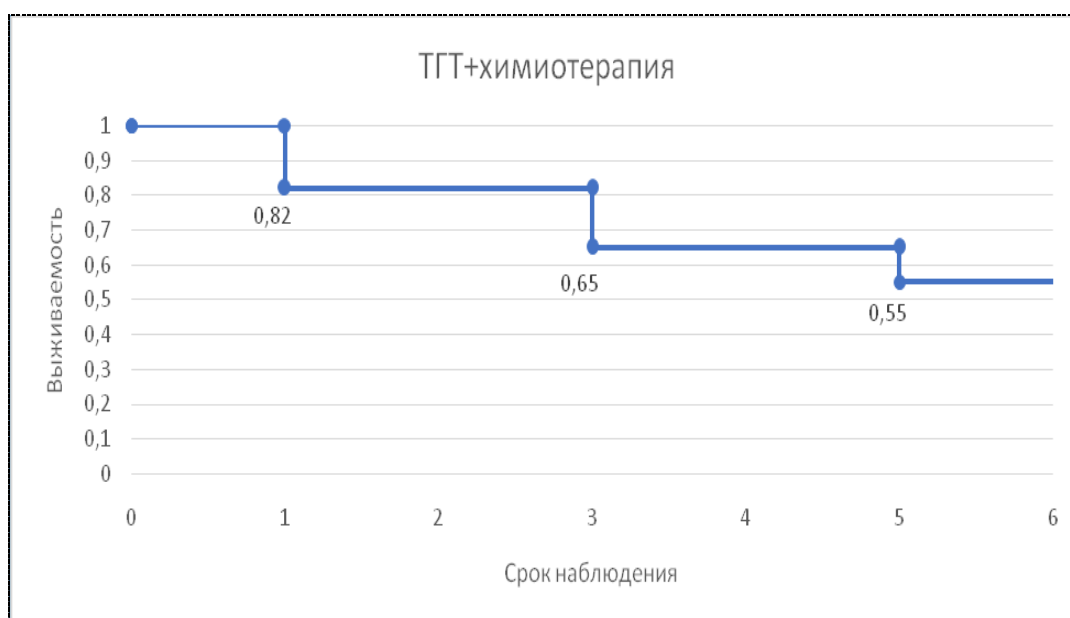


Рисунок 9.5 - Показатели общей выживаемости больных раком кожи, получивших комбинированное лечение ТГТ + ПХТ (n=72)

Распространение опухолевого процесса влияло на результаты лечения и прогноз после проведенной терапии.

Выживаемость больных после комплексной терапии ТГТ + операция + ПХТ (n=56) составила: 1-годичная – 92,9%, 3-летняя – 78,5, 5-летняя – 62,5%. Показатели общей выживаемости после проведения терапии в комплексе операция + ТГТ + ПХТ (n=78) мало отличались от выше упомянутой группы: 93,5%, 79,5% и 60,5%. При проведении лечения в комплексе неoadьювантная ПХТ + операция + ТГТ (n=48) показатели общей выживаемости заметно снизились: 1-годичная – 87,5%, 3-летняя – 77,1%, 5-летняя – 62,5%.

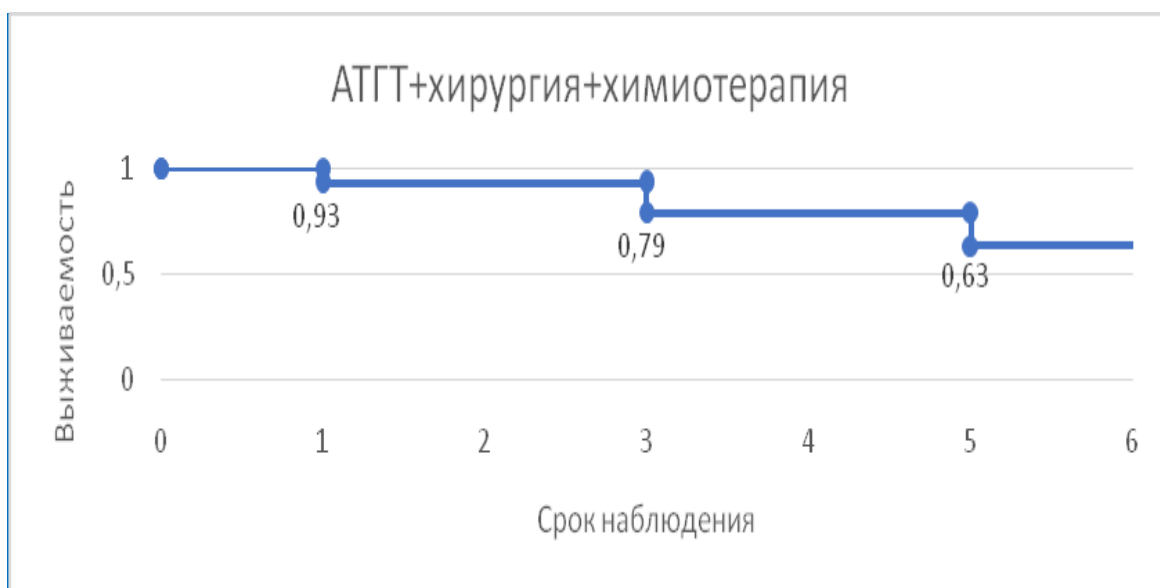


Рисунок 9.6А - Показатели общей выживаемости больных раком кожи в зависимости от вариантов использования ТГТ в комплексной терапии ТГТ + операция + ПХТ (n=56)

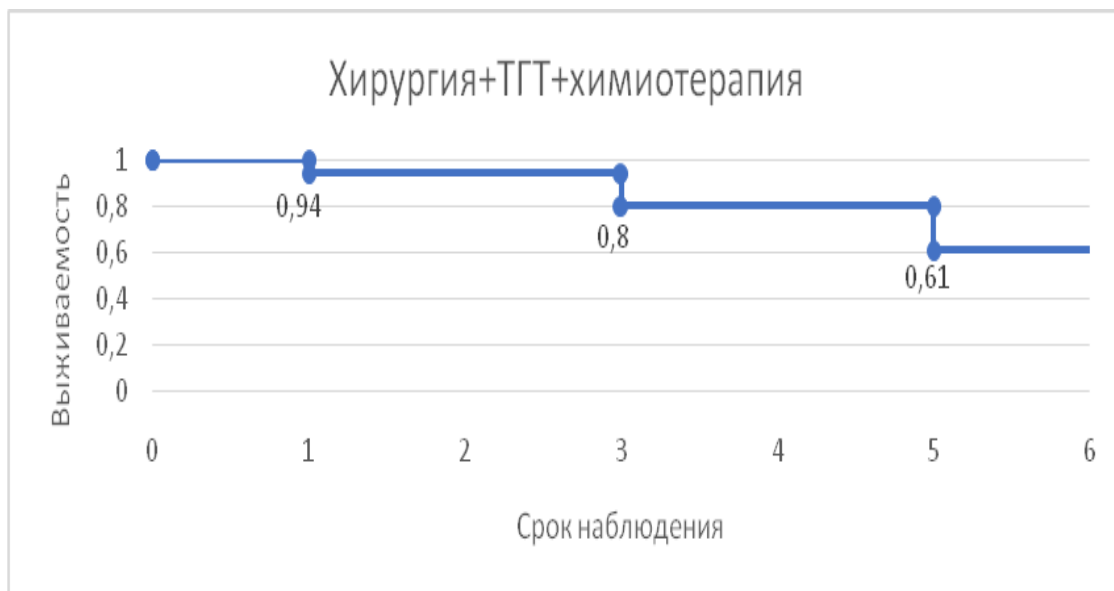


Рисунок 9.6Б - Показатели общей выживаемости больных раком кожи в зависимости от вариантов использования ТГТ в комплексной терапии операция + ТГТ + ПХТ (n=78)

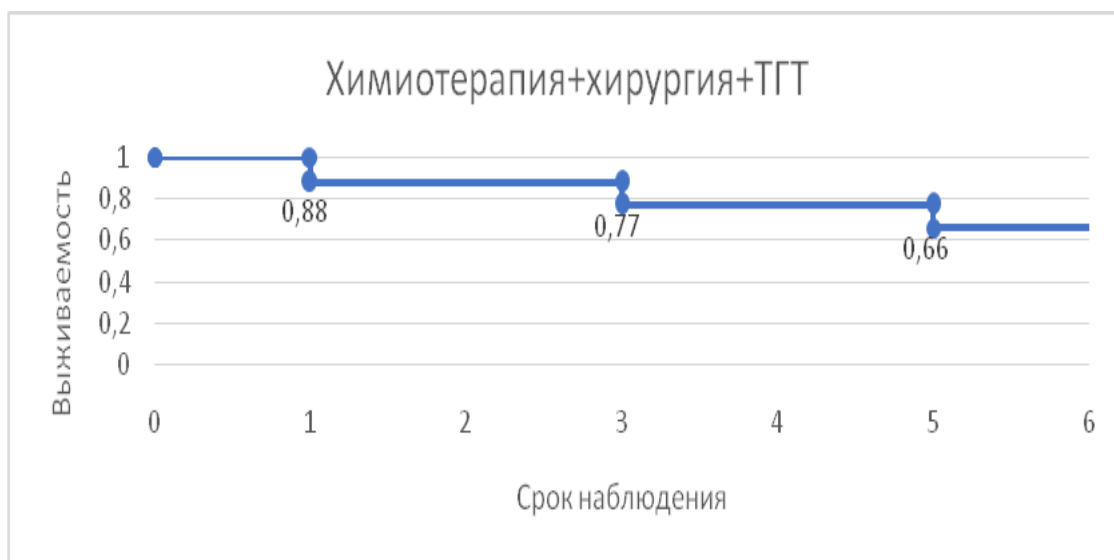


Рисунок 9.6В - Показатели общей выживаемости больных раком кожи в зависимости от вариантов использования ТГТ в комплексной терапии ПХТ + операция + ТГТ (n=48)

Резюмируя вышеприведенные данные, необходимо подчеркнуть, что применение лучевого лечения в различных вариантах терапии рака кожи даёт удовлетворительные результаты. Оно является одним из ведущих

компонентов комбинированного и комплексного лечения. Необходимо учесть, что комбинированную и комплексную терапию, по мнению ведущих радиологов, должны планировать и проводить в одном лечебном учреждении, т.к. перерывы между компонентами терапии, нарушение режимов и последовательности лучевой терапии могут повлиять на эффективность проведения лечебных мероприятий против рака кожи. Как видно из приведенных данных, общая выживаемость больных коренным образом зависит не только от стадии болезни, но и от последовательности видов противоопухолевого лечения, где одним из важных составляющих является лучевая терапия. На рисунке 9.7. для более наглядного сравнения эффективности ТГТ в зависимости от методов лечения мы объединили показатели общей выживаемости.

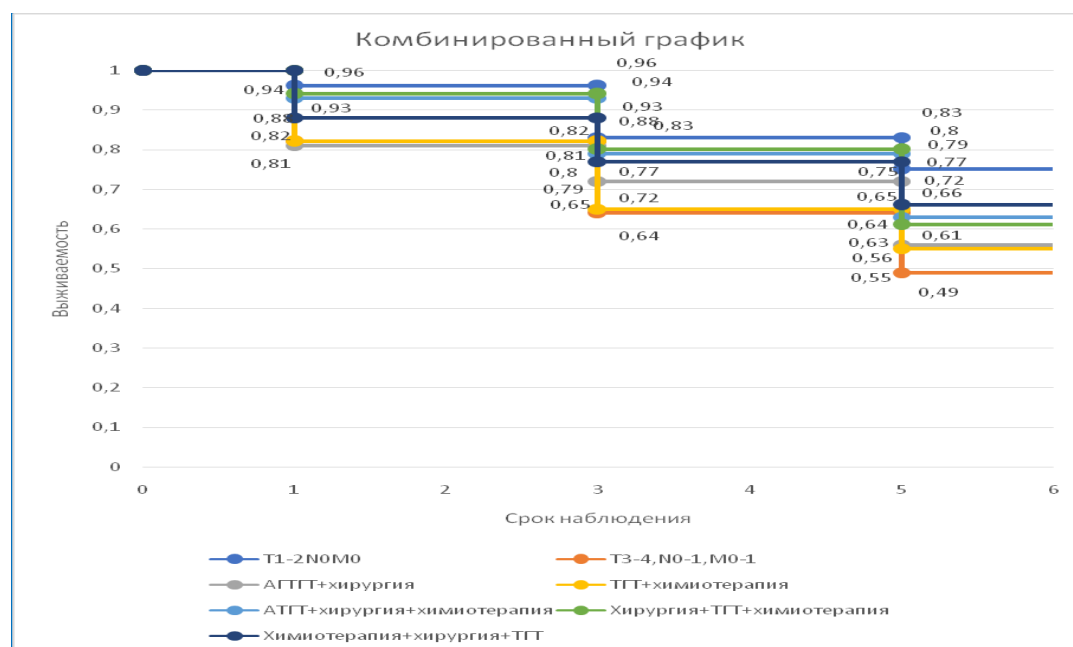


Рисунок 9.7 - Показатели 5-летней общей выживаемости больных раком кожи в зависимости от вариантов использования ТГТ в режиме монотерапии, комбинированного и комплексного лечения

Данные рисунка 9.7 убедительно свидетельствуют о том, что показатели одногодичной, 3-х и 5-летней выживаемости достигают 91,4,

72,56 и 66,1%, соответственно при применении ТГТ в монорежиме в ранних стадиях болезни. Для многих пациентов она являлась радикальным методом лечения и альтернативой хирургического вмешательства. У больных, имеющих более поздние стадии болезни, утешительные результаты достигнуты при применении ТГТ в комплексной программе в самых различных вариантах, выживаемость у этих пациентов составила 91,2, 78,3 и 61,8%, соответственно. Близкие результаты лечения рака кожи с применением монотелегамматерапии при ранних стадиях и комплексной терапии при распространенных стадиях рака кожи требуют дальнейшего изучения на клиническом материале.

На наш взгляд, это обусловлено системным воздействием компонентов комплексной терапии, как на первичную опухоль, так и на метастазы рака кожи. Монотелегамматерапия оказывает местное воздействие на опухолевый очаг на коже.

Выраженные низкие показатели общей выживаемости были отмечены при комбинированной терапии, включающей ТГТ: 79,2%, 66,6%, 53,5% соответственно. Это может быть обусловлено наличием неблагоприятных прогностических факторов, таких как возраст, морфологическое строение опухоли, неадекватный выбор противоопухолевых препаратов и нарушение режимов телегамматерапии.

Ниже приводим клинические примеры.

Клинический пример. Комбинированный метод: Операция+ рецидив+ЛТ

Больной А. (Амбулаторная карта №5523/19), 1955 г.р. (64 лет) обратился в ГУ РОНЦ МЗСЗН Р Тв 2019 г. с жалобами на наличие язвы после ожога в области кожи тыльной стороны подошвы левой стопы. (Рисунок 9.8.) общую слабость, зуд и сухость кожи и кровянистые выделения из раны.

ОПИСАНИЕ МАКРОМАТЕРИАЛА

Кожный лоскут размером 5,0x5 см, на нем образование с неровной поверхностью коричневого цвета, размером 3x2,5 см, распадающейся консистенции с 2 краев по 0,7 см. Приготовлено: 4 кассеты и 4 стекла.

Поверхность ткани состоит из утолщенного пласта зрелого многослойного плоского эпителия. Имеется очаг с дескомплексированными опухолевыми клетками небольшого размера шиповатой формы, с относительно крупными светлыми ядрами с большим количеством митозов, хорошо видимыми ядрышками, в зоне очага отмечается нарушение базальной мембраны, клетки неоплазмы инвазируют в дерму. Между клетками карциномы имеются небольшое число лимфоцитов.



**Рисунок 9.8 - Язвы после ожога в области кожи тыльной стороны подошвы
левой стопы**

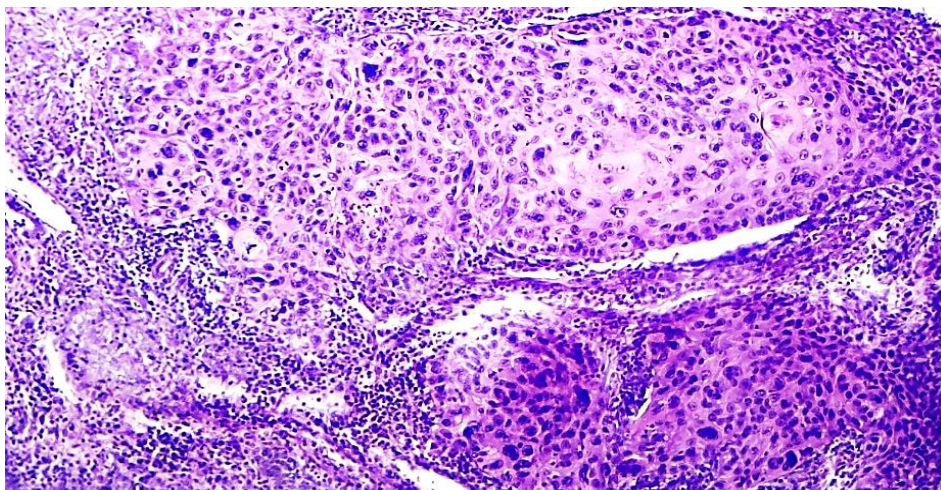


Рисунок 9.9 – Морфологическое заключение больного А.: Плоскоклеточная ороговевающая карцинома G-1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Плоскоклеточная ороговевающая карцинома G-1

Пациент обследован в условиях стационара. Имеющиеся изменения со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой, мочеполовой и других систем соответствовали возрасту пациента.

Status localis: кожная поверхность тыльной стороны подошвы левой стопы имеет послеожоговый и послеоперационный рубец. Послеоперационная линия имеет экзофитное образование, Тургор кожи снижен. Характер локализовано только на тыльные стороны подошвы левой стопы, не поражает другие анатомические структуры. Границы опухоли нечёткие, кожа вокруг гиперемирована. При дотрагивании образование кровоточит. Пальпаторно лимфатические узлы не увеличены.

Проведены УЗИ органов брюшной полости лимфатических узлов.

Рентген органов грудной клетки, выполнены общеклинические исследования, биопсия.

Морфологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак кожи, G₁ (рисунок 9.9).

Дигноз: Сг кожи тыльной стороны подошвы левой стопы T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀

II кл.гр.

9.2 Качество жизни больных раком кожи, получивших лучевую терапию

В течение многих лет эффективность противоопухолевой терапии онкологами измерялась количеством прожитых лет после лечения. При этом они не принимали во внимание сложности, обусловленные малой эффективностью терапии, прогрессированием опухолевого процесса, нерешенностью социальных и духовных проблем пациентов.

Появление высокотехнологичной медицинской аппаратуры, оказание качественно другого уровня помощи больным обеспечивают длительную клиническую ремиссию при многих локализациях злокачественных новообразований. Пациенты этой группы активно начали участвовать в повседневной жизни семей, общества. Наряду с понятием «выживаемость», появилось понятие «качество жизни», как неотъемлемый критерий эффективности лечения онкологических пациентов.

Качество жизни больных в онкологической практике – понятие растяжимое. Показатели качества жизни у пациентов с опухолями головного мозга, органов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта после проведенной терапии довольно отличаются от таковых при раке кожи, молочной железы, шейки матки, то есть наружных локализаций новообразований.

Вероятно, это связано с анатомо-физиологическими особенностями каждого органа, пораженного опухолью. В таких случаях низкое качество жизни связано с нарушением физиологических функций данного органа (желудка, легких, печени и т.д.).

С другой стороны, качество жизни не всегда одинаково оценивается врачом и самим пациентом. Врач не всегда в достаточно полном объеме может оценить все переживания онкологического больного, по которым он сам лично оценивает качество жизни.

Качество жизни нами оценено у 221 пациента, получавших лучевую терапию в самых различных вариантах противоопухолевой терапии.

В последние годы в онкологической практике клиницисты широко применяют индекс Карновского (0-100%) или шкалу ECOG (0-4 балла). При оценке общего состояния 221 пациента, получавших лучевую терапию по поводу рака кожи, мы получили следующие результаты (Таблица 9.4).

Как видно из таблицы 9.4 шкала Карновского объединяет исследованных пациентов в три категории:

- нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе. Таких пациентов было 62 (28,05%) - состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания. По шкале Карновского у больных состояние соответствует 100%.

Состояние исследованных больных другой группы, состоящей из 47 (21,26%) человек было оценено как 90% - нормальная активность у них сохранена, но имелись незначительные симптомы заболевания.

У 37 (16,74%) больных раком кожи, получивших лучевое лечение, сохранились умеренно выраженные симптомы болезни, и они нуждались в дополнительных усилиях для осуществления активности (80% по Карновскому).

Большую группу составили пациенты, у которых имело место ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости. По нашим наблюдениям, 23 (10,40%) пациента получили оценку состояния, равную 70% по шкале Карновского.

Эти пациенты обслуживали себя самостоятельно, но им было тяжело выполнять обычные действия или привычную работу. Некоторые пациенты - 19 (8,59%) человек иногда нуждались в сторонней помощи, но были способны обслуживать себя самостоятельно (60% по шкале Карновского).

В 50% по шкале Карновского оценено состояние 6 (2,71%) пациентов, которые часто нуждались в помощи и медицинском обслуживании. Самую тяжелую группу составили 9 (4,07%) пациентов, которые не могли обслуживать себя самостоятельно. Они нуждались в частых госпитализациях

или сторонней помощи. Большую часть времени они проводили в постели. Мы оценили их состояние в 40% по шкале Карновского.

Таблица 9.4 - Показатели общего состояния больных раком кожи по шкале Карновского после проведенной телегамматерапии (n=221)

Шкала Карновского (активность, %)			Количество во больных	
			абс.	%
Нормальная физическая активность, больной не нуждается в уходе	100	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания	62	28,05
	90	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания	47	21,26
	80	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях при умеренно выраженных симптомах заболевания	37	16,74
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	70	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе	23	10,40
	60	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам	19	8,59
	50	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание	6	2,71
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь	9	4,07
	30	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно	12	5,42
	20	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия	3	1,35
	10	Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания	3	1,35
	0	Смерть		

Больных, прикованных к постели, было 12 (5,42%) человек, их состояние соответствовало индексу 30%. Выраженные проявления болезни имели место у 3 (1,35%) больных, они нуждались в симптоматической терапии (20% по шкале Карновского).

Среди исследованных нами больных, получивших лучевое лечение и находившихся под динамическим наблюдением в терминальном состоянии, было 3 (1,35%) пациента с быстрым прогрессированием заболевания (10% по шкале Карновского).

Статус больных раком кожи, получивших телегамматерапию, мы оценили по шкале ECOG (Таблица 9.5). Оценка статуса больных проводилась в баллах с учетом их активности.

Таблица 9.5 - Оценка качества жизни больных раком кожи после проведения телегамматерапии по шкале ECOG (ВОЗ)(n=221)

Оценка статуса больного по шкале ECOG		Количество б-х	
		абс.	%
0	Больной полностью активен, способен выполнять все действия, как и до заболевания (90-100% по шкале Карновского)	109	49,32
1	Больной неспособен выполнять тяжелую работу, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80% по шкале Карновского)	60	27,14
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского)	25	11,31
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40 по шкале Карновского)	21	9,5
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20% по шкале Карновского)	6	2,71

Данные таблицы свидетельствуют о том, что:

- состояние 109 (49,32%) больных оценено **0 баллами**. Эти больные активные, способные выполнять все необходимые действия как и до болезни. По шкале Карновского их состояние соответствовало 90-100%.

- в **1 балл** оценивался статус 60 (27,14%) больных, которые неспособны выполнять ежедневную тяжелую работу. Они могут заниматься легким домашним трудом или канцелярской работой.

Статус 25 (11,31%) больных, которые лечились амбулаторно, могли себя обслуживать самостоятельно, более половины времени проводили активно в вертикальном положении, оценивался в **2 балла**(50-60% по шкале Карновского).

В **3 балла** (30-40% по шкале Карновского) оценили статус 21 (9,5%) пациента, которые были способны к неполному самообслуживанию, их состояние не позволяло находиться в вертикальном положении, поэтому более половины активного времени они проводили в постели.

Шестеро больных имели статус инвалида – 4 балла - они не могли себя обслуживать, были прикованы к постели, постоянно нуждались в сторонней помощи (10-20% по шкале Карновского).

Несомненно, даже больные, находящиеся в состоянии длительной клинической ремиссии, не смогут жить полноценно, как и до болезни. Рак кожи с его осложнениями вносит свои коррективы в жизнь пациентов. При этом, помочь пациентам, обеспечить их, по мере возможностей, удовлетворительным качеством жизни является первостепенной задачей медицинских работников, психологов, юристов, служителей духовенства.

Резюме

Показатели выживаемости онкологических больных раком кожи после проведенной комбинированной и комплексной терапии являются основными показателями эффективности лечения. Адекватный выбор лучевой терапии в составе противоопухолевых протоколов лечения значительно улучшает

качество жизни этих больных, порою возвратив их к полноценной привычной жизнедеятельности. Как видно, понятия «выживаемость» и «качество жизни» больных неразрывно связаны, дополняют друг друга. Мы определили выживаемость больных раком кожи по критериям – одногодичная, 3-летняя и 5-летняя общая выживаемость и установили, что общая выживаемость больных раком кожи $T_{1-2}N_0M_0$ стадий составила: одногодичная – 81,6%, 3-летняя – 81,8%, 5-летняя – 73,9%. Вероятно, такие показатели, несколько отличающиеся от данных литературы, обусловлены преклонным возрастом больных, которые могли быть прикованы к постели еще и по причине наличия у них соматических заболеваний.

Одногодичная общая выживаемость больных раком кожи $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадий, получавших монотелегамматерапию, составила 81,6%, 3-летняя – 63,3%, 5-летняя – 48,3%. Таким образом, ясно прослеживается снижение выживаемости больных по мере увеличения распространенности опухолевого процесса.

Комбинированное лечение (ТГТ + операция; ТГТ + ПХТ), проведенное 148 больным раком кожи $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ показало следующие результаты выживаемости: одногодичная – 80,8 и 77,7%, 3-летняя – 72,1 и 61,1%, 5-летняя – 55,8 и 51,3%, соответственно.

Комплексное лечение (n=182) больных раком кожи обеспечивает лучшие показатели выживаемости. Одногодичный показатель общей выживаемости у больных, перенесших ТГТ + операцию + ПХТ, составил 93,5%, 3-летняя выживаемость достигала уровня 79,5%, 5-летняя – 60,5%.

Эти же показатели при комплексном лечении в режиме ПХТ + операция + ТГТ составили: одногодичная – 87,5%, 3-летняя – 77,1%, 5-летняя – 62,5%, соответственно.

Таким образом, комплексное воздействие на опухоль кожи с применением высокотехнологичных методов даёт более обнадеживающие результаты и показатели выживаемости.

Анализ качества жизни 221 больного по шкале Карновского показал, что:

- статус 62 (28,05%) пациентов составил 100%
- статус 47 (21,26%) пациентов составил 90%
- статус 37 (16,74%) пациентов составил 80%
- статус 23 (10,4%) пациентов составил 70%
- статус 19 (8,59%) пациентов составил 60%
- статус 6 (2,71%) пациентов составил 50%
- статус 9 (4,07%) пациентов составил 40%
- статус 12 (5,42%) пациентов составил 30%
- статус 3 (1,35%) пациентов составил 20%
- статус 3 (1,35%) пациентов составил 10%.

Таким образом, более 80% пациентов, страдавших раком кожи, которые получили лучевую терапию, имели удовлетворительный уровень качества жизни, оставались активными и не нуждались в посторонней помощи.

Вышеприведенные данные убедительно показали, что лучевая терапия в лечении рака кожи на всех этапах является одним из ведущих методов противоопухолевого воздействия и обеспечения длительной клинической ремиссии болезни.

ГЛАВА 10

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак кожи является одной из нерешенных проблем клинической онкологии, несмотря на его доступность для диагностики и лечения [87, 95, 134, 158, 217, 359]. Изучение доступной нам литературы убедительно свидетельствует о том, что до настоящего времени отсутствуют золотые стандарты его лечения, поскольку предлагаемые специалистам различные методы комбинированного и комплексного лечения рака кожи не всегда дают хорошие результаты выживаемости [3, 58, 150, 160, 186, 360] и качества жизни пациентов [196, 294, 312]. В поисках оптимизации существующих методов и определения роли лучевой терапии в лечебном процессе мы провели анализ многолетнего опыта лечения заболевания в нашем коллективе.

С целью сопоставления полученных результатов лучевой терапии, как в монорежиме, так и в плане комбинированного и комплексного лечения рака кожи в разных стадиях, больных разделили на две группы:

1 группа (n=527) –больные, которые получали лучевую терапию по радикальной программе – пациенты с $T_{1-2}N_0M_0$ стадиями рака кожи;

2 группа (n=522) –больные, которые получали комбинированное и комплексное лечение по поводу $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадий рака кожи.

Среди исследованных больных 199 пациентов получали паллиативную лучевую терапию в поздних, запущенных стадиях рака кожи ($T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$).В эту же группу перешли еще 178 больных, у которых имелся рак кожи с прогрессированием опухолевого процесса во время и после лечения в связи с появлением рецидивов и метастазов. Паллиативное лечение в общей сложности получили 283 больных из 1049 исследованных пациентов (Приложение 3).

Согласно Международной классификации злокачественных новообразований (ВОЗ, 2018), по стадиям распространённости опухолевого процесса больные распределились следующим образом: $T_1N_0M_0$ (I стадия) –

284 (27,07%); T₂N₀M₀ (II стадия) – 243 (23,16%) больных; T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ (III стадия) – 323 (30,79%) больных; T₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ (IV стадия) – 199 (18,97%) пациентов.

Анализ данных морфологической принадлежности рака кожи у 1049 исследованных больных показал, что у большинства пациентов – 561 (53,47%), обнаружен плоскоклеточный рак кожи. Чуть реже, у 488 (46,52%) больных имел место базальноклеточный рак кожи.

Установлено, что результаты лучевой терапии во многом зависят от локализации и формы роста опухолей кожи [14, 15, 21, 62, 80, 352], в связи с чем мы определили эти параметры у исследованных больных. В результате мы пришли к заключению, что рак кожи зачастую локализуется в области головы и шеи – у 941 (89,7%) пациентов [16, 91, 359, 364]. Из этого количества больных в 327 (34,75%) случаях установлен плоскоклеточный неороговевающий рак кожи, у 177 (18,8%) больных – плоскоклеточный ороговевающий рак, у 437 (46,43%) больных был диагностирован базальноклеточный рак кожи.

В области туловища рак кожи локализовался у 57 (5,43%) больных, из которых у 29 (50,87%) пациентов имел место неороговевающий, у 5 (8,77%) – ороговевающий плоскоклеточный рак кожи; базальноклеточный рак установлен в 23 (40,35%) случаях.

Нередко рак кожи локализовался в области верхних конечностей – у 38 (3,62%) больных, из них: плоскоклеточный неороговевающий рак диагностирован в 11 (28,94%) случаях, плоскоклеточный ороговевающий - у 3 (7,89%) больных, в 24 (63,15%) случаях был установлен базальноклеточный рак. Значительно реже – в 13 (1,23%) случаях рак кожи локализовался в области нижних конечностей.

Полученные результаты при проведении лучевого лечения ранних стадий рака кожи убедительно доказывают её ведущую роль при применении её в режиме монотерапии. Эффективность применения монотелегамматерапии по радикальной программе у больных раком кожи

T₁N₀M₀стадии достигает 96,4% случаев излечения, а при T₂N₀M₀ стадии – 91,2%. Использование лучевой терапии до и после хирургического иссечения рака кожи в ранних стадиях (173больных) также обеспечивает хорошие результаты и достигает 97,2% (T₁N₀M₀) и 95,4% (T₂N₀M₀) случаев, соответственно.

Из 621 пациента у 28 (4,5%) больных в различные сроки возникли рецидивы и метастазы в лимфатических узлах, у одного пациента диагностировано метастазирование рака кожи T₂N₀M₀ стадии в околоушную железу через год после проведенной лучевой терапии.

Больным раком кожи проводилось лучевое лечение как составная часть комбинированного и комплексного лечения. Адекватное использование лучевой терапии в лечении рецидивов и метастазов рака кожи даёт утешительные результаты. Изучение общей и безрецидивной выживаемости больных раком кожи T₁₋₂N₀M₀ стадий показало, что достоверно значимое влияние на продолжительность жизни по общему и безрецидивному критериям оказывают локализация и строение опухоли. Так, показатели безрецидивной 5-летней выживаемости у больных раком кожи составили 87,0±5,2% (T₁N₀M₀) и 82,0±5,6% (T₂N₀M₀).

Что касается морфологических прогностических факторов, достоверно значимым оказалось то, что «неблагоприятные» гистологические критерии способствуют снижению отдаленных результатов лечения у больных с T₁₋₂N₀M₀ стадиями рака кожи. Так, в группе пациентов с плоскоклеточным неороговевающим раком кожи с T₁₋₂N₀M₀ стадиями опухолевого процесса 5-летняя общая выживаемость снижается до 72,0±4,0%, а безрецидивная до 63,0±10,1%, у больных с базальноклеточной формой рака кожи T₁₋₂N₀M₀ стадий подобной закономерности не отмечено.

Лучевая терапия может успешно применяться в лечении ранних стадий рака кожи, наряду с другими методами. Возможности его широкого применения как самостоятельно, так и в комбинированном и комплексном лечении обеспечивают надежные результаты излечения. Адекватный выбор

варианта лучевого воздействия при лечении рака кожи на ранних стадиях – залог длительной клинической ремиссии болезни и улучшения качества жизни больных.

Определена прямая связь между стадией опухолевого процесса, показателями выживаемости, и качеством жизни больных T₃₋₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадиями болезни [10, 89, 90, 125, 233]. Исследование результатов лечения этой группы больных проводилось с учетом, как субъективных, так и объективных данных [283, 332, 361, 370, 401].

Анализ субъективных данных показал значительное улучшение состояния 92 больных из 134, получивших ТГТ в режиме монотерапии. После первого курса ТГТ 159 (30,45%) пациентов из 522 отмечали улучшение соматического состояния, физической активности, улучшение аппетита, отсутствие депрессивного синдрома.

Объективное состояние больных после проведения лучевой терапии оценивали в процессе комплексного обследования в динамике, что включало повторное морфологическое исследование материалов, лабораторную оценку данных крови и мочи, УЗИ и КТ по показаниям. В эту группу включены 235 (45,01%) больных из 522, у которых мы смогли оценить объективное состояние до и после проведения лучевой терапии. Так, после применения монотелегамматерапии у 112 пациентов имело место активное улучшение в виде уменьшения объема границ опухоли, её размеров, улучшения показателей крови. Уменьшение выделений из изъязвленных поверхностей метастазов в лимфатические узлы отмечено у 74 больных из 112, что составило 21,45% случаев.

Обнадеживающие объективные результаты установлены в группах пациентов, получавших лечение в режиме ТГТ + операция + ТГТ (n=50), из них у 32 (64,0%) больных отмечено заметное улучшение состояния, у 15 (30,0%) – стабилизация процесса, у 3 (6,0%) – ухудшение состояния.

При объективной оценке состояния 36 больных, получивших лечение в режиме ТГТ + операция, у 31 (86,11%) наступило улучшение соматического

состояния, у 15 больных – без изменений, у 3 больных отмечено ухудшение состояния по причине генерализации процесса.

Сопоставление полученных данных свидетельствует о значимой роли лучевой терапии в монорежиме, так и как компонента комбинированного и комплексного лечения распространенного рака кожи различных локализаций.

Таким образом, больные с запущенными формами рака кожи $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадий не являются инкурабельными. Правильная оценка распространенности опухолевого процесса и адекватный выбор методологических подходов к лучевой терапии как в монорежиме, так и как компонента высокотехнологичной онкологической помощи пациенту даёт обнадеживающие результаты. Следует отметить хорошую переносимость лучевой терапии пациентами, вопреки существующим мнениям. В настоящее время исследователи, концентрируют свои усилия на разработке органосохраняющих методов лечения онкологических больных, которые позволяли бы улучшить или сохранить качество жизни пациентов, а также продемонстрировать высокую эффективность применяемых методов лучевого лечения. Обнадеживающим является тот факт, что специалисты разрабатывают новое программное обеспечение, которое позволит провести оптимальное планирование лучевого лечения. Лучевая терапия у больных раком кожи в поздних ($T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) стадиях является одним из основных компонентов противоопухолевого воздействия [66, 121, 334, 363].

Существующее представление о возрастных ограничениях при проведении лучевой терапии дискутируется в течение многих лет [35, 40, 90, 97, 185, 241]. Для изучения этого вопроса из 1049 исследованных пациентов мы отобрали 32 (3,05%) больных раком кожи, которые относились к возрастной категории долгожителей. Все больные при первичном обращении в специализированное лечебное учреждение были старше 90 лет. Некоторые из них находились под наблюдением и лечились в течение нескольких лет в непрофильных учреждениях, им проводили различную терапию по поводу

продолженного роста, рецидивов и метастазов. Опухоли локализовались в различных анатомических областях. С учетом морфологических и общеклинических данных у 6 (18,79%) больных выявлен рак кожи стадии $T_1N_0M_0$, у 6 (18,79%) - $T_2N_0M_0$, у 14 (43,79%) - $T_3N_{0-1-2-3}M_{0-1}$, у 6 (18,79%) - $T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$, что свидетельствует о позднем обращении к онкологам, несмотря на визуальную локализацию рака кожи. Исключительно хирургическое вмешательство было проведено только 5 (15,62%) из 32 пациентов, телегамматерапия как самостоятельный вид лечения – 5 пациентам с заболеванием в стадии $T_{1-2}N_0M_0$ стадией. 5 (15,62%) больных с заболеванием в стадии $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ получали ТГТ в монорежиме, вероятно, в связи с наличием противопоказаний или невозможностью использования других методов лечения. Полихимиотерапия в самостоятельном варианте проведена 1 пациенту; комбинированная терапия (ТГТ + операция) – 9 (28,12%); химиолучевое лечение – 3 (9,37%); комплексная терапия (ТГТ + операция + полихимиотерапия) – 3 (9,37%).

Многочисленные научные исследования, посвященные раку кожи, убедительно доказывают, что он преимущественно встречается у пациентов пожилого и старческого возраста (60-75 лет) [35, 40, 90, 97, 185]. Наш опыт лечения 1049 больных раком кожи подтверждает этот факт. Для лечения больных раком кожи разработаны стандартные подходы, и клиницисты добиваются неплохих результатов на ранних стадиях заболевания. Принято считать возраст пациента относительным, а в некоторых случаях абсолютным противопоказанием для проведения противоопухолевой терапии. Оценка риска развития рака кожи показала, что он нередко встречается и у долгожителей (лиц старше 90 лет) и составляет 3,05% от общего числа заболевших. Достоверно часто рак кожи у пациентов-долгожителей локализовался в области головы и шеи (40,63% случаев) и нижних конечностей (28,12% случаев). Следует отметить, что у 4 из 9 больных опухоль развивалась на фоне различных травм и заболеваний кожи. Большинство пациентов (21 – 65,62%) из 32 больных, несмотря на

визуальную локализацию опухоли, обратились к онкологам поздно, когда уже возникли местно-распространенный процесс или метастазы ($T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$).

Комбинированная и комплексная терапия была малорезультативной. При этом, в ближайшие сроки после лечения признаки остаточной опухоли были выявлены у 6 (28,51%) из 21 пациента, рецидивы у 4 (19,04%), метастазирование в отдаленные лимфатические узлы у 3 (14,28%). Вероятно, агрессивное течение рака кожи у больных-долгожителей объясняется не только биологическими особенностями заболевания, но и физиологическими особенностями организма пациентов. Вопреки существующим мнениям, большинство пациентов-долгожителей с раком кожи могут перенести комбинированную и комплексную терапию, включая неоднократные курсы лучевой терапии при адекватном их применении [174, 241].

Несмотря на преклонный возраст, наличие сопутствующих заболеваний, ограниченные физические возможности, пациенты-долгожители нуждаются в проведении адекватных методов специализированного лечения. Возраст старше 90 лет не является абсолютным противопоказанием для противоопухолевой терапии, наоборот, её адекватный выбор значительно улучшает качество жизни больных [174, 306].

При появлении рецидивов и метастазов рака кожи у пациентов-долгожителей можно проводить комбинированную и комплексную противоопухолевую терапию после тщательной оценки их состояния.

Наш опыт лучевого лечения больных раком кожи в условиях пандемии COVID-19 является поисковым исследованием. Все сотрудники научного центра были вакцинированы по рекомендации МЗСЗН РТ. Из 32 больных раком кожи у 24 были продолжены сеансы лучевой терапии, несмотря на положительные тесты ПЦР, 8 больных не смогли завершить терапию по причинам тяжелого течения COVID-19. Надо отметить, что пациенты переносили болезни в легкой или средней тяжести без традиционных

осложнений. Этому способствовала противовирусная терапия, рекомендуемая нашими специалистами.

Кроме того, лучевая терапия проводилась в щадящих режимах гиподифракционированными дозами. Опыт лечения убедительно доказывает необходимость персонализированного подхода к терапии с учётом анатомо-физиологических особенностей кожного покрова [111, 114, 118, 160, 271, 281].

Предложенная методика лучевой терапии больных раком кожи, локализованным в области головы и шеи, в условиях пандемии COVID-19 с назначением разовой очаговой дозы 3 Гр ежедневно и суммарной очаговой дозой 30 Гр сокращает частоту посещений пациентами клиники на 30% методика лечения рака кожи с локализацией в области туловища и конечностей (РОД – 5 Гр через день, СОД – 50 Гр) – на 50%. Несмотря на тяжелые условия карантина COVID-19 мы продолжали лучевое лечение больных, инфицированных в процессе телегамматерапии. Лучевое лечение проводилось со строгой минимализацией возможностей инфицирования пациентов и персонала. Несмотря на это, в процессе лечения наблюдалось инфицирование пациентов, что осложняло положение лучевого терапевта. Пациенты при первичном обращении в поликлинику центра получали вакцину по схеме, организованно. Комплекс противовирусных мероприятий, назначаемых больным раком кожи, состоял из препаратов, предотвращающих тромбообразование, обеспечивающих антибактериальную, поддерживающую терапию. Все 24 пациента получили курсы лучевого лечения в полном объёме.

При этом были получены обнадеживающие результаты, через год все исследованные пациенты были живы. Остается уверенность в том, что, в случае возникновения подобной ситуации, можно применять предложенные нами методологические подходы к лучевой терапии рака кожи.

Методы специальной противоопухолевой терапии нередко вызывают нежелательные побочные эффекты или осложнения, радиотерапевтическое

воздействие не исключение [164, 175, 194, 216, 386]. Причинами возникновения подобных осложнений, в основном, является излишнее облучение кожи и подлежащих тканей, выбор неадекватных доз ионизирующего излучения. Установлено, что участки кожи человека обладают разной чувствительностью к телегамматерапии. Кожа головы и шеи должна подвергаться более щадящим методам лучевой терапии. Из 1049 исследованных нами больных раком кожи у 496 (47,28%) пациентов имели место: побочные эффекты – у 317 (63,91%) и у 179 (36,09%) – осложнения, которые нуждались в применении медикаментозного лечения. Ранние побочные эффекты в виде покраснения кожи наблюдались у 213 (67,19%) больных из 317 исследуемых в этой группе, шелушение кожи – у 176 (55,52), мокнущие эрозии – у 34 (11,33%), зуд кожи – у 169 (53,31%) и болезненность – у 128 (40,38%) больных, сухость кожи – у 84 (28, 0%). Ранние осложнения носили транзиторный характер и не нуждались в медикаментозной терапии.

Среди поздних побочных эффектов, развившихся в разные сроки через три месяца после завершения лечения наиболее часто встречался некроз небольших участков на леченой области кожи – у 78 (43,57%) при динамическом наблюдении больных, стойкая гиперпигментация имела место у 75 (41,9%), фиброз подкожной клетчатки – у 69 (38,55%) больных, гипопигментация – у 39 (19,9%), телеангиоэктазия - в 13 (6,63%) случаях, необратимое облысение – в 18 (9,18%).

После проведённой терапии рака кожи под диспансерным наблюдением находились все больные с ранними (n=317) и поздними (n = 179) побочными эффектами. В процессе наблюдения у больных были выявлены следующие осложнения: лучевые повреждения в виде фиброза участка леченой кожи – у 236 (47,58%), на втором месте по частоте отмечались лучевые язвы – у 123 (24,8%), поздние лучевые дерматиты – у 84 (16,93%), индуративный отёк – у 56 (11,29%) и у 56 (11,29%) развились серозиты.

Опыт применения лучевой терапии показывает, что нежелательные эффекты и осложнения во многом зависят от локализации опухоли кожи [100, 123, 155, 247-253]. Рак кожи, локализованный в анатомической близости к таким органам как орбита, слизистая полости рта, органам слуха, требует тщательного расчёта доз, площади зоны облучения, применения защитных процедур в процессе лечения [21]. Мы стремились к устранению указанных недостатков, разработать способ не инвазивного поступления лекарственных веществ в опухоль и окружающие её интактные ткани, а также, вне зависимости от процессов пищеварения в желудочно-кишечном тракте, обеспечить терапевтическую дозу лекарственных средств для профилактики и лечения осложнений лучевой терапии лечения. Предлагаемый нами способ применения линимента бальзамического Хитинидазол для лечения постлучевых осложнений рака кожи использовался у 63 пациентов в возрасте 55-80 лет. Предложенный способ лечения осуществляется следующим образом: перед каждым сеансом лучевого лечения, после тщательной обработки кожи, еще раз проверяют чистоту кожи в зоне опухоли. Проводится лучевое лечение. После лучевого лечения обрабатываются раны, попадающие в зону облучения, наносится мазь Хитинидазол. Больному назначается повторное применение линимента бальзамического Хитинидазол перед сном. Данный курс назначается с первого дня и до завершения полного курса лечения, а после окончания курса лучевой терапии назначается применение мази дома в течение месяца. Применение мази обеспечивает очищение язвы от гнойного налета, активную регенерацию и заживление язвенных дефектов кожи. Экспериментальные исследования показали, что препарат вызывает стимуляцию роста грануляционной ткани через активацию биогенных стимуляторов воспаления, вырабатываемых тучными клетками, путем активной гиперемии и пролиферации фибробластов, что способствует пролиферации эпителия и репарации раневой поверхности. Отмечается

улучшение микроциркуляции за счёт активного образования кровеносных капилляров.

В последние годы онкологи Таджикистана провели обширные изучения особенностей рака кожи, оценили возможности диагностики, хирургического лечения этой патологии, изучили роль комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований кожи [75, 76, 77, 78, 126, 179, 180]. Несмотря на это, остаются нерешенными проблемы, связанные с оценкой эффективности лучевой терапии как основного компонента различных схем лечения, не изучены возможности радикальных программ лучевой терапии с выбором оптимальных доз воздействия на опухоли кожи, пути профилактики ранних и поздних осложнений [32, 62, 70, 160, 261, 283].

Правильный выбор вариантов использования лучевой терапии в режиме монотелегамматерапии, комбинированной и комплексной терапии с определением доз облучения, применение профилактических способов, предложенных нами, значительно облегчает состояние больных, предотвращает появление нежелательных постлучевых реакций и повреждений кожи.

Одним из основных методов улучшения качества жизни больных распространенным раком кожи является оказание паллиативной помощи [2, 4, 26, 133, 148, 149, 162].

Онкологи считают, что нет «инкурабельных» онкологических больных, они все нуждаются в медицинской и социальной помощи до конца жизни. Нами проведён анализ результатов паллиативного лечения 283 пациентов. Паллиативная лучевая терапия в самостоятельном режиме нами применялась у 157 больных, чаще всего (43,95% случаев) это были больные с более сохранным общим статусом. Они успешно переносили двухэтапное лечение (СОД – 60 Гр) и отмечали улучшение состояния в виде уменьшения интенсивности боли, прекращения кровотечения, уменьшения самой опухоли.

Увеличение суммарной очаговой дозы до 70 Гр у 46 (16,25%) больных дали такие же результаты при использовании монотелегамматерапии.

Таким образом, паллиативная лучевая терапия рака кожи в самостоятельном режиме может облегчить состояние тяжелых больных.

Применение паллиативной лучевой терапии в комбинации с полихимиотерапией как в неoadъювантном, так и адъювантном режимах дало утешительные результаты у 87 больных с далеко зашедшими стадиями рака кожи: 19 пациентам проводили телегамматерапию до СОД – 40 Гр, у всех остальных пациентов применяли двухэтапную терапию (по схеме двух этапов до СОД – 60 Гр получали 32 (36,78%) пациента, до СОД – 70 Гр - 24 (27,58%) , однократные режимы лучевой терапии в дозе РОД – 8 Гр, СОД – 8 Гр получали 5 (5,74%) больных, еженедельную схему лучевого лечения до СОД – 30 Гр - 7 (8,05%) больных).

Дискутабельным остается применение лучевой терапии в комплексном лечении рака кожи [182, 186]. Среди исследованных больных были пациенты с прорастанием небольшой опухоли в кости скелета, либо метастатическим поражением отдаленных органов ($T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$), при этом, консилиум обосновал необходимость применения комплексной терапии с компонентом лучевой терапии с паллиативной целью у 29 больных, у которых после хирургического вмешательства исчезли боли и запах, вызванные распространенной опухолью. Несомненно, эти вмешательства носили не радикальный характер.

Таким образом, паллиативная лучевая терапия при запущенных стадиях рака кожи может применяться в разных вариантах противоопухолевого лечения. Выбор метода паллиативной лучевой терапии зависит от общего статуса пациентов, степени распространенности опухолевого процесса и наличия/отсутствия метастазов.

Основным показателем лечения рака кожи являются показатели выживаемости [24, 233, 369, 370, 401] и качества жизни больных [10, 89, 90,

125, 333, 361], находящихся в состоянии длительной клинической ремиссии. Мы изучили показатели выживаемости 527 больных раком кожи разных стадий ($T_{1-2}N_0M_0$) в зависимости от возраста пациентов. Общая 5-летняя выживаемость больных до 50 лет составила 89,62%, в возрасте 50-70 лет – 62,75%, старше 70 лет – 41,27%. Определить точную причину смерти пациентов нередко не представляется возможным, поскольку большинство больных находились в преклонном возрасте, кроме того, адекватно установить показатели выживаемости в требуемые сроки диспансеризации оказалось невозможно из-за отдалённости районов проживания больных.

Радикальное лучевое лечение рака кожи, отсутствие рецидивов и метастазов при ранних стадиях патологии обеспечивали полное возвращение больных к привычной жизни. Они повторно не обращались за врачебной помощью.

Оценка результатов лучевого лечения больных в ранних стадиях рака кожи показала, что при $T_1N_0M_0$ ($T_1 \geq 1$ см) годовичная выживаемость составила 100%, 3-летняя – 98%, 5-летняя – 92%. Выживаемость больных в $T_2N_0M_0$ стадии ($T_2 \geq 2$ см) составила 99,2; 95,4%; 84,5% соответственно.

Установлено, что размеры опухоли и стадийность болезни являются значимыми критериями выживаемости больных.

Полученные данные свидетельствуют, что в поздних стадиях болезни показатели выживаемости значительно снижаются. Так, при местно-распространённом раке кожи, $T_3N_0M_0$ стадии годовичная выживаемость составила 81,8%, 3-летняя – 74,6%, 5-летняя - 67,5%. Развитие метастазов и прорастание опухоли в близлежащие анатомические структуры ($T_4N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) коренным образом влияют на показатели выживаемости больных раком кожи, при этом, годовичная выживаемость составила 78,2%, 3-летняя – 68,4%, 5-летняя – 61,1%.

Таким образом, показатели 5-летней выживаемости заметно снижаются с нарастанием стадии распространения опухолевого процесса. Общая 5-летняя выживаемость в зависимости от распространенности опухолевого

процесса составила: T₁N₀M₀ стадии -92,3%; T₂N₀M₀ стадии – 84,5%; T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ 67,5%; T₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ стадии – 61,1%.

Общая кумулятивная выживаемость больных плоскоклеточным ороговевающим раком кожи нами прослежена у 125 пациентов, она составила: одногодичная - 81,6%, 3-летняя – 67,2%, 5-летняя - 52,8%. Показатели выживаемости больных плоскоклеточным неороговевающим раком у такого же количества пациентов (n=125) была ниже и составила: одногодичная - 74,4%, 3-летняя – 62,4%, 5-летняя - 43,2%.

Установлено, что прогноз терапии базальноклеточного рака кожи более утешительный. Из прослеженных 187 больных до 1 года живы 152 (81,2%), до 3 лет – 139 (74,3%), до 5 лет – 128 (66,8%). Показатели выживаемости больных раком кожи железистого строения (аденокарцинома) также неутешительные: 13,7% пациентов не пережили годичный рубеж, 74,5% пациентов прожили три года, к пятилетнему сроку в живых осталось 48,2% пациентов.

Более вероятно, что обнадеживающие показатели выживаемости больных плоскоклеточным ороговевающим раком кожи обусловлены высокой дифференцировкой опухолевой ткани. Эти опухоли обладают высокой чувствительностью к лучевой терапии. Хорошие прогностические данные при базальноклеточном раке кожи обусловлены биологически неагрессивным течением болезни, низкими показателями метастазирования и рецидивирования. Большинство пациентов этой группы страдали местно-распространенными формами T₃N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁, T₄N₀₋₁₋₂₋₃M₀₋₁ болезни.

Учитывая тот факт, что лучевое лечение у исследованных больных применялось в различных вариантах - монотелегамматерапия, как компоненты комбинированной и комплексной терапии, мы сочли интересным дать оценку общей выживаемости пациентов в зависимости от видов противоопухолевой терапии.

Выживаемость пациентов (n=138), получивших ТГТ в монорежиме в стадии T₁₋₂N₀M₀ рака кожи составила: до 1 года – 95,6%; до 3 лет – 81,8%; до

5 лет – 73,9%. У больных, имеющих $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадию распространенности опухолевого процесса (n=60), показатели общей выживаемости значительно ниже: : до 1 года – 81,6%; до 3 лет – 63,3%; до 5 лет – 48,3%.

Результаты лучевой терапии в комбинированном лечении рака кожи прослежены у 140 пациентов. Комбинированная терапия проводилась, в основном, больным раком кожи $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадии болезни, так, при проведении терапии в комбинации ТГТ + операция (n=68 больных) общая выживаемость составила: одногодичная – 80,8%, 3-летняя – 72,1%, 5-летняя – 55,8%.

Показатели выживаемости у больных раком кожи после комплексной терапии (n=182) значительно лучше, независимо от вариантов предпринятых подходов к лечению. Необходимо подчеркнуть, что в этой группе более 72% больных имели $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ стадии болезни. Распространение опухолевого процесса влияло на результаты лечения и прогноз после проведенной терапии.

Выживаемость больных после комплексной терапии ТГТ + операция + ПХТ (n=56) составила: 1-годичная – 92,9%, 3-летняя – 78,5, 5-летняя – 62,5%. Показатели общей выживаемости после проведения терапии в комплексе операция + ТГТ + ПХТ (n=78) мало отличались от вышеупомянутой группы: 93,5%, 79,5% и 60,5%, соответственно. При проведении лечения в комплексе неoadьювантная ПХТ + операция + ТГТ (n=48) показатели общей выживаемости заметно снизились: 1-годичная – 87,5%, 3-летняя – 77,1%, 5-летняя – 62,5%.

Неотъемлемым компонентом показателей выживаемости больных раком кожи является качество жизни пациентов. Тщательный анализ качества жизни больных раком кожи после лучевой терапии как в монорежиме, так и в комплексе с другими методами воздействия на опухоль показал правомочность её применения не только при ранних, но и более поздних генерализованных формах болезни. Нам удалось оценить качество

жизни 221 пациента по шкале Карновского. Установлено: 100% активность отмечена у 62 (28,05%) больных; 90% - у 47 (21,26%); 80% - у 37 (16,74%); 70% - у 23 (10,4%); 60 - у 19 (8,59%); 50% - у 6 (2,71%); 40% - у 9 (4,07%); 30% - у 12 (5,42%); 20% - у 3 (1,35%); 10% - у 3 (1,35%).

Таким образом, более 80% пациентов имели статус активности более 60% по шкале Карновского. Эти пациенты не нуждались в сторонней помощи.

С учетом результатов лучевой терапии рака кожи, мы предлагали клиницистам разработанную нами широко направленную и эффективную методологию диагностики и лечения рака кожи с целью оптимизации существующих традиционных подходов противоопухолевого воздействия

Проведенные нами исследования результатов лучевой терапии рака кожи у 1049 пациентов в Республике Таджикистан убедительно показали, что она является одним из эффективных методов воздействия на опухоли кожи. Высоко технологичный метод может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами. Полученные результаты терапии весьма утешительные и обеспечивают длительную безрецидивную клиническую ремиссию у большинства пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что использование лучевой терапии в ранних стадиях рака кожи в самостоятельном режиме может носить радикальный характер, поскольку обеспечивает полное излечение больных в 92-98% случаев. При этом, 5-летняя выживаемость пациентов достигает $91,2 \pm 8,4\%$ случаев [1.-А, 11.-А, 20.-А, 22.-А, 26.-А].

2. Лечение рака кожи поздних стадий ($T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) требует применения комбинированных и комплексных методов, при этом лучевая терапия может использоваться в различных режимах и являться основным компонентом специального лечения [4.-А, 6.-А, 7.-А, 12.-А, 17.-А, 39.-А].

3. Разработанная методика лечения у пациентов-долгожителей является одним из эффективных подходов и обеспечивает удовлетворительный эффект в 79% случаев. Возраст >90 лет не является абсолютным противопоказанием для проведения противоопухолевой терапии рака кожи, наоборот, его адекватный выбор улучшает качество жизни особой категории больных [2.-А, 21.-А, 23.-А, 28.-А, 30.-А, 31.-А, 36.-А].

4. Лечение рака кожи в условиях пандемии остаётся дискуссионным. В процессе лучевой терапии необходимо строго минимизировать возможность инфицирования пациентов и персонала. Методология должна быть направлена на проведение щадящего комбинированного лечения одновременным использованием разработанной противовирусной терапии и реабилитации больных [8.-А, 27.-А, 29.-А, 38.-А].

5. Ранние осложнения комбинированной и комплексной терапии являются транзиторными и проходят через 12-15 дней после начала лечения. Разработанные методики терапии побочных эффектов лучевой терапии с применением Колетекса являются эффективными вариантами профилактики и лечения осложнений лучевой терапии [15.-А, 18.-А, 24.-А, 33.-А, 34.-А, 37.-А].

6. Паллиативной терапии подвергаются более 28% больных раком кожи после первичного обращения за специализированной помощью. Нередко, в

17,5% случаев, после проведенной противоопухолевой терапии, в связи с развитием рецидивов и появлением метастазов болезни, пациенты нуждаются в симптоматической терапии. При этом у 53,8% больных отмечается субъективное улучшение статуса, у 24,5% - объективное, что положительно влияет на качество жизни и социальный статус пациентов [3.-А, 5.-А, 9.-А, 10.-А, 14.-А, 19.-А].

7. Показатели выживаемости и качества жизни больных раком кожи после лечения являются основными критериями эффективности лечения. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных раком кожи ранних стадий, $T_{1-2}N_0M_0$, достигает 92,1%, а в поздних стадиях рака кожи, $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$ – 73,4% [13.-А, 25-А, 32.-А, 35-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Больным раком, развившимся на неизменной коже, после установления ранних $T_{1-2}N_0M_0$ стадий должна быть предложена монотелегамматерапия по радикальной программе, что дает эффект полной регрессии опухоли. Пациентам, страдающим раком кожи из рубцов, рекомендуется проведение комбинированного или комплексного лечения с использованием лучевой терапии и в ранних стадиях болезни.

2. Необходимо учитывать тот факт, что больные раком кожи более поздних стадий ($T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) нуждаются в проведении комбинированной или комплексной терапии. При этом, лучевая терапия является неотъемлемым компонентом неoadъювантного и адъювантного режимов запланированного химиотерапевтического, либо хирургического лечения.

3. Методика лучевой терапии у пациентов-долгожителей должна носить щадящий характер и применяться после тщательной подготовки пациентов и планирования доз воздействия на опухоль. Разработанный способ лечения подобных больных является эффективным и не вызывает осложнений в период проведения и после лучевой терапии.

4. Комбинированное лечение больных раком кожи, инфицированных COVID-19, в период пандемии рекомендуется проводить со строгим соблюдением карантинных требований с обязательным параллельным проведением противоковидной терапии.

5. Профилактикой послелучевых осложнений у больных раком кожи является тщательное правильное планирование телегамматерапии с применением защитных средств на здоровых участках кожного покрова. Для профилактики нежелательных эффектов и осложнений лучевой терапии рекомендуется использование препарата Хитинидазол, салфеток «Колетекс АДН» и «Колетекс с 5-ФТУР» по разработанным методикам.

6. Для улучшения качества жизни больных раком кожи в запущенных стадиях рекомендуется паллиативная терапия с учетом

интенсивности болевого синдрома и других осложнений, связанных с развитием рецидивов и метастазов опухоли. Необходимо дополнительное профессиональное образование не только онкологов и радиологов, но и смежных специалистов, которые общаются с этой категорией больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллозода, Д.А. Организация медицинской помощи пациентам с онкозаболеваниями в условиях пандемии COVID-19 и постковидном периоде [Текст] / Д.А. Абдуллозода, Дж.Р. Сангинов, З.Х. Хусейнзода // Здравоохранение Таджикистана. – 2022. – №3. – С.89-96.
2. Абиджанова, Н.Н. Совершенствование паллиативной помощи онкологическим больным в Республике Таджикистан [Текст]: автореф. дисс. к.м.н. / Н.Н. Абиджанова; научн. рук. Д.З. Зикирходжаев; ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2016. – 22 с.
3. Абрамова, О.Э. Опыт применения лучевой терапии в комбинированном лечении базальноклеточного рака кожи затылочной области с метастазом в регионарный лимфатический узел [Текст] / О.Э. Абрамова, Д.В. Кудрявцев, Ю.В. Гуменецкая // Радиация и риск. – 2020. – Т.29, №4. – С.126 – 135.
4. Абузарова, Г.Р. Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии [Текст] / Г.Р. Абузарова; под ред. акад. РАН А.Д. Каприна, Г.Р. Абузарова; МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава Росси. – М., 2022. – 522с.
5. Акимов, А.А. Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований [Текст] / А.А. Акимов, С.Д. Иванов, К.П. Хансон // Вопр. онкологии. – 2003. – Т. 49. – № 3. – С. 261– 269.
6. Акимов, В.Г. Биологические эффекты ультрафиолетового облучения кожи [Текст] / В.Г. Акимов // Вестник дерматологии и венерологии. - 2008. - № 3. - С. 81-84.
7. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований [Текст]: сб. научных статей. / Ред. О.Г. Суконко, С.А. Красный. – Минск: Профессиональные издания, 2012. – Вып. 32. – С. 210-211.
8. Аникин, Ю.В. Профилактика и лечение послеожоговых и послеоперационных рубцов [Текст] / Ю.В. Аникин, Н.Г. Кикория // Анналы пластической, эстетической и реконструктивной хирургии. – 2004. – №4. – С. 35-36.

9. Аравийская, Е.Р. Ультрафиолет, его влияние на кожу. Современные принципы фотопротекции [Текст] / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский // Вестн. дерматол. венерол. – 2003. – № 2. – С. 14-17.
10. Аракелян, А.Э. Качество жизни пациентов с рецидивирующим течением базальноклеточного рака кожи век [Текст]/А.Э.Аракелян// Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2015. –Т2., №4(11). – С.11-13.
11. Байкалова, О.И. Возможности лечения плоскоклеточного рака кожи с применением криогенных технологий [Текст]: дисс... канд. мед. наук: 3.1.3-онкология, лучевая терапия /О.И.Байкалова; науч. рук. д.м.н., проф. А.М. Беляев. – СПб.,2021. –153с.
12. Базальноклеточный рак кожи: диагностика, лечение[Текст] (часть 2) / В.Н. Волгин, Т.В. Соколова, М.С. Колбина [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. –2013 - № 2. – С. 16-23.
13. Базальноклеточный рак кожи: эпидемиология, этиология, патогенез, клиническая картина [Текст] (часть 1). / В.Н. Волгин, Т.В. Соколова, М.С. Колбина [и др.] //Вестн. дерматол. венерол. –2013 - № 2. – С. 6-14.
14. Базаров, Н.И. Диагностика и оценка эффективности лечения опухолей челюстно-лицевой области [Текст]: автореф. дисс... канд. мед. наук. / Н.И. Базаров. – Киев, 1990. – 23 с.
15. Базаров, Н.И. Злокачественные новообразования челюстно-лицевой области (Клиника, диагностика, лечение, прогноз) [Текст]: автореф. дисс... д-ра. мед. наук. / Н.И. Базаров; научн. конс. Д.З. Зикирходжаев; ТНМУ им Абуали ибни Сино. – Душанбе, 1997. – 42с.
16. Баротов, З.З. Особенности клинического течения, диагностика и пути оптимизации лечения базальноклеточного рака кожи головы и шеи [Текст]: дисс. к.м.н. / З.З. Баротов; научн. руков. Д.Р. Сангинов, П.Т. Зоиров; ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2009 - 186с.
17. Бахиров, Д.Н. Предраковые заболевания кожи (клиническое течение, частота малигнизации, вопросы терапии) [Текст]: автореф. дисс... канд. мед.

наук. / Д.Н. Бахиров; научн. руков. Д.З. Зикийходжаев; ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2004. – 24с.

18. Белоус, В.В. Распространенные локализации первично- множественных раков кожи [Текст] /В.В.Белоус//Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – №4. – С.4–8.

19. Богданов,С.В. Короткодистанционная рентгенотерапия рака кожи [Текст] /С.В.Богданов // Research'n Practical Medicine Journal. – 2017. – №S2. – С.25.

20. Богданчикова, П.В. Проблемы поздних лучевых повреждений кожи и возможности их лечения [Текст]/П.В.Богданчикова, М.В. На-бока// Научный вестник Омского государственного медицинского университета. – 2024. – Т.4., Вып. 1 (13). – С.56.

21. Бровкина, А.Ф. Рак кожи век: эпидемиология. прогноз [Текст]/А.Ф.Бровкина, М.Ю.Лернер//Опухоли головы и шеи. – 2017. –Т.7, №1. – С.81 –85.

22. Брюзгин, В.В. Хронический болевой синдром у онкологических больных (организационно-методические аспекты) [Текст]: дис.... д-ра мед. наук. / В.В. Брюзгин. – М., 1993. – 450с.

23. Быченков, О.А. Лучевая терапия злокачественных опухолей орофарингеальной зоны и кожи с использованием радиомодифицирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / О.А. Быченков. – Москва, 2000. – 26с.

24. Бычков, М.В. Стабилизация болезни как важный фактор оценки эффективности лечения и прогноза выживаемости онкологических больных [Текст] / М.В. Бычков, С.Г. Багрова, Т.Д. Карпенко // Росс. онкол. журнал. – 2016. – Т. 21. - № 1– 2. – С. 6-10.

25. Вавринчук, А.С. Рак кожи: факторы риска, эпидемиология в России и в мире [Текст] / А.С. Вавринчук, А.Ю. Марочко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – <https://s.science-education.ru/pdf/2015/6/183.pdf>

- 26.** Важенин, А.В. Организация паллиативной помощи в региональном учреждении онкологического профиля [Текст] / А.В. Важенин, Т.М. Шарбура // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2004. – № 1. – С. 24–28.
- 27.** Ваисов, А.Ш. Методы лечение базально-клеточного рака кожи [Текст]/А.Ш.Ваисов, О.А.Лапасов//Экономика и социум. –2019. –№1(56). – С. 319– 321.
- 28.** Ваисов,А.Ш. Лечение базально-клеточного рака кожи век [Текст]/А.Ш.Ваисов, О.А.Лапасов//Экономика и социум.-2019.-№1(56).-С. 315-318.
- 29.** Вартамян, А.А. Молекулярные механизмы действия препаратов платины [Текст]/ А.А. Вартамян, М.В. Огородникова // Росс. биотерапевт. журнал. – 2004. – Т.3. - № 1. – С. 14-19.
- 30.** Василевская, Е.А. Современные методы лечения базальноклеточного рака кожи [Текст]/ Е.А. Василевская, К.Л. Варданын, Э.М. Дзыбова // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. - № 3. – С. 4 -11.
- 31.** Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 [Текст]/ Под ред. академ. РАН И.В. Поддубной. – М.: Изд-во «Экон-Информ», 2022. – 140 с.
- 32.** Ветлова, Е.Р. Мультифракционирование дозы излучения при короткодистанционной рентгенотерапии базальноклеточного рака кожи [Текст]: дисс. канд. мед. наук / Е.Р. Ветлова. – М., 2006. – 132 с.
- 33.** Виноградова, Л.В.Особенности организации оказания медицинской помощи пациентам с раком кожи с использованием лучевой терапии [Текст] /Л.В.Виноградова, В.С.Полунин, Н.В.Полунина//Российский медицинский журнал.-2022. –Т.28, №4. –С.321-328.
- 34.** Высокие медицинские технологии в лечении онкологических больных [Текст] /Т.П.Чуприк-Малиновская, С.В.Одинцов, Г.Г.Матякин [и др.] //Клинический вестник. –2015. –№3. – С.110–120.

- 35.** Влияние возраста пациента на структуру рубцов при пограничных дермальных ожогах [Текст]/ А.Е. Гуллер [и др.] // Эксперим. и клинич. дерматокосметология. – 2006. – № 3. – С. 6–14.
- 36.** Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику [Текст] / А.Д. Каприн, Е.В. Гамеева, А.А. Поляков [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19. - № 3. – С. 5-22.
- 37.** Возможности гиперфракционной лучевой терапии базально-клеточного рака кожи лица [Текст] / Ф.Р.Джабаров, Е.А.Толмачева,И.Л.Кострубина, Л.В.Юдина// European research: Сборник статей XXII Международной научно-практической конференции. – Пенза: Наука и просвещение,2019. – С.166–169.
- 38.** Возможности и преимущества электронотерапии в лечении немеланомного рака кожи [Текст] / Н.Ю.Спиженко, Т.И.Чеботарева, О.Г.Ярмак [и др.] // Український радіологічний журнал. – 2017. – Т. 25. – № 2. – С. 158–161.
- 39.** Возможности лечения местно-распространенного рака кожи [Текст]/ Т.К. Харатишвили, С.А. Тюляндин, С.А. Хатырев [и др.] // Вопр. онкологии. – 2005. – Т. 51. – № 3. – С. 385 – 387.
- 40.** Возрастные категории людей по годам в России и мире. Таблица группы по ВОЗ, 2022. [Электронный ресурс]//URL: <https://healthperfect.ru/vozrastnye-kategorii-lyudey.html>
- 41.** Галиаскарова, Л.Р. Оценка риска загрязнения атмосферного воздуха в развитии рака кожи [Текст]/Л.Р.Галиаскарова, И.Г.Гатауллин, Б.И. Гатауллин//Евразийский онкологический журнал. – 2024. –Т.12, №S2. – С.853.
- 42.** Гамаюнов, С.В. Базальноклеточный рак кожи - обзор современного состояния проблемы [Текст] / С.В. Гамаюнов, И.С. Шумская // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13. , №2. – С. 92-106.

- 43.** Гамаюнов, С.В. Локальные методы терапии базальноклеточного рака кожи [Текст] /С.В.Гамаюнов, К.С.Корчагина//Эффективная фармако-терапия. – 2016. – №39. – С.74-82.
- 44.** Ганиев, Д.Ф. Оптимизация паллиативной помощи онкологическим больным в амбулаторных условиях [Текст]: дисс... к.м.н. / Д.Ф. Ганиев; научн. руков. З.Х. Хусейнов; ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2017. – 126с.
- 45.** Ганцев, Ш.Х. Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы) [Текст] / Ш.Х. Ганцев, К.В. Меньшиков // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10., № 3. – С. 233-240.
- 46.** Ганцев, Ш.Х. Рак во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст]/ Ш.Х.Ганцев, Р.А.Рустамханов// Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15., № 3. – С. 51-58.
- 47.** Ганцев, Ш.Х. Плоскоклеточный рак кожи [Текст] / Ш.Х. Ганцев, А.С. Юсупов //Практическая онкология. – 2012. – Т. 13., № 2. – С. 80-91.
- 48.** Ганцев, Ш.Х. Рак кожи. Меланома [Текст] : руководство для врачей / Ш. Х. Ганцев, Ш. Р. Кзыргалин, К. Е. Тимин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.: ил. – (Серия "Онкология"). – DOI: 10.33029/9704-5658-3-РАК-2020-1-160. - ISBN 978-5- 9704-5658-3
- 49.** Геворков, А.Р. Лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи: современные стандарты и дальнейшие перспективы [Текст] /А.Р. Геворков, А.В. Бойко, А.П. Поляков //Опухоли головы и шеи. – 2022. –12(3). – С.53-70.
- 50.** Геворков, А.Р. Лучевая терапия (радиотерапия) в вопросах и ответах [Текст] / Серия изданий «Беседы о болезни». Под ред. акад. РАН Каприна А.Д. / А.Р. Геворков, А.В. Бойко. Е.В. Хмелевский. - ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ. – М., 2020.
- 51.** Гладилина, И.А. Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований [Электронный ресурс] / И.А. Гладилина. –URLhttps://umedp.ru/articles/radiosensibilizatsiya_v_luchevoy_terapii_zlokachestvennykh_novoobrazovaniy.html.

- 52.** Голдобенко, Г.В. Лучевая терапия в клинической онкологии: достижения, проблемы и перспективы [Текст] / Г.В. Голдобенко // Вестн. Онкол. научн. центра РАМН. – 1999. – Т. 10, № 1. – С. 3-7.
- 53.** Гончарова, З.А. Поздняя постлучевая миелопатия: механизмы возникновения демиелинизации, сложности диагностики [Текст]/ З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнов, Н.М. Ярош // Практическая медицина. –2017. – Т.1, №1(102). – С. 173-176.
- 54.** Гордиенко, В.П. Рак и меланома кожи у населения восточных регионов России [Текст]/ В.П. Гордиенко, А.А. Вахненко, Т.Н. Коробкова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 53-60.
- 55.** Григоренко, С.В. Клинический случай рака кожи, возникшего на фоне обширных рубцовых изменений [Текст]/ С.В.Григоренко//Научный журнал МОЗ Украины. – 2013. –№2(3).- С.152-155.
- 56.** Громов, Г.Б. Рак кожи у детей [Текст]: автореф. дис... д-ра мед. наук / Г.Б. Громов; научн. конс. Д.З. Зикирходжаев.- М., 2001. – 42 с.
- 57.** Дарьялова, С.Л. Диагностика и лечение злокачественных опухолей [Текст]/С.Л.Дарьялова, В.И. Чиссов. – М.: Медицина, 1993. – 255с.
- 58.** Дарьялова, С.Л. Гипербарическая оксигенация в комбинированном и лучевом лечении больных злокачественными опухолями [Текст]: дисс...д-ра мед. наук. / С.Л. Дарьялова. - М., 1977.
- 59.** Дарьялова, С.Л. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей [Текст]/ С.Л. Дарьялова, А.В. Бойко, А.В. Черниченко // Российский онкологический журнал.–2000.- №1.–С.48-55.
- 60.** Деньгина, Н.В. Лучевая терапия: Notabene для практического онколога [Текст] Н.В. Деньгина, Т.В.Митин//Практическая онкология. –2017. – Т.18.№4. – С.343-354.
- 61.** Дёмина,Э.А. Проблемные вопросы лучевой терапии онкологических больных с позиций радиобиологии [Текст]/ Э.А. Дёмина// Scientific Journal «ScienceRise». –2015. – №4/1(9). –С.11-15.

- 62.** Джабаров, Ф.Р. Сравнительная эффективность режимов фракционирования близкофокусной рентгенотерапии базально-клеточного рака кожи лица [Электронный ресурс]/ Ф.Р. Джабаров, В.Г. Толмачев, Н.А. Агеева // Современные научные исследования и инновации.-2017. - № 3.- URL: <https://web.snauka.ru/issues/2017/03/79587>.
- 63.** Диагностика и лечение рака кожи. Клинический протокол [Текст]/МЗ РК.14.03.2019.Пр.№58. –23с.
- 64.** Диагностика и лечение рака кожи, развившегося из рубцов от сандалового ожога [Текст] / Д.З. Зикирходжаев [и др.] // Доклады АН РТ. – 2013. – Т. 56, № 10. – С. 838-841.
- 65.** Динамика базальноклеточного рака среди населения г.Ташкента [Текст]/М.Солметова, М.Ахунов, А. Вайсов, Д. Юлдашева //Общество и инновации. –2020. –Спец.вып.-2, №01. –С.388-398.
- 66.** Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями населения городов - административных центров Сибири и Дальнего Востока [Текст]/ Л.Д.Жуйкова, О.А.Ананина, И.Н.Одинцова[и др.] //Профилактическая медицина. – 2023. –26(2). –С.31-40. –[https://doi.org/ 10.17116/profmed20232602131](https://doi.org/10.17116/profmed20232602131)
- 67.** Довбня, А.Н.. Нейтроны против рака [Текст]/А.Н.Довбня, Э.Л.Купленников, С.С.Кандыбей//Физика элементарных частиц и атомного ядра.-2014. –Т.45., Вып.5-6. – С.1750–1786.
- 68.** Дурнов, Л.А. Лучевая терапия злокачественных опухолей у детей [Текст] / Л.А. Дурнов, Н.К. Муратхотдинов, В.Н. Цыганков. – М.: Медицина, 1989. – С. 52 – 68.
- 69.** Жилова, М.Б. УФ - излучение как фактор риска немеланомного рака кожи. Генетические детерминанты онкогенеза [Текст] / М.Б. Жилова, М.М. Бутарева // Вестник РАМН. – 2018. – Т.73, №5. – С. 306-313.
- 70.** Жмакина, Е.Д. Брахитерапия рака кожи I-II стадий в режиме гипофракционирования дозы излучения и однократного облучения [Текст]: автореф. дисс... канд. мед. наук. / Е.Д. Жмакина. – Минск, 2020. – 24 с.

- 71.** Жуков, А.Е. Научное обоснование подходов к совершенствованию паллиативной помощи инкурабельным больным с онкологическими заболеваниями [Текст]: автореф. дисс... канд. мед. наук / А.Е. Жуков. – М., 2013. –23 с.
- 72.** Заболеваемость раком в условиях среднегорья и высокогорья Республики Таджикистан [Текст] / Л.М. Рустамова, П.К. Курбонбекова, Д. Худоёрова, [и др.] // Здоровоохранение Таджикистана. – 2021. - № 4. – С. 64–70.
- 73.** Здоровоохранение России в период пандемии COVID-19: вызовы, системные проблемы и решение первоочередных задач [Текст] / В.С. Ступак, А.В. Зубко, Е.М. Маношкина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, №11. – С. 21-27.
- 74.** Зейналова, С.М. Лечение местно-распространенного первичного и рецидивного плоскоклеточного рака кожи головы и шеи [Текст]/ С.М. Зейналова, Н.М. Амиралиев // Медицинские новости. – 2016. – №5. – С. 62–64.
- 75.** Зикиряходжаев, А.Д. Клинико-морфологические особенности и лечение рака кожи, развившегося из рубцов [Текст] /А.Д. Зикиряходжаев, Б.М. Орифов, Д.З. Зикиряходжаев, [и др.] // Вестн. Авиценны.–2014. - №1. – С. 38-42.
- 76.** Зикиряходжаев, Д.З. Рак кожи [Текст]: методические рекомендации. / Д.З.Зикиряходжаев, П.Т.Зоиров, Дж.Р. Сангинов.– Душанбе, 2004. – 28с.
- 77.** Зикиряходжаев, Д.З. К вопросу о создании Национальной программы борьбы против рака кожи [Текст]/ Д.З. Зикиряходжаев, Д.Р. Сангинов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2000. – № 2. – С. 24–25.
- 78.** Зикиряходжаев, Д.З. Сравнительные аспекты рака кожи, развившегося из рубцов - последствий сандалового ожога, и рака, развившегося на неизменной коже [Текст]/ Д.З. Зикиряходжаев, С.Р.Расулов, Д.Р. Сангинов/Здоровоохранение Таджикистана. –2017. –№1. –С.20–24.

- 79.** Зуенкова, Ю.А. Анализ и модели расчета потребности в рентгенотерапевтическом оборудовании для Республики Таджикистан [Текст]/Ю.А.Зуенкова//Здравоохранение Таджикистана. – 2023. – №3(358). – С.34–39.
- 80.** Иванов, С.А. Пятилетние результаты лечение рака кожи носа различными методами [Текст] /С.А.Иванов, С.Л. Ачинович, О.В.Иванова //Евразийский онкологический журнал. –2023. –Т.11,№3. –С.188–197.
- 81.** Иммунотерапия в комбинации с лучевой терапией при лечении пациентов с плоскоклеточным раком кожи [Текст]/ Д.А.Кравчук, О.П.Трофимова, К.Ю.Иванилов [и др.] //Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т.18 (17). –С. 40–46.
- 82.** Инновационные методы радиационной онкологии и подготовка больных к лучевой терапии в РСНМЦОИР [Текст] /Ш.Н. Ибрагимов, Н.С. Каримова, У.Э. Убайдуллаев, Ж.М. Алимов [и др.]//Клиническая и экспериментальная онкология. –2020. –№3. –С.33–42.
- 83.** Ионова,Т.И. Значение оценок, данных пациентом, в онкогематологии [Текст]/Т.И.Ионова,С.Салек, Е.Олива// Клин.онкогема-тология.- 2014. –Т.7, №4. – С.573–576.
- 84.** К истории развития лучевой терапии (часть I) [Текст]/ А.Д.Каприн [и др.] // Biomedical Photonics.–2019.–Т. 8, No 1. – С. 52 –62. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–1–52–62.
- 85.** Капинус, В.Н. Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи [Текст] / В.Н.Капинус, М.А. Каплан, И.С.Спиченкова [и др.] // Фотодинамическая терапия фото-диагностика. — 2014. №3. — С.9-14.
- 86.** Каприн, А.Д. Не надо бояться лучевой терапии. Радионуклиды - это новое слово в диагностике и лечении онкозаболеваний [Электронный ресурс]: интервью. - <https://rg.ru/2020/09/10/akademik-kaprin-ne-nado-boiatsia-luchevoj-terapii.html>

- 87.** Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. [Текст] / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзодова. – М., 2020. – С. 5.
- 88.** Кацалап, С.Н. Выбор варианта фотодинамической терапии рецидивной базалиомы [Текст]/ С.Н. Кацалап, Ю.С. Романко // Вестн. эстетической медицины. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 44 – 48.
- 89.** Качество жизни онкологических больных [Текст]/ Под ред. Е. Л. Чойнзонова, Л. Н. Балацкой. – Томск: Печатная мануфактура, 2011. – 151 с.
- 90.** Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с онкологической патологией [Текст]/ В.А. Заплутанов, А.В. Литовкин, В.Г. Белов [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – Т.5, № 2. – С. 25-28.
- 91.** Кива, Е.В. Тактические подходы к лечению больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы [Текст]: автореф. дисс... канд. мед. наук. / Е.В. Кива. – М., 2020. – 24 с.
- 92.** Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас) [Текст]. / М.А. Пальцев, Н.Н. Потеев, И.А. Казанцева [и др.]. – М.: Медицина. – 2004. – 432 с.
- 93.** Клиническая онкология [Текст] /АМН СССР. Под ред. Н.Н. Блохина, Б.Е. Петерсона. - 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Медицина, 1979. Т. 1 / Т. 1. Н.А. Краевский, А.В. Чаклин, Б.Е. Петерсон [и др.].- 1979. - 696 с.
- 94.** Клинические аспекты фотодинамической терапии [Текст] / А.Ф. Цыб [и др.]. – Калуга: Изд-во научн. литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 205 с.
- 95.** Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по лечению плоскоклеточного рака кожи [Электронный ресурс]. – 2020. – Доступно по: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>.
- 96.** Клинические проявления базальноклеточного рака кожи и результаты лечения пациентов [Текст] / М. А. Кабанова, В. Н. Волгин, Н. М. Попова [и др.] // Научно-практ. журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики». – 2018. – № 2. – С. 28–36.

- 97.** Козлова, О.С. Рак и возраст [Электронный ресурс] / О.С. Козлова. - 2023. - <https://www.euroonco.ru/oncology/rak-i-voznrast>.
- 98.** Контактная лучевая терапия (брахитерапия): клиническая концепция прямой дозиметрии [in vivo] и гарантия качества лучевой терапии [Текст] / В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, В.А. Титова [и др.] // Вопр. онкологии. – 2020. – Т.66, № 4. – С. 398 – 403.
- 99.** Коршунова, О.В. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее [Электронный ресурс]/О.В. Коршунова, Н.Г. Плехова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. - № 4. – С. 15-19.
- 100.** Криодеструкция рецидивных злокачественных опухолей кожи различных локализаций в условиях поликлиники [Текст]/Н.П. Зеленков, Р.Н. Волошин, А.П. Светицкий, А.В. Снитко//Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т.20, №3. – С.49-53.
- 101.** Криолучевое лечение больных местнораспространенным раком кожи щеки [Текст]/ И.Н. Пустынский, А.И.Пачес, С.И. Ткачев [и др.] //Сибирский онкологический журнал. –2013. –№6(60). –С.5–8.
- 102.** Крутилина, Н.И. Общие принципы и методы лучевой терапии злокачественных опухолей [Текст]: метод. рекомендации/Крутилина Н.И. – Мн.: БелМАПО, 2008. – 35с.
- 103.** Кузнецов, В.В. Применение лазерных технологий в отечественной дерматоонкологии (обзор литературы) [Текст]/ В.В. Кузнецов // Радиация и риск. Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 132–144.
- 104.** Курдина, М.И. Активное выявление злокачественных новообразований кожи [Текст]: автореф. дисс... д-ра мед. наук. / М.И. Курдина – М., 1993.
- 105.** Ламоткин, И. А. Онкодерматология [Текст]: атлас / И. А. Ламоткин.-М. : Лаборатория знаний, 2017. – 881 с.
- 106.** Лейфер, О.В. Рак кожи: вопросы канцерогенеза и эпидемиологии на примере Новгородской области [Текст] /О.В. Лейфер, Е.В. Лейфер, Е.Р.

Иванов//Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. – 2021. – №1(122). – С.46–49.

107. Лечение больных с местно-распространенными рецидивами рака кожи лица криолучевым методом [Текст]/И.Н. Пустынский, Т.Д. Табо-линовская, С.И. Ткачев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 67–72.

108. Лечение местнораспространенного рака кожи носа с использованием индивидуального аппликатора для контактной лучевой терапии (клинический случай) [Текст] /Е.А.Суслова, Н.А.Артемова, И.И.Минайло [и др.]//Вековой юбилей Воронежской онкологической службы: сб. науч. трудов. - Воронеж, 2024. –С.122–125.

109. Лечение рака кожи [Электронный ресурс]: – [URL:https://radiosurgery.idc.ru/stati/lechenie-raka-kozhi-aktualnye-v-2020-godu-podhody-k-diagnostike-i-terapii](https://radiosurgery.idc.ru/stati/lechenie-raka-kozhi-aktualnye-v-2020-godu-podhody-k-diagnostike-i-terapii) – 2020.

110. Лечение рака кожи на фоне послеожоговых рубцов (клинический случай) [Текст]/ И.В.Федоркевич, Т.Н.Нестерович, О.Н. Ганусевич [и др.] //Сибирский онкологический журнал. –2022. –Т.21(2). –С. 160–166. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-160-166

111. Лисин, В.А. Способ оценки радиотерапевтического интервала в лучевой терапии злокачественных новообразований с учетом режима фракционирования дозы [Текст] / В.А. Лисин //Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т.15, № 3. – С. 5-11.

112. Логвинов, С.В. Патологические кожные рубцы [Текст] / С.В. Логвинов, Е.Г. Арий, В.Ф. Байтингер. - Томск: Печатная мануфактура. – 2004. – 140с.

113. Лучевая диагностика и лучевая терапия в дерматоонкологии [Текст] / Э.М. Гешева, Е.А. Печатникова, Н.Н. Потекаев [и др.]// Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 74-82.

114. Лучевая терапия базальноклеточного рака кожи с использованием близкофокусной рентгенотерапии и электронного излучения с энергией 6-12 МэВ [Электронный ресурс]/ Г.А. Панышин, Ю.Н. Рыбаков, И.В.Новикова [и др.]

др.]// Вестник РНЦРР.–2015.–№2.–URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/luchevaya-terapiya-bazalnokletochnogo-raka-kozhi-s-ispolzovaniem-blizkofokusnoy-rentgenoterapii-i-elektronnogo-izlucheniya-s-energiey>

115. Лучевая терапия в онкологии [Текст]/под ред.Э.К. Хансена, М.Роача III; пер. с англ.под ред.А.В.Черниченко.-2-е изд.на рус.яз. –М.:ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 984с.

116. Лучевая терапия для лечения онкологического заболевания. [Текст]/ R.P. Gale - ImperialCollegeLondon, 2020. - Справочник MSD, Профессиональная версия.

117. Лучевая терапия злокачественных опухолей [Текст] : руководство / Г.В.Голдобенко, Е.С.Киселева, С.В.Канаев,[и др.]. – М.: Медицина, 1999. – 464с.

118. Лучевая терапия рака кожи (варианты фракционирования и методика) [Текст] / Ю.И. Воробьев, И.В. Лимарова, А.И. Печурчик , Л.А. Сулаева// Вопросы онкологии. 1995. – № 2. –С.90-91

119. Лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи: современные стандарты и дальнейшие перспективы [Текст] / А.Р. Геворков, А.В. Бойко, А.П. Поляков [и др.]. // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 12., № 3. – С. 53-70.

120. Метод контактной лучевой терапии в режиме гипофракционирования с редуцированием суммарной дозы и применением ультразвука в терапии рака кожи [Текст] /Н.И.Крутилина[и др.]// Матер. I-го Межд. Форума онкологии и радиологии. (23–28 сентября 2018). – М.,2018. –С.84-85.

121. Михневская, Н.Д. Организация медико-социальной помощи онкологическим больным в поздних стадиях заболевания [Текст]/ Н.Д. Михневская, А.С. Барчук// Проблемы паллиативной помощи в онкологии. Антология научных публикаций / Ред. Г.А. Новиков, В.И. Чиссов, Н.А. Осипова. – М., 2002. – Т. I. – С. 46-47.

122. Мищенко, Н. Шкалы для субъективной оценки состояния рубцов [Электронный ресурс] / Н. Мищенко - режим доступа: ZU_2014_Hirurg_2.qxd 13.06.2014 11:47 P.5.

- 123.** Мудунов, А. М. Отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком кожи наружного уха [Текст]/А.М. Мудунов, Е.Г. Хазаров, М.И. Болотин// Опухоли головы и шеи. – 2021. –Т.11,№1. – С.12–23.
- 124.** Мультимодальная система организации медицинской помощи при злокачественных новообразованиях кожи [Текст] / В.Г. Елишев, Д.И. Кича, М.А. Иванова [и др.] //Современ. Проблемы здравоохранения и мед.статистики. –2021. –№4. – С.592-612.
- 125.** Мухамадиева, К.М. Качество жизни пациентов с рубцовыми поражениями кожи [Текст] / К.М. Мухамадиева // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2006. – № 4. – С. 113–114.
- 126.** Мухамадиева, К.М. Профилактика и лечение рубцов кожи в различных климатогеографических регионах Таджикистана [Текст]: автореф. дисс...д-ра мед.наук / К.М. Мухамадиева. – Новосибирск, 2012. – 41с.
- 127.** Мухитдинова, И.Н. Наш опыт лучевого лечения рака кожи [Текст] /И.Н.Мухитдинова//Тюменский медицинский журнал.-2010. –№2. – С.84–85.
- 128.** Назаров,Ш.О. Особенности эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения рака кожи век в Республике Таджикистан [Текст]/ Ш.О.Назаров, Д.Р.Сангинов, Л.Ш.Махмудова//Симург. –2022. –№13(1). –С.58-64.
- 129.** Нейротронная терапия в лечении радиорезистентных злокачественных новообразований [Текст]/ Л.И. Мусабаева, Е.Л.Чойнзонов, О.В. Грибова[и др.]//Сибирский онкологический журнал. –2016. –Т.15.,№3. –С.67-71.
- 130.** Нечеснюк, А.В. Современные подходы к лучевой терапии у детей и подростков [Текст] / А.В. Нечеснюк // Росс. журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т.3, №4. – С. 30-35.
- 131.** Нечеснюк, А.В. Стандартизация в современной лучевой терапии пациентов детского возраста [Текст] / А.В. Нечеснюк, Н.А. Виллих // Росс. журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2016. – Т. 3. - № 2. – С. 46-49.
- 132.** Нишонов, Д.К. Возможности восстановительных операции при лечении опухолей кожи и мягких тканей у детей [Текст]: автореф. дисс...

канд. мед. наук. / Д.К. Нишонов; научн. руков. Д.З. Зикирходжаев; ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2000. – 21с.

133. Новые подходы в паллиативном лечении больных злокачественными новообразованиями [Текст]/ В.К. Косенок, В.В. Педдер, В.Н. Мироненко [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2008. - № 2. - С. 5-11.

134. Нуров, А.У.О значении некоторых факторов в возникновении злокачественных новообразований кожи [Текст]/ А.У. Нуров, У.М. Гайдарова, Э.Н. Дестебекова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. – № 2. – С. 33-37.

135. Обзор современных методов лечения плоскоклеточного рака кожи [Текст]/ А.М. Беляев, Г.Г. Прохоров, З.А. Раджабова [и др.]// Вопросы онкологии. – 2019. – Т.65, № 1. – С. 7–15.

136. Лучевая терапия рака кожи (варианты фракционирования и методика) [Текст]/ Ю.И. Воробьев, И.В. Лимарова, А.И. Печурчик [и др.] // Вопр. онкологии. – 1995. – № 2. – С. 90 –91.

137. Озерская, О.С. Рубцы кожи [Текст] / О.С. Озерская // Эксперим. и клинич. дерматокосметология. – 2004. – № 4. – С. 50–57.

138. Онкогеронтология [Текст]: Руководство для врачей. Под ред. В.Н. Анисимова, А.М. Беляева. СПб.: Изд-во АННМО «Вопросы онкологии», 2017. – 512 с.

139. Оптимизация медицинской помощи больным с базальноклеточным раком кожи в условиях специализированного консультативно-диагностического отделения [Электронный ресурс] / С.В. Козлов, А.А. Морятов, Д.А. Кассиров [и др.] // Современные проблемы науки и образования.–2018. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27893>;

140. Орифов, Б.М. Рак кожи, развившийся на рубцах [Текст]: автореф. дисс... канд. мед наук. - Душанбе, 2016. – 21 с.

141. Орифов, Б.М. Оперативное лечение больных, страдающих раком кожи на рубцах [Текст] /Б.М. Орифов, Б.П. Ахмедов, А.М. Фармонбердиев, [и др.]

// Материалы VIII-го съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань. – 2014. – С. 950.

142. Основы фотодинамической терапии [Текст] / Ю.С. Романко [и др.]. – Калининград: Страж Балтики, 2010. – 136 с.

143. основополагающие принципы паллиативной медицинской помощи [Текст] / Д.В. Невзорова, Г.Р. Абузарова, О.Ю. Кудрина, А.И. Устинова // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — М.: Молодая гвардия, 2022. — С. 5.—11.

144. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 [Текст] / В.Б. Гриневич, И.В. Губонина, В.Л. Доцицин. [и др.]// Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. - № 4. – С. 2630.

145. Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / М.И. Секачева, А.С. Русанов, А.С. Фатьянова [и др.] // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 62–73.

146. Особенности пролиферации морфологических типов базалиомы [Электронный ресурс] / А.В. Молочков , А.Н. Хлебникова , С.А. Румянцев [и др.]// Вестн. МЕДСИ. – №31. – <https://vestnik.medsir.ru/publications/225/>

147. Оценка эффективности режима ускоренного крупного фракционирования близкофокусной рентгенотерапии в лечении базальноклеточного рака кожи [Текст] /И.П.Мошуров, Н.А.Знаткова, В.Н. Рябошлык [и др.]// Вековой юбилей Воронежской онкологической службы: сборник научных трудов. – Воронеж, 2024. – С.162-164.

148. Паллиативная лучевая терапия [Текст] / Е.В. Хмелевский, С.В. Медведев, Н.М. Бычкова // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. - М. : Молодая гвардия, 2022. – С. 35 – 45.

- 149.** Паллиативная помощь онкологическим больным [Текст] / Под редакцией профессора Г.А. Новикова, академика РАМН, профессора В.И. Чиссова. – М.: ООД «Медицина за качество жизни», 2006. – 192 с.
- 150.** Панова А.Ю. Комбинированное лечение первично-множественного рака кожи) [Текст] /А.Ю.Панова//Практическая медицина. –2006. –№3. – С.15–16.
- 151.** Панова, А.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение первично-множественного рака кожи [Текст]: дисс... канд. мед. наук / А.Ю. Панова. – М., 2008. – 162 с.
- 152.** Первично-множественный рак кожи: описание клинического случая и обзор литературы [Текст]/Ю.Ю.Сергеев, В.В.Мордовцева, О.Р.Катунина, В.Ю. Сергеев// Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». –2019. –Т.1., №7. –С.78–82.
- 153.** Пинхасов, Д.М. Первичные кожно-пластические операции при раке кожи [Текст]: автореф. дисс... канд. мед. наук. / Д.М. Пинхасов. – Баку, 1970. – 25с.
- 154.** Плоскоклеточный рак кожи [Текст]: клинические рекомендации/ Разработчики Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" [и др.]. – М., 2020. – 89с.
- 155.** Погосян, А.А. Плоскоклеточный рак кожи туловища и конечностей (диагностика, лечение, прогноз) [Текст]: дисс... канд. мед. наук / А.А. Погосян. – М., 2005. – 160 с.
- 156.** Поддубная, И.В. Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 [Электронный ресурс]/ И.В. Поддубная, Д.А. Сычев, Г.Р. Абузарова. – DOI: <https://belinkaluga.ru/public/covid/module.pdf>
- 157.** Поляков, П.Ю. Возможности управления тканевой радиочувствительностью в клинической онкологии [Текст]: автореф. дисс... д-ра мед. наук / П.Ю. Поляков. – М., 2010. – 32 с.

- 158.** Поляков, П.Ю. Оценка клинического применения радиосенсибилизаторов гипоксических клеток при лучевой терапии злокачественных эпителиальных опухолей кожи [Текст]/ П.Ю. Поляков, О.А. Быченков// Альманах клинической медицины. – 2015. – Вып. 41. – С. 52–59.
- 159.** Поляков, П.Ю. Направленное подведение радиосенсибилизатора метронидазола с помощью салфеток «Колетекс» при лучевой терапии больных раком кожи [Текст]/П.Ю. Поляков, О.А.Быченков, Н.Д. Олтаржевская// ЭФ. Онкология, гематология и радиология. –2010. – №2. –С.56 – 60.
- 160.** Поляков, П.Ю. Нетрадиционное фракционирование дозы в сочетании с различными радиомодификаторами при лучевом лечении злокачественных опухолей кожи T₂N₀M₀ [Текст]/ П.Ю. Поляков, О.А. Быченков, Д.А. Рогаткин //Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований: мат. научно-практ. конф. – Обнинск, 2008. – С. 92–93.
- 161.** Поляков, А.П. Современная стратегия диагностики и лечения плоскоклеточного рака кожи [Текст]/ А.П. Поляков, А.Р. Говорков, А.А. Степанова. // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 51-72.
- 162.** Практические аспекты персонифицированной коммуникации врач-пациент в паллиативной медицине [Текст]/ М.А. Рашид, Г.А. Новиков, М.А. Вайсман [и др.] //Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации: мат. XIV Общеросс. медицинского конгресса. – М., 2023. – С. 5-15.
- 163.** Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19 [Электронный ресурс]//: <https://rosoncoweb.ru/standarts /COVID-19/>
- 164.** Профилактика лучевых осложнений при проведении близкофокусной рентгенотерапии при раке кожи и губы [Текст]/ Л.И. Галченко, Н.А. Москвина, П.П. Пстыга [и др.] // Медицина и высокие технологии. – 2021.- №1.– С. 5-11. – DOI : 10.34219/2306-3645-2021-11-1-7-13

- 165.** Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у онкологических больных [Электронный ресурс]/ А.Д. Каприн, А.А. Костин, Л.В. Пашигорова [и др.]. – М.: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский Центр радиологии» Минздрава России, 2020. – 18 с.: URL: http://nmicr.ru/news/covid-19/_Covid_брошюра_%20FIN.pdf.
- 166.** Прохоров, Г.Г. Основы клинической криомедицины [Текст]/Г.Г. Прохоров, А.М.Беляев, Д.Г.Прохоров. – СПб.: «Книга по требованию», 2017. – 608 с.
- 167.** Пурцхванидзе, В.А. Фотодинамическая терапия рака кожи угла глаза и нижнего века [Электронный ресурс]/В.А.Пурцхванидзе//Вестник новых медицинских технологий. Эл.издание. – 2016. – Т.10, №3. – <https://cyberleninka.ru/article/n/fotodinamicheskaya-terapiya-raka-kozhi-vnutrennego-ugla-glaza-i-nizhnego-veka>
- 168.** Пустынский, И.Н. Криохирургическое и криолучевое лечение больных раком кожи свода черепа [Текст]/ И.Н.Пустынский, С.И.Ткачѳв, Т.Д.Таболиновская [и др.] //Опухоли головы и шеи. – 2015. –Т.5. – С.24 – 30.
- 169.** Рак кожи. Современное состояние проблемы [Текст]/ Е.А. Шляхтунов, А.В. Гидранович, Н.Г. Луд [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т.13, № 3. – С. 20–28.
- 170.** Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2014–2023 гг. [Текст]/ / [А. Е. Океанов и др. ; под ред. С. Л. Полякова]. – Минск : Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», 2024. – 238с.
- 171.** Расулов,С.Р. Онкология в учениях Авиценны [Электронный ресурс]/ С.Р.Расулов// Вестник ИПОвСЗ РТ. – 2011. – точка доступа: <http://www.vestnik-ipovszrt.tj/onkologiya-v-ucheniya-avitsenny/>
- 172.** Ратнер, Л.М. Рак и рубцы [Текст]/ Л.М. Ратнер// Проблемы онкологии. (Свердловск). – 1998. – № 10. – С. 19– 63.

- 173.** Результаты радиотерапии злокачественных опухолей кожи и ее придатков свода черепа [Текст]/Дж.Р.Сангинов, З.Х.Хусейнзода, Ф.Х. Райхонов, А.И.Муродов//Симург. – 2022. – №16(4). – С.50 – 58.
- 174.** Сайфутдинова, М.Б. Роль лучевой терапии рака кожи у пациентов-долгожителей (старше 90 лет) [Текст]/ М.Б. Сайфутдинова // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2022. – Т.14, №4.– С.26– 32.
- 175.** Сайфутдинова, М.Б. Способы лечения постлучевых осложнений рака кожи [Текст]/М.Б.Сайфутдинова// Endless Light in Scien. – 2024. – №12. – С.234– 239; DOI: 10.24412/2709-1201-2024-3119-234-239
- 176.** Салье, М.А. Абуали Ибн Сина «Канон врачебной науки» (перевод) [Текст]/ М.А. Салье. – Ташкент, 1981. – Т. 4. – С. 347-542.
- 177.** Сангинов, Д.Р. Некоторые аспекты диагностики и лечения меланомы кожи в Республике Таджикистан [Текст]/Д.Р.Сангинов, З.Х.,Хусейнзода, И.Н. Хусейнов, Ф.Х. Райхонов, И.К.Ниязов, А.Ж.Жылкайдарова // Онкология и радиология Казахстана. – 2020. – Т.56 (2). – С.16 –21.
- 178.** Сангинов, Д.Р. Онкологическая служба Таджикистана: состояние, проблемы и перспективы [Текст]/Д.Р. Сангинов, З.Х.Хусейнов, И.Н.Хусейнов// Евразийский онкологический журнал. – 2020. – Т.8, № 4. – С.219– 229
- 179.** Сангинов, Д.Р. Рак кожи в Таджикистане [Текст]: автореф. дис... д-ра мед. наук / Д.Р. Сангинов. - Душанбе, 2002. – 43с.
- 180.** Сангинов, Д.Р. Результаты радиотерапии злокачественных опухолей кожи и ее придатков свода черепа[Текст]/Дж.Р.Сангинов, З.Х.Хусейнзода, Ф.Х.Райхонов, А.И.Муродов//Симург. – 2022. – 16(4). – С.50– 58
- 181.** Сапегина, С.В. Анализ лечения лучевой терапии рака кожи в 2012-2018гг. в Алматинском онкологическом центре [Текст]/ С.В.Сапегина// VII Съезд онкологов и радиологов Казахстана с межд.участием 17-18 октября 2019 года в г. Нур-Султан. Онкология и радиология Казахстана. – 2019. – №S. – С.65.

- 182.** Сарсенбаева, Г.Е. Роль лучевого компонента в комплексном лечении злокачественных новообразований [Текст]/ Г.Е. Сарсенбаева//Вестник АГИУВ. – 2015. – №1-2. – С.69-72.
- 183.** Седаков, И.Е. Заболеваемость населения и особенности лечения базальноклеточного рака кожи различных локализаций в Ростовской области [Текст] /И.Е.Седаков,Р.Н.Волошин,А.П.Светицкий//Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2020. – №2(28). – С.128– 129.
- 184.** Селдам, Р.Е. Гистологическая классификация опухолей кожи [Текст] пер. с англ. / Р.Е. Дж. Тен Селдам, Е.Б. Хелвиг в сотрудничестве с Л.Г. Собином, Г. Торлони и патологоанатомами 11 стран. - М. : Медицина, 1980. – 94 с., 44 л. ил. Перевод изд.: Histological typing skin tumours / R.E.J. ten Seldam, E.B. Helwig in collab. with L.H. Sobin, H. Torloni (Jeneva, 1974). – Указ.: с. 90-94
- 185.** Сенчукова, С.Р. Клинико-морфологические особенности базальноклеточного рака кожи у пациентов разных возрастных групп [Электронный ресурс] /С.Р.Сенчукова, Е.Л.Лушникова// Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 3.- точка доступа: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33459> (дата обращения: 12.05.2025).-DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.33459>
- 186.** Сергеев, И.Е. Методы прогнозирования эффективности лучевого и комплексного лечения онкологических больных и оценки индивидуальной радиочувствительности [Текст]: автореф. дисс... д-ра мед. наук / И.Е. Сергеев. – М., 2005. – 35 с.
- 187.** Сина (Авиценна), А. И. Канон врачебной практики. Кн. 3. Ч. 1,2. О частных болезнях человека. От темени головы до ногтей ног [Текст] /А.И.Сина.- Душанбе : Дониш, 2005. – 735с.,766с.
- 188.** Современное состояние заболеваемости и диагностики меланомы и других злокачественных новообразований кожи в Российской Федерации и

Уральском федеральном округе/ Н.П.Малишевская, А.В.Соколова, В.В.Петкау [и др.] //Эффективная фармакотерапия.- 2024.-Т. 20(5).-С.18–23.
DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-18-23

189. Соловьев, В.И. Система паллиативной помощи больным распространенными формами злокачественных новообразований: структура и функциональное взаимодействие [Текст] / В.И. Соловьев, Г.А. Новиков, Е.Н. Семкина // Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным/ ред. Г.А. Новиков, В.И. Чиссов, О.П. Модников. – М., 2004. – Т. 1. – С. 237– 255.

190. Состояние онкологической помощи населению Республики Таджикистан и перспективы ее развития [Текст] / Д.З. Тилляходжаев [и др.] // Мат. III съезда хирургов РТ. – Душанбе. – 2000. – С. 18– 19.

191. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2022 году [Текст]/ Под ред. М.Н. Тилляшайхова, Ш.Н. Ибрагимова, С.М. Джанклич. – Ташкент: «Халк», 2023. – 184 с.

192. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году [Текст]/ Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262с.

193. Способ прогнозирования развития метакронного рака кожи [Текст]: Пат.RU 2 241 232 С2 от 2004.11.27/ К.В. Макарова, Е.М. Франциянц, Л.Я. Розенко.

194. Способ профилактики и лечения осложнений при лучевой терапии рака кожи [Текст]: пат. Опубликовано: 10.06.2016, Бюл. № 6 /П.Ю.Поляков, Н.Д.Олтаржевская, М.А.Коровина, О.А.Быченков.

195. Сравнение результатов лечения базальноклеточного рака кожи методами фотодинамической терапии и лазероиндуцированной термотерапии [Текст]/ В.А. Молочков, Ю.С. Романко, А.В. Молочков [и др.] // Новые задачи современной медицины: мат. I Междунар. науч. конф. – Пермь: Меркурий, 2012. – С. 58– 61.

- 196.** Струков, Ю.Н. Дистанционная гамма-терапия на этапах комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией злокачественных новообразований [Текст]: дисс... канд. мед. наук. /Ю.Н. Струков. – Троицк, 2007. – 135 с.
- 197.** Тагиева, А.Р. Роль зеленой экономики в создании здоровой окружающей среды [Текст] /А.Р.Тагиев//Наука и реальность. – 2025. – №1(21). – С.149 – 158.
- 198.** Терапевтическая радиология: национальное руководство [Текст] / Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 704 с.:ил.
- 199.** Титов, К.С. Злокачественные эпителиальные опухоли кожи [Текст]: методические рекомендации / К.С. Титов, О.Ю. Михеева, А.В. Красноруцкий. - М.: Типография ГБУЗ МКНЦ, 2019. – 36с.
- 200.** Титова, В.А. Медицинские аспекты отечественных инновационных технических и технологических возможностей дистанционной и контактной лучевой терапии в онкологии [Текст]: Наука - практическому здравоохранению / В.А. Титова // Трудный пациент. – 2021. – Т.19, № 4. – С. 60-64.
- 201.** TNM. Классификация злокачественных опухолей [Текст] /Дж.Д.Брайерли, М.К.Господарович, К.Виттекинд; пер. с англ.д.м.н., Е.А.Дубова, К.А.Павлова. – 2-е изд. на русском языке. – М.: Лого-сфера,2018. – 344с.
- 202.** Тымчишина, М.В. Ранняя диагностика злокачественных новообразований кожи в условиях диспансеризации [Текст]: автореф. дисс... канд. мед. наук / М.В. Тымчишина - М., 1999. – 22 с.
- 203.** Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы [Текст]/ А.В. Гейниц, А.Е. Сорокатый, Д.М. Ягудаев [и др.]. // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11. – № 3. – С. 42 – 46.

- 204.** Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы [Текст]/ М.А. Каплан, В.Н. Капинус, В.В. Попучиев [и др.] // Радиация и риск. – 2013. – Т. 22. – № 3. – С. 115– 123.
- 205.** Хабибулаев, Ш.З. Реконструктивно-восстановительные операции при местно-распространённом раке органов головы и шеи [Текст]: автореф. дисс... д-ра мед. наук/ Ш.З. Хабибулаев. – Ростов-н/Дону, 2016. – 42 с.
- 206.** Хатырев, С.А. Лечение плоскоклеточного рака кожи [Текст]: обзор литературы / С.А. Хатырев, А.А. Погосян, Т.К. Харатишвили // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14, № 2-1. – С. 69– 72.
- 207.** Хетагурова, А.К. Паллиативная помощь: медико-социальные, организационные и этические принципы [Текст] / А.К. Хетагурова. – М.: Изд-во ГОУВУНМЦ, 2003. – 159с.
- 208.** Хланта, Д.А., Романов Д.С. Профилактика и коррекция лучевого дерматита средствами базового ухода за кожей: консенсус врача и пациента [Текст]/Д.А.Хланта, Д.С.Романов// Медицинский совет. –2021. –Т.20. – С.167–172.-точка доступа: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-167-172>
- 209.** Холиков, Т.К. Рак кожи [Текст]/ Т.К. Холиков, М.А. Гафур-Ахунов – Ташкент: Fan va texnologiya. – 2013. – 176 с.
- 210.** Хосева, Е.Н. Клинические варианты, особенности течения и дифференцированная терапия ранних лучевых реакций и повреждений кожи [Текст]: дисс... канд. мед. наук / Е.Н. Хосева. – Екатеринбург, 2006. – 147с.
- 211.** Хусейнов, З.Х. Особенности клинического течения и пути оптимизации лечения плоскоклеточного рака кожи головы и шеи [Текст]: автореф. дисс... канд. мед. наук. / З.Х. Хусейнов. – Душанбе, 2004. – 24 с.
- 212.** Чеботарев, В.В. Некоторые аспекты эпидемиологии и диагностики злокачественных новообразований кожи [Текст] / В.В.Чеботарев, З.Р.Хисматуллина, Ю.А.Закирова// Креативная хирургия и онкология. – 2020. –Т.10(1). –С. 65–73.- <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-1-65-73>

- 213.** Чуприк-Малиновская, Т.П. Современные возможности лучевой терапии в онкологии [Текст]/Т.П.Чуприк-Малиновская, Г.Г.Матякин// Кремлевская медицина. Клинический вестник. –2014. – №2. – С.14-17.
- 214.** Шейко, Е.А. Фотодинамическая терапия в онкологии кожи (обзор литературы) [Текст]/ Е.А. Шейко, В.А. Сустретов, А.И. Шихлярова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10-4. – С. 658-665.
- 215.** Шехтер, А.Б. Морфологическая диагностика рубцовых тканей и новая клиничко-морфологическая классификация рубцов кожи человека [Текст] / А.Б. Шехтер, А.Е. Гуллер //Архив патологии. – 2008. – Т.70, № 1. – С. 6 –13.
- 216.** Шкала оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC [Электронный ресурс]. -Точка доступа:https://studopedia.su/19_55220_ostrie-radiationnie-povrezhdeniya-RTOG.html
- 217.** Шулаев, А.В. Распространенность факторов риска рака кожи и управление ими (обзор литературы) [Текст]/А.В. Шулаев,Р.Н. Зарипова, С.Л. Жабоева// Общественное здоровье и здравоохранение. –2020. –№2(66). – С.11-17.
- 218.** Эпидемиология рака кожи в Сибири и на Дальнем Востоке [Текст]/ Одинцова, И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А. [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – Т 6, № 4. – С. 42– 45.
- 219.** Яценко, К.Д. Рак кожи из рубцов (клиника, диагностика, лечение)[Текст]: автореф. дисс... канд. мед. наук. / К.Д. Яценко.-М., 1974. – 24 с.
- 220.** A new hypofractionated schedule of weekly irradiation for basal cell carcinoma of the head and neck skin area in elderly patients [Text]/ V. Kouloulis, E. Papadavid, E .Mosa[et al.] //Dermatologic Therapy. –2014. – 27(3). – P.127–130 .
- 221.** A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: An International Collaborative Group [Text] / H.O. Al-Shamsi, W. Alhazzani, A. Alhurairi [et al.] // Oncologist. – 2020. – V. 25, №6. – P. e936-945.

- 222.** A prospective study investigating the efficacy and toxicity of definitive Chemoradiation and Immunotherapy (CRIO) in locally and/or regionally advanced unresectable cutaneous squamous cell carcinoma [Text]/ C.Lin, T.Ballah, M.Nottage [et al.] //Radiat Oncol. – 2021.-V.16(1). – P.69.
- 223.** A systematic review of patient-reported outcome measures for advanced skin cancer patients [Text]/M.E.Reinhardt, T.Sun T, Pan CX, Schmults CD [et al.] //Arch. Dermatol Res. -2023.- V.15(6). – P.1473 – 1480.
- 224.** Adjuvant therapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: 10-year review [Text] / Jason G Newman , Mary A Hall, Sarah J Kurley , Robert W Cook [et al]// Head Neck . – 2021. – V.43(9). – P.2822 – 2843.
- 225.** Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-results of a noninterventional study of the DeCOG [Text]/ U.Hillen, U.Leiter, S.Haase, R.Kaufmann [et al.]//Eur. J. Cancer. – 2018. – V.96. – P.34 – 43.
- 226.** Advancements in nanoparticle-based treatment approaches for skin cancer therapy [Text]/ L.Zeng, B.H.J. Gowda, M.G.Ahmed MG, M.A.S. Abourehab [et al.]//Mol Cancer. – 2023. – V.22(1). – P.10.
- 227.** Advances in radiotherapy technology for pediatric cancer patients and roles of medical physicists: COG and SIOP Europe perspectives [Text] / Ch. Hua, A.E. Mascia, E. Servalli [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. – 2022. –Available in (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8030241/>).
- 228.** American Society for Radiation Oncology (ASTRO). COVID-19 recommendations to radiation oncology practices [Electronic resours] //Available from: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>
- 229.** American Cancer Society [Text]//Cancer Fact & Figures 2024.Atlanta: American Cancer Society, 2024. –88p.
- 230.** Anand Giriya. Skin Cancer Radiotherapy Guidelines [Text]/ Giriya Anand//London cancer. –2014. –14p.

- 231.** Armand, B. Radiation Therapy for Skin Cancer [Text] /B Armand, Jr. Cagnetta, William M. Mendenhall (eds.) //Skin Cancer.-2013. –P.251 – 218.
- 232.** Asnapshot on radiotherapy for head and neck cancer patients during the COVID-19 pandemic: a survey of the Italian association of radiotherapy and clinical Oncology (AIRO) head and neck working group [Text]/ F.De Felice, E.D’Angelo, R.Ingargiola [et al.] //Radiol. Med. – 2021. –V. 126, №2. –P. 343–347.
- 233.** Association of adjuvant radiation therapy with survival in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck[Text]/ B.N.Harris, P.Pipkorn, K.N.B. Nguyen [et al.] //JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2019. –V.145(2). –P.153–158.
- 234.** Basics of Radiation Therapy [Electronic resours]/Elaine M. Zeman, Eric C. Schreiber, and Joel E. Tepper // <https://d2ogjlfjkptkow.cloudfront.net/putextbook/19698.pdf>
- 235.** Brant, Timothy A. Treating Skin Cancer with Radiation Traditional and New Approaches [Electronic resours]/ Timothy A. Brant, William Mendenhall, MichaelKasper//A OCD. – 2016-:https://cdn.ymaws.com/www.aocd.org/resource/resmgr/meeting_resources/2016fallmeeting/syllabus/Brant.pdf
- 236.** Burki, T.K. Cancer care in the time of COVID-19[Text] / T.K. Burki // Lancet Oncol. – 2020. – V. 21, № 5. –P. 628.
- 237.** Burki, T.K. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic [Text] / T.K. Burki // Lancet Oncol. – 2020. – V.21, №5. – P. 629-630. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30217-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30217-5).
- 238.** Burton, K.A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease [Text]/K.A. Burton, K.A. Ashack, A. Khachemoune//Am. J. Clin. Dermatol. – 2016. –V.17. – P.491–508. doi: 10.1007/s40257-016-0207-3.
- 239.** Cancer patients in COVID-19 era: swimming against the tide [Text]/ F.Gregucci, M.Caliandro, F.Surgo [et al.] //Radiother Oncol. – 2020. –V.149. – P.109–110.- doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.002, indexed in pubmed: 32342866

- 240.** Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China [Text] / W. Liang, W. Guan, R. Chen [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – V. 21, №3. – P. 335-337.
- 241.** Cancer statistics for adults aged 85 years and older [Text] / C.E. de Santis, K.D. Miller, W. Dale [et al.] // *C. Cancer J. for Clinicians.* – 2019. – V. 69, №6. – P. 452–467.
- 242.** Cancer statistics, 2022 [Text] / R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2022. – V. 72. – P. 7-33.
- 243.** Cancer Facts & Figures 2025 [Electronic resours]/ American Cancer Society// Available online: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2025/2025-cancer-facts-and-figures-acf.pdf>
- 244.** Cancer Facts & Figures 2023 [Electronic resours]/ American Cancer Society// Available online: <http://www.cancer.org/acs/groups/content@research/document/document/acshpc-047079.pdf>
- 245.** Characteristics of skin cancers among adult patients in an urban Malaysian population [Text]/ W.H. Han, S.S. Yong, L.L. Tan [et al.]// *Australas J Dermatol.* – 2019. –60(4). – P. e327– e329.
- 246.** Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [Text] / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.] ; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – V.382, №18. – P. 1708–1720.
- 247.** Conformal orbit sparing radiation therapy: a treatment option for advanced skin cancer of the parotid and ear region [Text] /H.Foley [et al.]//*J Med Radiat Sci.* – 2016. – V.63, №3. – P.186–194.
- 248.** Coombs, A.C. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the parotid gland: prognostic factors [Text]/ A.C.Coombs, A.Butler, R.Allison // *Laryngol. Otol.* – 2018. –V.132(3). –P.264–269.
- 249.** Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic [Electronic resource]. - World Health Organization, 2020. – //Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-corona-virus-2019>

- 250.** COVID-19 recommendations to radiation oncology practices [Electronic resource] / American Society for Radiation Oncology (ASTRO), 2020. – //Available from: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>.
- 251.** COVID-19: Global radiation oncology’s targeted response for pandemic preparedness [Text] / R. Simcock, T.V. Thomas, C. Estes [et al.] // Clin. Transl. Radiat. Oncol. – 2020. - No 22. – P. 55–68.
- 252.** Curative Radiotherapy for Locally Advanced Scalp Squamous Cell Carcinoma [Text] / D Xing, S. Hettige, LYS, Chee, R.Nair, R.Hegde //Cureus. – 2021. –V.13(10). – P.e18514.
- 253.** Cutaneous malignancy of the head and neck [Text]/W.K.Mydlarz, R.S.Weber, M.E. Kupferman// Surg. Onco.l Clin. N. Am. – 2015. –V.24(3). –P 593 –613.
- 254.** Cutaneous squamous cell carcinomas of the nose in a child treated with external radiation therapy: a case report [Text] / Samia Khalfi, Zineb El Ayachi, El Mehdi Sadiki, Nouredine Slassi [et al.]//Ecancermedicalscience. 2023. – V.17. – P.1540.
- 255.** Cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp in the immunocompromised patient: review of 53 cases [Text]/ S.Kadokia, Y.Ducic, D.Marra [et al.]// Oral Maxillofac Surg. – 2016. –V.20(2). – P.171–175.
- 256.** Definitive and postoperative radiation therapy for basal and squamous cell cancers of the skin: executive summary of an American Society for Radiation Oncology clinical practice guideline [Text] /A.Likhacheva, M.Awan, C.A.Barker [et al.] // Pract. Radiat. Oncol. – 2020. – V.10,№1. – P. 8-20.
- 257.** Definition of superficial radiation therapy [Electronic resours] (SRT//<https://www.uromed-m.ru/front/images/resources/857/cln-srt-047-clinical-reference-guide-r2.0.pdf>
- 258.** Emotional health and Mental coaching: safeguarding Oncological patients’ Mental health in the COVID-19 era[Text] / M.Mazza, G.Maran, G.Traversi [et al.] //Clin. Oncol. Res. – 2021. – P.1–3.

- 259.** Epidemiology of advanced cutaneous squamous cell carcinoma [Text]/ C.Dessinioti, M.Pitoulias, A.J.Stratigos [Text] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2022. – V.36(1). – P.39-50.
- 260.** Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with non-melanoma skin cancer of the head [Text] /N.P.Nguyen, T.Ries, J.Vock[et al.] //Geriatr. Gerontol. Int. – 2015. –V.15. – P. 601-605.
- 261.** Effectiveness of radiotherapy for head and neck skin cancers: a single-institution study [Text] /Jae Wang Kim, Byung Min Yun, Myoung Soo Shin [et al.]//Radiat.Oncol.J. –2019. –V.37,№4. –P.293–301.
- 262.** Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer [Text]: the Project ENABLE II randomized controlled trial [Text] / M. Bakitas, K.D. Lyons, M.T. Hegel [et al.] // JAMA. - 2009. - P. 302-741.
- 263.** Efficacy of elective nodal irradiation in skin squamous cell carcinoma of the face, ears, and scalp [Text]/J.Wray, R.J.Amdur, C.G.Morris [et al.]// Radiat. Oncol. –2015. –V.10. – P.199.
- 264.** Epidemiology and risk factors for pathologic scarring after burn wounds [Text] / E.N. Gangemi [et al.] / Arch. Facial Plast. Surg. – 2008. – V.10, № 2. – P. 93 –102.
- 265.** Epidemiologic burden of skin cancer in the US and worldwide [Text]/ C.W.Rundle M, Militello, C. Barber [et al.]// Curr Dermatol Rep. – 2020.-V.9(4). – P.309 – 322.
- 266.** Essentials of clinical radiation oncology [Text]/ Ed. by M.C. Ward, R.D. G.M.M.Tendulkar Videtic. - Demos Medical Publishing, 2018. – 651 p.
- 267.** European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-Update 2023 [Text]/ A.J. Stratigos, C.Garbe, C.Dessinioti, C. Lebbe//Eur J Cancer. – 2023. – Vol.193. – P.1–31.
- 268.** FLASH radiotherapy: history and future [Text] / B.Lin, F.Gao, Y.Yang [et al.]//Front. Oncologia. – 2021. – May 25;11:644400. doi: 10.3389/fonc.2021.644400. PMID: 34113566; PMCID: PMC8185194.

- 269.** Global cancer observatory: Cancer today [Electronic resours] / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et al.] // Lyon, France; International Agency for Research on Cancer, 2020. – Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
- 270.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [Text] / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2024. – V. 74. – P. 224–226.
- 271.** Gunaratne, D.A. Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer: Results of a systematic review [Text] / D.A. Gunaratne, M.J. Veness // J. of Med. Imaging and Radiation Oncol. – 2018. – V.62, №3. – P. 401–411.
- 272.** Handbook of evidence-based radiation oncology [Text]: 3rd edn. / Ed. by E.K. Hansen, M. Roach. - Springer International Publishing AG, 2018. –937 p.- DOI: 10.1007/978-3-319-62642-0.
- 273.** Hawkins, D.M. Selfreported quality of life after skin cancer in young adults [Text] / D.M. Hawkins, G. Jacobsen, C.C. Johnson [et al.]//J Dermatolog Treat. – 2015. –V.26. – P.357–360.
- 274.** Head and Neck Cancer International Group (HNCIG) consensus guidelines for the delivery of postoperative radiation therapy in complex cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck (cSCCHN) [Text]/S.V. Porceddu, C.Daniels, S.S.Yom [et al.] //Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2020. –V.107(4). –P.641–651.
- 275.** Head and neck cancer radiotherapy amid COVID-19 pandemic: report from Milan, Italy [Text] / D.Alterio, S.Volpe, G.Marvaso [et al.]// Head Neck. – 2020. – V.42, №7. – P.1482–1490.
- 276.** Head and neck non-melanoma skin cancer treated by superficial X-ray therapy: an analysis of 1021 cases [Text] / D. Grossi Marconi [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – V. 11, №7. – P. e0156544.
- 277.** Hennequin, C. Radiotherapy of skin cancers [Text]: Practice Guideline [Article in French] / C. Hennequin, E. Rio, M.-A. Mahé // Cancer Radiother. – 2016. – Suppl. – S249-255.

- 278.** High-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: risk factors for recurrence and impact of adjuvant treatment [Text] / S.J.Trosman, A.Zhu, E.A.Nicolli E.A. [et al.] //Laryngoscope. – 2020. –V.131(1). – P.E136–143.
- 279.** How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? [Text] / R.M. Anderson, H. Heesterbeek, D. Klinkenberg [et al.] // Lancet. – 2020. – V. 395, №10228. – P. 931-934.
- 280.** Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: a meta-analysis [Text]/ N.G. Zaorsky, C.T. Lee, E.Zhang, S.W.Keith, T.J. Galloway //Radiother Oncol. – 2017. –V. 125(1). –P.13–20.
- 281.** Hypofractionated chemoradiation for head and cancer: Data from the PET Neck trial [Text]/ M.Vreugdenhil, C.Fong, P.Sanghera [et al.] //Oral Oncol. – 2021. – P.113.
- 282.** Idriss, N. Scar assessment scales [Text]: a dermatologic overview/ N. Idriss, H.I. Maibach // Skin Res. Technol. – 2009. – V. 15, №1. – P.1–5.
- 283.** Impact of total radiotherapy dose on survival for head and neck Merkel cell carcinoma after resection [Electronic resours] /S.A.Patel, M.M.Qureshi, K.S.Mak, D.Sahni [et al.]// Head Neck. – 2017. –V.39 (7). – P.1371–1377.
- 284.** Integrating gene expression profiling into NCCN high-risk cutaneous squamous cell carcinoma management recommendations: impact on patient management [Text]/ A.S. Farberg, M.A. Hall, L. Douglas [et al.] //Curr. Med. Res.Opin.–2020.–V.36(8).-P.1301–7; DOI: 10.1080/03007995.2020.1763284
- 285.** International clinical recommendations on scar management [Text] / T.A. Mustoe, R.D. Cooter, M.H. Gold [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2002. – V. 110, №2. – P. 560-571. DOI: 10.1097/00006534-200208000-00031
- 286.** Kahl-Scholz, Martina. Basic Knowledge Radiology: Nuclear Medicine and Radiotherapy With 215 Illustratio [Text] / Martina Kahl-Scholz, Christel Vockelmann// Germany: Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023. – 390p.

- 287.** Katipally, R. Radiation Therapy for Cutaneous Malignancies of the Head and Neck [Text] /R Katipally, N.Agrawal, A.Juloori //Otolaryngol Clin North Am. – 2021. – V.54(2). – P.307–327.
- 288.** Koyfman, S.A. Adjuvant radiotherapy in highrisk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck in immunosuppressed patients [Text] / S.A.Koyfman, N.Joshi, A.Vidimos//JAAD Case Rep. – 2015. –V.1(6). –P.S5–7.
- 289.** Locally advanced skin cancers of the frail and elderly: consider adaptive split-course radiotherapy [Text] / G.B. Fogarty, K.R. McLaren, Z. Moutrie [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2018. – V. 179, № 6. – P. 1416 –1417. doi: 10.1111/bjd.17037.
- 290.** Lu, S.M. Concurrent radiotherapy with cetuximab or platinum-based chemotherapy for locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck [Text]/ S.M.Lu, W.W.Lien// American Journal of Clinical Oncology. – 2018. –V.41, №1. –P.95– 99.
- 291.** Lutz, S.T. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer [Text]/ S.T. Lutz, J. Jones, E.Chow // J. Clin. Oncol. – 2014. –V.32. – P.2913–2919.
- 292.** Madorsky, S.J. History of Radiotherapy in Dermatology [Elektronic resours] / S.J. Madorsky// Skin Cancer and Reconstructive Surgery Center, 12 Dec. 2012. – scarscenter.com/radiation-therapy/history-of-radiotherapy-in-dermatology/.
- 293.** Madorsky, S.J. Superficial Radiotherapy: Long Term Follow-Up of Highly Selected Basal and Squamous Cell Carcinomas in Skin Cancer Patients [Text]/ Simon J. Madorsky, Orr A. Meltzer, Alexander Miller//Skin Cancer and Reconstructive Surgery Center (SCARS Center) at 180 Newport Center Drive, Suite 158, Newport //J. Dermatol. & Skin Sci. – 2022. –V.4(4). –P.1–5.
- 294.** Malignant Skin Cancer Excision in Combined Therapy with Electro-Chemotherapy and Dermal Substitute [Text]/ Barbara De Angelis, Alberto Balzani, Alessia Pagnotta[et al]// Current Oncology. –2021. – V.28, №3. –P.1718–1727.

- 295.** Management of locoregional recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck [Text]/ U.Strassen, B.Hofauer, C.Jacobi, A.Knopf //Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2017. –V.274(1). – P.501–506.
- 296.** Management of a cutaneous squamous cell carcinoma overlying an AV fistula [Text]/ N.S.Nath, B.F.Gilmore, R.K.McCann [et al.] //BMJ Case Rep. – 2017. –2017. – bcr2016218932. DOI: 10.1136/bcr-2016-218932.
- 297.** Management of Skin Cancer in the Elderly [Text] / M. Renzi, Jr., J. Schimmel, A. Decker [et al.] // Dermatol. Clin. – 2019. – V. 37. – №3. – P. 279-286.
- 298.** Management of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Scalp: The Role of Imaging and Therapeutic Approaches [Text] /J.Verdaguer-Faja, A.Toll , A.Boada, Á.Guerra-Amor, C.Ferrándiz-Pulido, A. Jaka[Text] // Cancers (Basel). – 2024. –V. 4. – №16(3). – P. 664.
- 299.** Marín, A. Radiotherapy in Dermatology [Text]/A. Marín,E. Vargas-Díez, L. Cerezo// Actas Dermosifiliogr. – 2009. –V.100. – P.166 –181.
- 300.** Martina,Rahl-Scholz. Basic Knowledge Radiology [Text]: Nuclear Medicine and Radiotherapy With 215 Illustrations/ Rahl-Scholz Martina, Christel Vockelmann.- Berlin, Springer Nature, 2023. –390p.
- 301.** Maubec, E. Update of the management of cutaneous squamous-cell carcinoma [Text] / E. Maubec//Acta Derm. Venereol.–2020.–V.100,№11.–adv0143 doi: 10.2340/00015555-3498.
- 302.** Mierzwa, M.L. Radiotherapy for skin cancers of the face, head, and neck [Text]/ M.L. Mierzwa // Facial Plast. Surg. Clin. N. Am. – 2019. – V. 27. – No 1. – P. 131-138.
- 303.** Michael J McKay. Advanced skin squamous cell carcinoma [Text]: role of radiotherapy/ Michael J McKay// Clinical.- Reprinted from Australian family physician. –2014. –V.43.
- 304.** Modeling Tumor Control Probability Based on Compiled Clinical Data From Radiation Therapy for Skin Cancer [Text]/P. Prior, J. Wilson, X. Li;

Medical College of Wisconsin, Milwaukee//International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics. –2013. –P.S98.

305. Modulation of Skin Cancer by the Stimulator of Interferon Genes [Electronic resours]/M.Oscherwitz, V.Jiminez, H.Terhaar, N.Yusuf. - Genes (Basel). – 2023. – V.13, 14(9). –P.1794.

306. Mono- and bi-weekly hypofractionated radiation therapy for the treatment of epithelial skin cancer in very elderly patients [Text] / M. Valeriani, L. Nicosia, L. Agolli [et al.] // Anticancer Res. – 2017. – V. 37, № 2. – P. 825 –830.

307. Montay-Gruel P, Corde S, Laissue JA, Bazalova-Carter M. FLASH radiotherapy with photon beams [Text]/ P.Montay-Gruel, S.Corde, J.A. Laissue, M.Bazalova-Carter // Med Phys. – 2022. – V.49(3). – P. 2055–2067.

308. Morris, S.L. Skin lymphoma [Text] /S.L. Morris//Clin. Oncol. (R Coll Radiol). – 2012. – V.24(5). – P.371-85.

309. Multidisciplinary management of locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma [Text] / J.Claveau, J.Archambault, D.S.Ernst [et al.] // Curr. Oncol. – 2020. –V.27(4). – P.e399–407.

310. Nancy Y. Lee. Target volume deliineation and field setup: a practical guide for conformal and intensity -modulated radiation therapy [Text] /Nancy Y. Lee, Jiade J. Lu .- Berlin: Springer Science. –2013. – 321p.

311. National Cancer Institute, Radiation Therapy to Treat Cancer [Electronic resource]//January 8, 2019.- <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>

312. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Squamous Cell Skin Cancer [Electronic resource]. Version 1.2023. - Available from: <http://www.nccn.org/>

313. National Comprehensive Cancer Network. Squamous cell skin cancer [Electronic resource]// NCCN Guidelines Version 1.2022. – In NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. – 2022.-Available at: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/squamous_cell-patient.pdf.

- 314.** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Basal Cell Skin Cancer [Electronic resource]. – 2016. – Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
- 315.** Node-positive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: survival, high-risk features, and adjuvant chemoradiotherapy outcomes [Text] / M.Amoils, C.S. Lee, J.Sunwoo [et al.]// Head Neck. –2017. –V.39(5). – P.881–885.
- 316.** Non-melanoma skin cancer treated by contact high-dose-rate radiotherapy (brachytherapy): a mono-institutional series and literature review [Text]. / L. Tagliaferri, F.G. Ciardo, B. Fionda [et al.]. // In Vivo – 2021. – V. 35. – No 4. – P. 2313-2319.
- 317.** Number of nodal metastases and the American Joint Committee on cancer staging of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: a multicenter study [Text] / A.Ebrahimi, R.Gupta, P.Luk [et al.] //Oral Oncol. –2020. –V.111. – P.104855.
- 318.** Outcomes of adjuvant radiotherapy following negative surgical margins for cutaneous squamous cell carcinoma [Text]/ J.Miller, T.Chang, D.Schwartz [et al.]// Dermatol.Surg.-2019.-V.45(9). – P.1111–1116.
- 319.** Palliative radiation Therapy for Oncologic emergencies in the setting of COVID-19: approaches to Balancing risks and Benefits [Text]/ D.Yerramilli, A.J.Xu, E.F.Gillespie [et al.] //Adv. Radiat. Oncol. – 2020. – V.5, №4. –P.589–594.
- 320.** Palliative radiology for painful lymph node metastases [Text] / K. Yamaguchi, T. Saito, R. Toya [et al.] // Rad. Oncol. – 2021. – V. 16. – Article №178.
- 321.** Palliative radiotherapy at the end of life: a critical review [Text]/J.A. Jones, S.T.Lutz, E.Chow [et al.] //CA Cancer J Clin. – 2014. – №64. –P.296 –310.
- 322.** Pashazadeh, Ali. Radiation therapy techniques in the treatment of skin cancer: an overview of the current status and outlook [Text] / Ali Pashazadeh,

- Axel Boese, Michael Friebe//*Journal of Dermatological Treatment*. – 2019. – Vol.30, Issue 8. – P.831–839.
- 323.** Pathological margins and advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck [Text]/ T.J. Phillips, B.N. Harris, M.G. Moore, D.G. Farwell, A.F. Bewley //*J Otolaryngol Head Neck Surg*. –2019. –V.48. – P.55.
- 324.** Planning for a pandemic: Mitigating risk to radiation therapy service delivery in the COVID-19 era [Text]/ N.Anderson, K.Thompson, J. Andrews [et al.]// *J. Med. Radiat. sci.* –2020. –V.67, №3. – P.243–244.
- 325.** Place of radiotherapy in the treatment of cutaneous carcinomas [Text]/L.Quero, I.Fumagalli, B.Benadon, F.Mignot [et al.]// *Cancer/Radiothérapie*. –2021. –V.25, Issues 6-7. –P.593-597.
- 326.** Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: The randomized phase III TROG 05.01 trial [Text]/ S.V.Porceddu, M.Bressel, M.G.Poulsen [et al.] // *J.Clin.Oncol.* -2018.-V.36.-P1275-1283.
- 327.** Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck [Text]/T. Tanvetyanon, T.Padhya, J.McCaffrey [et al.] //*Head Neck*. –2015. –V.37(6). – P.840 – 845.
- 328.** Practical Radiotherapy Planning [Text]/Stephen Morris, Tom ragues, ShahreenAhmad, Sual Loo.- Fifth Ed. – CRC Press. – Taylor Francis Group,2024. – 450p.
- 329.** Principles and Practice of Radiation Oncology [Text]/ E.C. Halperin, D.E. Wazer, C.A. Perez [et al.] // Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – P. 7–11.
- 330.** Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin [Text]/M.K. Nottage, C.Lin, B.G.Hughes [et al.] //*HeadNeck*. – 2017. – V.39. – P.679 – 683.
- 331.** Psychological resilience in cancer patients and survivors During The COVID-19 pandemic [Text]/ F.Giotta, F.Romito, F.Lagatolla [et al.]//*J. Cancer Rehabil.* – 2020. –V.3. – P.29.

- 332.** Quality of Life in Patients with Surgically Removed Skin Tumors [Text]/ L. Răducu, A. Avino, R. Purnichescu Purtan [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2020. – V. 56. – No 2. – P. 66
- 333.** Que, S.K.T. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Incidence, Risk Factors, Diagnosis, and Staging [Text]/ S.K.T. Que, F.O., Zwald, C.D.Schmults // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2018. – V.78. – P.237–247.
- 334.** Que, S.K.T. Cutaneous squamous cell /carcinoma: management of advnced and high-stage tumors [Text] / S.K.T.Que, F.O.Zwald, C.D.Schmults // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2018. –78(2). –P.249–261.
- 335.** Radiation Therapy and Skin Cancer [Text]/ Jonathan D. Tward, Christopher J. Anker, David K. Gaffney and Glen M. Bowen// *Modern Practices in RadiationTherapy.* –2012. – P.207–244.
- 336.** Radiation Therapy during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Italy: a view of the nation’s young oncologists [Electronic resource] / I. Meattini, P. Franco, L. Belgioia [et al.] // *ESMO Open.* – 2020. – V. 5, № 2. – P. e000779.
- 337.** Radiation therapy treatment effects. An evidence-based guide to managing toxicity [Text]/ Ed. by B.F. Koontz. – Springer publishing company, 2018. –324 p.
- 338.** Radiotherapy during the COVID-19: a review about management and treatment strategies [Text] / Lucrezia Bernabucci, Patrizia Cornacchione, Luca Boldrini [et al.]// *Reports of practical Oncology and radiotherapy.* – 2022. –Vol. 27, N 2. – P.291–302.
- 339.** Radiotherapy during COVID-19 pandemic. How to create a No fly zone: a Northern Italy experience [Text]/ G. Montesi, Di Biase's, S Chierchini [et al.] // *Radiol. Med.* -2020.-V.125, №6.-P. 600–603.
- 340.** Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: the Princess Margaret Hospital experience [Text] / M.N.Tsao, R.W.Tsang, F.F.Liu [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. –V.52. – P.973–979.

- 341.** Radiation Therapy for Cutaneous T-Cell Lymphomas [Text] / D. J. Tandberg, O.Craciunescu, C.R.Kelsey//Dermatol Clin. – 2015. – V.33(4). –P.703–713.
- 342.** Radiation Therapy for Skin Cancer [Electronic resours] /American society for radiation oncology//<https://rtanswers.org/RTAnswers/media/RTAnswers/patient%20materials/PDFs/SkinCancer.pdf>
- 343.** Radiotherapy for epithelial skin cancer [Text]/ J Locke, S. Karimpour, G. Young [et al.] //Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2001. –V.51. –P.748–755.
- 344.** Radiotherapy for geriatric head-and-neck cancer patients: what is the value of standard treatment in the elderly?[Text] / E. Haehl [et al.] // Radiat. Oncol. – 2020. – V. 15, №1. – P. 31.
- 345.** Radiotherapy in practice: external beam therapy [Text] / Ed. by P. Hoskin. - Oxford University Press, 2019. – 545 p.
- 346.** Recent Advances in Immunotherapy for Patients with Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma [Electronic resours] /A._Khorasanchi, R.Wu, K.Kendra, C.Verschraegen.- Cancers (Basel). – 2022. –V.29. –№14(21). – P.5325; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36358744/>
- 347.** Recent Advances in the Diagnosis and Management of High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma [Text] /C.Dessinioti,AJ.Stratigos// Cancers (Basel). – 2022. –V.14(14).
- 348.** Recent and emerging therapies for cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck [Text]/V. Varra, T.D.Smile, J.L.Geiger, S.A.Koyfman //Curr Treat Options Oncol. – 2020. –V.21(5). – P.37.
- 349.** Recognition and management of high-risk (aggressive) cutaneous squamous cell carcinoma [Text]/ Ed. by J.A. DeSimone, P.S. Karia, A.M. Hong [et al.]//Waltham, MA: UpToDate, 2020 ; Available at: <https://www.uptodate.com/contents/recognition-and-managementof-high-risk-aggressive-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>

- 350.** Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis [Text] / A.K. Thompson [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2016. – V. 152, № 4. – P. 419–428.
- 351.** Risk of COVID-19 for patients with cancer[Text] / Y. Xia, R. Jin, J. Zhao [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – V. 21, №4. – P. e180.
- 352.** Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the pinna: the Princess Margaret Hospital experience, 1982-1993 [Text] / J.J.Silva, R.W.Tsang, T.Panzarella [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. –V.47. – P.451 – 459.
- 353.** Role of concurrent systemic therapy with adjuvant radiation therapy for locally advanced cutaneous head and neck squamous cell carcinoma [Text] / U.Goyal, N.K.Prabhakar, R.Davuluri [et al.] // *Cureus.* – 2017. –V.9(10). – P.e1784. DOI: 10.7759/cureus.1784
- 354.** Running of high patient volume radiation oncology department during cOVID-19 crisis in India: our institutional strategy [Text]/ M.Gupta, R.Ahuja, S. Gupta [et al.]// *Radiat. Oncol. J.* –2020. –V.38(2). – P.93–98.
- 355.** SARS-CoV-2 transmission in cancer patients of a tertiary hospital in Wuhan [Text] / J. Yu, W. Ouyang, M.L.K. [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2020. – V. 6, №7. – P. 1108 –1110.
- 356.** Squamous cell carcinoma of the lip in Australian patients: definitive radiotherapy is an efficacious option to surgery in select patients [Text] / T. Thanh Pham, S.Cross, V.Gebiski, M.J.Veness// *Dermatol. Surg.* – 2015. –V.41. – P.219 – 225.
- 357.** Squamous cell carcinoma of the scalp: a combination of different therapeutic strategies [Text]/E.Trignano, M.Tettamanzi, S.Rampazzo, C. Trignano\ [et al.]// *Case Reports Plast Surg Hand Surg.* – 2023. – V.10(1). –P.1 –5 .
- 358.** Short-course radiotherapy in elderly patients with early stage non-melanoma skin cancer: a phase II study [Text]/ M. Ferro,F. Deodato, G.Macchia [et al.] // *Cancer Invest.* – 2015. – V.33. – P.34 – 38.

- 359.** Skin cancer of the head and neck with gross or microscopic perineural involvement: Patterns of failure [Text] /E. Sapir, A.Tolpadi, J.McHugy[et al.]// Radiotherapy and Oncology, 2016. –V.120, Issue 1. – P.81– 86.
- 360.** Skin cancer: understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches [Electronic resours]/ N.Hasan, A.Nadaf, M.Imran U.Jiba, A.Sheikh [et al.]// Mol Cancer. – 2023. –V.6, №22 (1). – P.168. – doi: 10.1186/s12943-023-01854-3.
- 361.** Sobanko, J.F. Importance of physical appearance in patients with skin cancer [Text] /J. F. Sobanko, D.B.Sarwer, Z.Zvargulis [et al.] //Dermatol. Surg. – 2015. –V.41. – P.183–188.
- 362.** Split-course accelerated hyperfractionated irradiation (CHA-CHA) as a sole treatment for advanced head and neck cancer patients-final results of a randomized clinical trial [Text] / L. Miszczyk, B. Maciejewski, A.Tukiendorf [et al.]//British J.Radiol. – 2014.– V. 87, №1041. – <https://doi.org/10.1259/bjr.20140212>.
- 363.** Stage IV cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): treatment outcomes in a series of 42 patients [Text] / M.Chapalain, B.Baroudjian, A.Dupont [et al.] //J Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2019. –V.34(6). –P.1202–1209.
- 364.** Stereotactic body radiotherapy for head and neck skin cancer [Text]/ I.S.Voruganti, I.Poon, Z.A.Husain, A.Bayley, E.A.Barnes [et al.]//Radiother Oncol. – 2021. – V.165. – P.1-7.
- 365.** Strom, T. Radiotherapy for management of basal and squamous cell carcinoma [Text] /T.Strom, L.B.Harrison//Curr.probl.cancer. –2015. –V.39. – P.237–247.
- 366.** Systematic Review of Primary, Adjuvant, and Salvage Radiation Therapy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma [Text] / A.T.Krausz, A.M.Ji-Xu, T. Smile, S. Koyfman//Dermatol. Surg. –2021. – V.47. – P.587–592.
- 367.** Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: An international meta-

analysis of 58 studies with 21,000 patients [Text] /C.T.Lee, E.J.Lehrer, A.Aphale [et al.] //Cancer 2019. –V.125. – P.3582–3594.

368. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes [Text] / A. Jambusaria-Pahlajani [et al.] // Dermatol. Surg.- 2009.- V. 35.- No 4. – P. 574–585.

369. Survival of children and young adults with skin cancer: analysis of a population-based Florida cancer registry: 1981–2013 [Text]/ E.C. Dunn, K.J. Moore, F. Miao, R.S. Kirsner, T.Koru-Sengul //Pediatr Dermatol. –2018. – V.35(5). – P.597–601.

370. Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study [Text] / T.K.Eigentler, U.Leiter, H.M.Hafner [et al.]// J Invest. Dermatol. – 2017. –V.137. – P. 2309e15.

371. Tanese, K. Diagnosis and Management of Basal Cell Carcinoma [Text] / K. Tanese // Curr. Treat. Options. Oncol. – 2019. – V. 20, №2. – P. 13. DOI: 10.1007/s11864-019-0610-0.12

372. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors [Text]/ S.V. Gudkov, N.Y. Shilyagina, V.A. Vodeneev [et al.] //Int. J. Mol. Sci. – 2016. –V. 17, №1. – P. 33.

373. The elderly, fragile tumor patient: radiotherapy as an effective and most feasible treatment modality[Text]/F.Momm, G.Becker, S.Bartelt, R. Gutten-berger //J. Pain Symptom Manag. –2004. –V.27. – P.3-4.

374. The Impact of COVID-19 on radiation oncology clinics and cancer patients in the U.S. [Text]/ A. Rivera, N. Ohri, E. Thomas [et al.] // Adv. Radiat. Oncol. – 2020. – Vol.5. – № 4. – P. 538-543. DOI: 10.1016/j. adro.2020.03.006.

375. The impact of COVID-19 pandemic on cancer care: A global collaborative study [Text] / A.R. Jazieh, H. Akbulut, G. Curigliano [et al.]. 1678P_PR // Ann. Oncol. - 2020. – V. 31. – P. S1209-1210. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2325.

- 376.** The role of radiation therapy in the management of cutaneous malignancies. Part I: Diagnostic modalities and applications [Text] / Kelly M. Wilmas [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2021. – №9. – P. 539–548.
- 377.** The role of split course palliative hypofractionated radiotherapy in head & neck cancers [Text] / K.N. Kancharla [et al.] // *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. – 2011. – V. 23, №2. – P. 141–148.
- 378.** The Royal College of Radiologists: Recommendations for Using Radiotherapy for Benign Disease in the UK [Text]. – London: The Royal College of Radiologists, 2023.
- 379.** The 3 Bs of cancer care amid the COVID-19 pandemic crisis: “Be safe, be smart, be kind”- a multidisciplinary approach increasing the use of radiation and embracing telemedicine for head and neck cancer [Text] / J.J. Kang, R.J. Wong, E.J. Sherman [et al.] // *Cancer*. – 2020. – V. 126(18). – P. 4092–4104. – doi: 10.1002/cncr.33031, indexed in pubmed: 32639615.
- 380.** The value of primary and adjuvant radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinomas of the head-and-neck region in the elderly [Text] / E. Haehl, A. Rühle, R. Klink [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2021. – V. 16. – №1. – Article No 105. doi: 10.1186/s13014-021-01832-3.
- 381.** Use of adjuvant radiotherapy in the treatment of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion [Text] / M.L. Stevenson, M.C. Criscito, R. Wilken [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2020. – V. 156(8). – P. 918–921 ; DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1984.
- 382.** Validation of a 40-gene expression profile test to predict metastatic risk in localized high-risk cutaneous squamous cell carcinoma [Text] / A. Wysong, J.G. Newman, K.R. Covington [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2020. – V. 84(2). – P. 361–369 ; DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.088.
- 383.** Van der Leun, J.C. Ozon depletion and skin cancer [Text] / Van der Leun J.C. // *J. Photochem. Photobiol.* – 1988. – 1(4). – P. 493–494.
- 384.** Velavan, T.P. The COVID-19 epidemic [Text] / T.P. Velavan, C.G. Meyer // *Trop. Med. Int. Health.* – 2020. – V. 25. – No 3. – P. 278–280.

- 385.** Veness, M. Role of modern radiotherapy in treating skin cancer [Text] /M. Veness, S. Richards// *Australas J Dermatol* . – 2003. – V.44. – P.159 –166.
- 386.** Vitamin D3 and its potential to ameliorate chemical and radiation-induced skin injury during cancer therapy [Text]/ V. Nguyen Cuong, Q. Lu Kurt//*Disaster Med. Public Health Prep.* – 2023. – V.18 (e4). – P.1–3.
- 387.** Vuong, W. Palliative radiotherapy for skin malignancies [Text] / W. Vuong, J. Lin, R.L. Wei. // *Ann. Palliat. Med.* – 2017. – V. 6, № 2. – P. 165-172.
- 388.** Waldman, A. Cutaneous squamous cell carcinoma [Text] / A.Waldman, C.Schmults//*Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* – 2019. –V.33 (1). – P.1–12.
- 389.** Wang, H. Risk of COVID-19 for patients with cancer [Text] / H. Wang, L. Zhang // *Lancet Oncol.* – 2020. – V. 21. – №4. – P. e181.
- 390.** WHO Director General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Electronic resource]. – March 11, 2020. World Health Organization. 2020 [cited 2020 March 11]. Available from: www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-oncovid-19-11-march-2020.
- 391.** World Health Organization. 2020. WHO Director-General’s Remarks at the Media Briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Electronic resource].- <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- 392.** World Health Organization. Cancer pain relief [Text].- 2nd ed., with a guide to opioid availability. – 1996. – P. 14–19.
- 393.** World Health Organization[Text]/ WHO Definition of Palliative Care [Electronic resours] // Available online: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>
- 394.** Ying, C. H. Update of Radiotherapy for Skin Cancer [Text] /C. H. Ying// *Dermatology & Venereology Bulletin.* – 2001.-V.9, №2. – P.52-59.
- 395.** Yosef, E. The Role of Radiation Therapy in the Treatment of Non-Melanoma Skin Cancer [Text] / E. Yosef, N. Kurman, D. Yaniv // *Cancers (Basel).* – 2023. – V. 15, №9. – P. 2408.

- 396.** Zahnreich, S. Childhood Cancer: Occurrence, Treatment and Risk of Second Primary Malignancies [Text] / S. Zahnreich, H. Schmidberger. // *Cancers* (Basel). – 2021. – V. 13., №11 – P. 2607.
- 397.** Zeitouni, N.C. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancers. Current review and update [Text] / N.C. Zeitouni, A.R. Oseroff, S. Shieh // *Mol. Immunol.* – 2003. –V. 39. – №17-18. – P. 1133-1136
- 398.** Zeman, E.M. Basics of Radiation Therapy [Text]/ E.M Zeman, E.C.Schreiber, J.E Tepper// In Abeloff, M.D., Armitage, J.O., Niederhuber, J.E., Kastan, M.B. and McKenna, W.G. (eds): *Abeloff's Clinical Oncology.-Sixth Edition.-* – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2019. –P. 431–460.
- 399.** Zeman, E.M. The History and Radiobiology of Hypofractionation[Text]/ InKaidar-Person, O. and Chen R.C. (eds.)// *Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy: A Practical Guide.* – Switzerland: Springer International Publishing AG, Cham, 2018. – P.1–31.
- 400.** Zeman, E.M. The Biological Basis of Radiation Oncology InTepper [Text]/ E.M.Zeman, R.L. Foote, J.M. Michalski (eds): *Gunderson &Tepper's Clinical Radiation Oncology, Fifth Edition.-* Philadelphia:Saunders,2020. – P. 2– 38.
- 401.** Zhu, S. Incidence Trends and Survival Prediction of Malignant Skin Cancer: A SEER-Based Study [Text]/ S. Zhu, C.Sun, L.Zhang,X.Du [et al.] // *Int J Gen Med.* – 2022. – V.15. – P.2945–2956.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

- 1.-А Сайфутдинова, М.Б.** Особенности рака кожи, развившегося в области рубцовых изменений: обзор литературы [Текст]/Д.З. Зикирходжаев, М.Б. Сайфутдинова, Б.М. Орипов//Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.- 2022. - №14 (1).- С. 25-32.
- 2.-А Сайфутдинова, М.Б.** Роль лучевой терапии рака кожи у пациентов-долгожителей (старше 90 лет) [Текст] /М.Б.Сайфутдинова// Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.- 2022. - №14 (4). -С.26-32
- 3.-А Сайфутдинова, М.Б.** Оқибатҳои маҳаллии табобати шуои ва пешгирии он [Матн] / М.Б.Сайфутдинова//Илм ва фановари - 2022. - №1. – С.61-66 .
- 4.-А Сайфутдинова, М.Б.** Нигоҳубин ва фаъолияти корию ташхиси бемор баъди табобати шуои [Матн] /М.Б.Сайфутдинова// Илм ва фановари. Наука и инновация– 2022. - №2. - С. 78-82.
- 5.-А Сайфутдинова, М.Б.** Хусусиятҳои табобати шуои, пешгири ва офиятёби [Матн] //Авчи Зухал». – 2022.-№1(46). – С. 87-90.
- 6.-А Сайфутдинова, М.Б.** Усулҳои ташхис ва табобати саратони пушт, ки дар ҷойҳои сухтаги аз сандали пайдо шудааст [Матн] /М.Б.Сайфутдинова// Симург. – 2022. - №13(1). – С. 112-119.
- 7.-А Сайфутдинова, М.Б.**Саратони пушт дар маҳалли ҷароҳатҳои сухтаги аз сандали ва хусусиятҳои он [Матн] /М.Б.Сайфутдинова// Илм ва фановари. Наука и инновация– 2022. - №1. - С.42-48.
- 8.-А Сайфутдинова, М.Б.** Раки ҷароҳат: Ҷойи ҷароҳат (Япония), кангри (Индия) ва сандала (Таджикистон) дар онҳо таърихи пайдошавӣ ва ташхиси онҳо [Текст] /М.Б.Сайфутдинова// Симург.- 2022.- №14(2).-С.69-75.
- 9.-А Сайфутдинова, М.Б.** Саҳми олимони тоҷик дар ҳалли мушкилоти ташхис ва табобати саратони пушт[Матн] /Д.З.Зикирходжаев, Р.З. Юлдошев //Авчи зухал.-2023.-№1.-С.158-165.
- 10.-А Сайфутдинова,М.Б.** Вклад ученых Таджикистана в решении проблем диагностики и лечения рака кожи[Текст] /Д.З.Зикирходжаев, Р.З. Юлдошев //Симург -2023.-№ 3.-С.33-37.

11.-А Сайфутдинова,М.Б. Роль лучевой терапии в лечении рака кожи ранних стадий [Текст] /М.Б.Сайфутдинова// Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи». -2023. – Т.15, №4.-С.19-24.

12.-А Сайфутдинова, М.Б. Таҷҳизот ва раванди муолиҷаи шуой[Матн] /М.Б.Сайфутдинова/Авчи зухал.-2024.-№1.- С.73-79.

13.-А Сайфутдинова, М.Б. Способы и методы защиты оборудования лучевой терапии[Текст] /М.Б.Сайфутдинова//Симург.-2024.-№1.- С.41-48.

14.-А Сайфутдинова, М.Б. Рак кожи в области рубцовых изменений/М.Б.Сайфутдинова,А.И.Муродзода, Д.А.Нуриитдинов, М.Ф.Джафаров//Znanstvena misel journal.- 2024.-М.1.-№97.-С.22-28.
DOI:[10.5281/zenodo/14575421](https://doi.org/10.5281/zenodo/14575421)

15.-А Сайфутдинова, М.Б. Способы лечения постлучевых осложнений рака кожи/М.Б.Сайфутдинова//Endless Light in Scien.-2024.-№12.-С.234-239.-
DOI:[10.24412/2709-1201-2024-3119-234-239](https://doi.org/10.24412/2709-1201-2024-3119-234-239)

16.-А Sayfutdnova, M.B. Research by scientists from Tajikistan to solve the problems of diagnosis and treatment of skin cancer/M.B. Sayfutdnova//Practice Oriented science: materials of International University scientific Forum. December 18.2024.- UAE-Russia-India,2024.-P.118-125.-
DOI:[10.34660/INF.2024.40.64.044](https://doi.org/10.34660/INF.2024.40.64.044)

17.-А Сайфутдинова, М.Б. Лучевая терапия и её роль в комбинированном и комплексном лечении рака кожи Т3-4N1-2-3M0-1 стадии [Текст] /М.Б.Сайфутдинова, Д.З.Зикирходжаев, Ш.К.Назаров // Вестник Авиценны.- 2025.- 27(3).-С.764-775. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-3-764-775>

Тезисы и статьи в сборниках конференций и съездов

18.-А Сайфутдинова,М.Б. Хусусиятҳои таъбаоти шуои, пешгири ва офиятҳои [Матн]/М.Б.Сайфутдинова//Тибби муосир ва тахсилоти муосир=Современная медицина и современное образование: мат.респ.научно-практ.конф. ГОУ ХГМУ (II-ая годичная).24.12.2021.- Дангара,2021.-С.167-169

19.-А Сайфутдинова,М.Б. Результаты лучевой терапии больных раком кожи развившимся на рубцах[Текст]/М.Б.Сайфутдинова, М.Б.Орифов, Б.М. Орифов//Актуальные вопросы современных научных исследований:матер.научно-практ.конф.молод.ученых.Т.1.(29.04.2022).-Душанбе,2022.- С.304

20.-А Сайфутдинова,М.Б. Лучевая терапия рака кожи ранней стадии (T2NoMo) у пациентов старческого возраста[Текст]/М.Б. Сайфутдинова //Новые технологии лучевой диагностики и лечения: Сб.матер.межд.научно-практ.конф. (5-6 мая 2022).-Самарканд,2022.-С.46.

21.-А Сайфутдинова,М.Б. Возможности лучевой терапии рака кожи у больных старше 90 лет[Текст]/М.Б.Сайфутдинова // XIII съезд онкологов и радиологов стран СНГШ и Евразии (27-29 апреля 2022); Евразийский онкологический журнал.-2022.-Т.10, №2.- С.151

22.-А Сайфутдинова,М.Б. Возможности лучевой терапии при лечении ранних стадий рака кожи (T₁₋₂NoMo) [Текст] /М.Б. Сайфутдинова //ВОВЕК.IV-ое Межд.книжное издание стран СНГ «Лучший педагог-2023.№.Т.7.-Астана,2023.-С.61-63

23.-А Сайфутдинова,М.Б. Онкология у долгожителей [Текст] /М.Б. Сайфутдинова //ВОВЕК. II Межд.книжное издание стран СНГ «Лучший научный сотрудник.-2023.-№.Т.3.-Астана, 2023.-С.55-60

24.-А Сайфутдинова, М.Б. Дастгохҳои гамма-табобати. Назорат,кафолат ва хифзи онҳо [Матн]/ М.Б. Сайфутдинова // Стратегияи рушди илми тиб ва соҳаи тандурусти дар замони муосир:маводҳои конф.чумхуриявии илми-амалии МДТ ДДТХ (солони IV-мин-22.12.2023).-Дангара,2023.-С.431

25.-А Сайфутдинова,М.Б. Вклад ученых Таджикистана в лечении рака кожи[Текст]/М.Б.Сайфутдинова// Стратегияи рушди илми тиб ва соҳаи тандурусти дар замони муосир:маводҳои конф.чумхуриявии илми-амалии МДТ ДДТХ (солони IV-мин-22.12.2023).-Дангара,2023.-С.479-480

26.-А Сайфутдинова, М.Б. Радиотерапия рака кожи на ранних стадиях[Текст]/М.Б.Сайфутдинова//Инновации в медицине: от науки к практике:матер.научно-практ.конф. ГОУ “ТГМУ им.Абуали ибни Сино” (71-годовой).01.12.2023.-Душанбе,2023.-С.284-285

27.-А Сайфутдинова, М.Б. Радиотерапия рака кожи в условиях COVID-19 [Текст]/Д.З.Зикирияходжаев, М.Б. Сайфутдинова, Ш.Б.Муминова //Актуальные вопросы медицины и V Спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения.27-28.03.2024.Баку,Азербайджан.-Баку,2024.-С.26

28.-А Sayfutdinova,М.В. The role of radiation therapy for skin cancer in long-lived patients[Text] / М.В.Sayfutdinova//Medicine pressing questions & V Satellite forum on public health & healthcare politics. 27-28.03.2024.Baku, Azerbaijan.-Baku,2024.-P.40

29.-А Сайфутдинова, М.Б. Индивидуальные подходы лучевой терапии рака кожи в условиях пандемии COVID-19 [Текст] /М.Б.Сайфутдинова, Д.З.Зикирияходжаев, Ш.Б.Муминова// XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии посв.30-летию АДИОР СНГ и Евразии.24-27.04.2024.- Душанбе,2024.-С.786-787.

30.-А Сайфутдинова, М.Б. Применение паллиативной терапии у больных раком кожи в Таджикистане[Текст] / М.Б. Сайфутдинова, Д.З. Зикирияходжаев, З.Х.Хусейнзода, Й.М.Нуриддинов// XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии посв.30-летию АДИОР СНГ и Евразии.24-27.04.2024.-Душанбе,2024.-С.625.

31.-А Сайфутдинова, М.Б. Радиотерапия рака кожи у долгожителей [Текст] / М.Б. Сайфутдинова, Д.З.Зикирияходжаев, А.А.Абдумуминов// XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии посв.30-летию АДИОР СНГ и Евразии.24-27.04.2024.-Душанбе,2024.-С.823-824

32.-А Сайфутдинова, М.Б. Показатели выживаемости больных раком кожи после радиотерапии[Текст] / Д.З.Зикирияходжаев, М.Б. Сайфутдинова // XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии посв.30-летию АДИОР СНГ и Евразии.24-27.04.2024.-Душанбе,2024.-С.810.

33.-А Сайфутдинова, М.Б. Способ лечения постлучевых осложнений рака кожи[Текст]: тезис /М.Б.Сайфутдинова, Д.З.Зикирияходжаев,Ю Ш.Б.Муминова //Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике: матер.годовой (72-ой) научно-практ. конф. с межд. участием, посв. 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».01.11.2024.- Душанбе,2024.-С.316.

34.-А Сайфутдинова, М.Б. Характер побочных эффектов и осложнений лучевой терапии рака кожи [Текст]: тезис /М.Б.Сайфутдинова, Д.З.Зикирияходжаев,Ю А.И.Муродзода//Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике:матер.годовой (72-ой) научно-практ. конф. с межд. участием, посв. 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».01.11.2024.-Душанбе,2024.-С.317.

35.-А Сайфутдинова, М.Б. Качество жизни больных раком кожи, получивших лучевую терапию[Текст]: тезис /М.Б.Сайфутдинова //Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования:матер.респ.научно-практ. конф. ГОУ “Хатлонский государственный медицинский университет” (V-годовая), посв.30-летию Конституции Республики Таджикистан.29.11.2024.-Дангара,2024.-С.100-101.

36.-А Sayfutdinova, M. B. The role of radiation therapy in the treatment of early-stage skin cancer[Text]/ M. B. Sayfutdinova, D.Z. Zikiryakhodjaev// congress materials: First Congress of Oncologists of of the Turkic-Speaking Countries. 13-14.06.2025. Baku.- Baku,2025.-P.272.0

37.-А **Последствия лучевой терапии рака кожи/М.Ф.Джафаров, М.Б.Сайфиддинзода, С.Х.Абдуллоев, Д.А.Нуритдинов//Пациент-ориентированный подход в радиологии: мат.межд .научно-практ. конференция.19-20.09.2025.Самарканд//Медицинская радиология Узбекистана.-2025.-Т.2, вып.3.-С.30-31.-ISSN:100000(on-line)/**

38.-А Сайфиддинзода, М.Б. Лучевая терапия в комбинированном и комплексном лечении рака кожи/ М.Б.Сайфиддинзода, Д.З. Зикирхаджаев//Наука и образование для здоровья нации: Материалы годичной(73-ой) научно-практической конференции с межд. Участием.31.10.2025.-Душанбе,2025.-С. 377-378.

39.-А Сайфиддинзода, М.Б. Муоличаи шуои беморони гирифтори саратони пусти мархилаи $T_{3-4}N_{0-1-2}M_{0-1-2}$ - и беморӣ / М.Б. Сайфиддинзода, Д.З.Зикирхоҷаев , З.З. Баротов// дастовардҳо ва дурнамои рушди илм ва таҳсилоти тиббӣ дар Тоҷикистон: маводҳои конференсияи илмӣ-амалии ҷумҳуриявӣ (солонаи VI-умин), бахшида ба рӯзи президент ва парчами давлатии Ҷумҳурии Тоҷикистон.21.11.2025.-Данғара,2025.-С.469.

Патенты на изобретения

1. Способ лечения постлучевых осложнений рака кожи [Текст]: пат. №:ТJ1287/ Зикирхаджаев Д.З., Сайфутдинова М.Б.,Хайруллоев М.Р.; заявитель Сайфутдинова М.Б.; заявл.№220696 от 13.06.2022; опубл. 15.08.2022.выдан ПИЦ РТ.

2. Способы лучевой терапии рака кожи, развившегося из рубцов после сандалового ожога[Текст] : пат.№ ТJ 1288/ Зикирхаджаев Д.З., Сайфутдинова М.Б., Орипов Б.М.; заявитель Сайфутдинова М.Б.; заявл.№220697 от 13.06.2022; опубл.15.08. 2022; выдан ПИЦ РТ.

3. Способ лучевого лечения рака кожи у долгожителей (>90 лет) [Текст]: пат. № ТJ 1289/ Зикирхаджаев Д.З., Сайфутдинова М.Б., Юлдашев Р.З.;

заявитель Сайфутдинова М.Б. заяв. №220698 от 13.06.2022; опубл. 18.08.2022;

4. Способ лучевого лечения больных раком кожи, инфицированных COVID-19 в условиях пандемии, выдан Патентно-информационным центром Республики Таджикистан (в соавторстве Д.З.Зикрияходжаев, Ш.Б.Муминова) [Текст]: пат. №ТJ1502 Сайфутдинова М.Б., Зикирияходжаев Д.З.; заявитель Сайфутдинова М.Б.; заявл.№ 2401918. от 03.01.2024;

Рационализаторские изобретения

1. Способ применения салфетки «КОЛОТЕКС с 5-ФТУР» для лечения опухолей кожи и слизистых оболочек полости рта [Текст]: удост.№3423/R415, от 12.06.202; Сайфутдинова М.Б.; Баротов З.З.; Хайруллоев М.Р.; выдан 23.07.2021 ТГМУ им.Абуали ибни Сино.

2. Использование салфетки «КОЛОТЕКС-АДН» для лечения рака кожи и органов полости рта при постлучевых осложнениях[Текст] :удост. №3424/R416, от 12.06.2021/Сайфутдинова М.Б., Хайруллоев М.Р.; выдан 23.07.202 ТГМУ им.Абуали ибни Сино

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

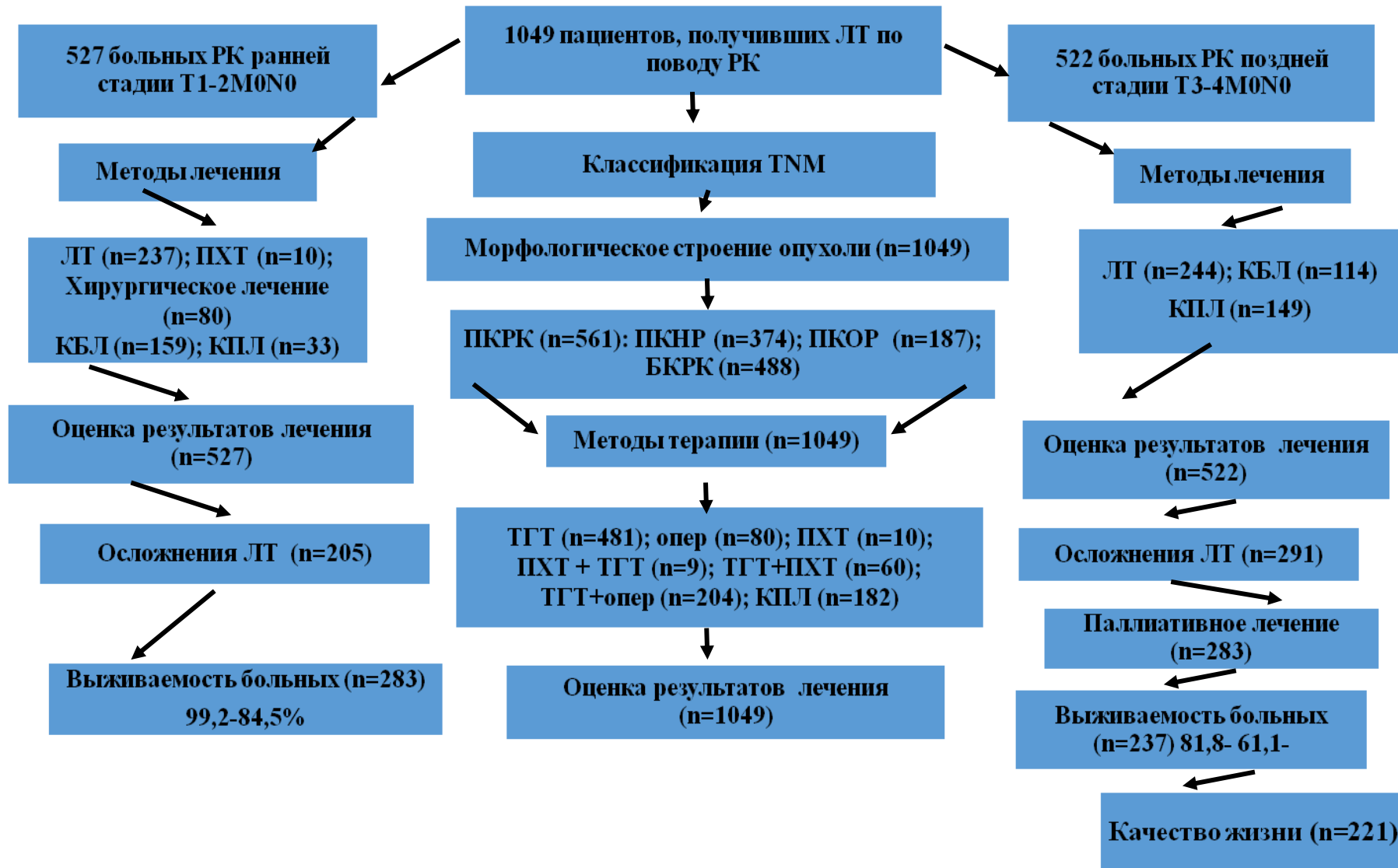
Оснащение отделений радиотерапии злокачественных новообразований в ГУ Республиканский онкологический научный центр и Согдийском областном онкологическом диспансере

<i>Вид терапии</i>	<i>Модель аппарата и производитель</i>	<i>Изо топ</i>	<i>Кол-во аппаратов</i>	<i>Дата установки</i>
<i>ГУ Республиканский онкологический научный центр</i>				
Телетерапия	TERAGAM, Czech Republic	Co-60	1	2007
Симулятор	Simulator NT TM Radiographic/Fluoroscope Simulator, Huestis, Canada		1	2007
Симулятор	TERASIX treatment planning system for radiotherapy Plan W		1	2020
Брахитерапия	HDR after loader Gyne Source, BEBIG, Germany	Co-60	1	2009
	Mobile C-arm BV Libra, Philips		1	2008
<i>Согдийский областной онкологический диспансер</i>				
Телетерапия	TERABALT	Co-60	1	2020
Симулятор	TERASIX treatment planning system for radiotherapy Plan W		1	2020

**Научные исследования учёных Таджикистана, посвящённые проблемам
диагностики и лечения рака кожи**

Ф.И.О.	Название диссертационной работы (искомая ученая степень, место защиты)	Год защиты
Пинхасов Д.М.	Первичные кожно-пластические операции при раке кожи (кандидат мед. наук, Баку)	1970
Яценко К.Д.	Рак кожи из рубцов (кандидат мед. наук, Москва)	1975
Базаров Н.И.	Диагностика и оценка эффективности лечения опухолей челюстно-лицевой области (кандидат мед. наук, Киев)	1990
Базаров Н.И.	Клиника, диагностика и пути оптимизации лечения опухолей челюстно-лицевой области и шеи (доктор мед. наук, Душанбе)	1997
Громов Г.Б.	Рак кожи у детей (клиника, диагностика, лечения) (доктор мед. наук, Москва)	1999
Нишонов Д.К.	Возможности восстановительных операции при лечении опухолей кожи и мягких тканей у детей (кандидат мед. наук, Душанбе)	2000
Сангинов Дж.Р.	Рак кожи в Таджикистане (доктор мед. наук, Душанбе)	2001
Бахиров Д.Н.	Предраковые заболевания кожи (клиническое течение, частота малигнизации, вопросы терапии) (кандидат мед. наук, Душанбе)	2004
Хусейнов З.Х.	Особенности клинического течения и пути оптимизации лечения плоскоклеточного рака кожи головы и шеи (кандидат мед. наук, Душанбе)	2004
Баротов З.З.	Особенности клинического течения и пути оптимизации лечения базальноклеточного рака кожи головы и шеи (кандидат мед. наук, Душанбе)	2011
Хабибуллаев Ш.З.	Реконструктивно-восстановительные операции при местно-распространённом раке органов головы и шеи (доктор мед. наук, Ростов-на-Дону)	2016
Орифов Б.М.	Рак кожи, развившийся на рубцах (кандидат мед. наук, Душанбе)	2016

Дизайн исследования



ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

