

УДК 617.77- 006.81:615.849.1+615.832.9

Этапное (радиокриогенное) лечение больных первичными злокачественными эпителиальными опухолями кожи век

И. А. Сафроненкова, канд. мед. наук, В. А. Елагина, канд. мед. наук,

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

E-mail: safronenkova@ukr.net

Актуальність. Серед усіх злоякісних пухлин органу зору злоякісні епітеліальні пухлини (ЗЕП) шкіри повік складають 68–75 %. Лікування пухлин шкіри повік має певні особливості. Поряд з дотриманням основних принципів онкології — радикальності і абластики, необхідно збереження основних функцій повіки — захисної, слезовидвоячої та косметичної. Нехтування цими принципами призводить до неадекватного лікування і, як наслідок — до рецидивів та необхідності проведення операцій, що калічать.

Мета. Вивчення безпосередніх та віддалених результатів радіокриогенного лікування (променева терапія + кріодеструкція) хворих ЗЕП шкіри повік стадії T2b–3a N0 M0.

Матеріал і методи. Радіокриогенне лікування проведено 358 хворим з первинними ЗЕП шкіри повік стадії T2a–3a N0 M0. Чоловіків було 177 (49,5 %) віком від 33 до 85 років (медіана = 63,4), жінок — 181 (50,5 %) віком від 28 до 89 років (медіана = 67,3). У 246 (68,7 %) був базальноклітинний рак, у 73 (20,4 %) — плоскоклітинний, у 16 (4,5 %) — метатипічний і у 23 (6,4 %) — аденокарцинома. Променева терапія (ПТ) застосовувалася у вигляді γ-терапії РД 2–2,2 Гр, СОД ($34,6 \pm 5,8$) Гр і брахітерапії, РД 40 Гр, СОД ($288 \pm 61,3$) Гр.

Безпосередні результати. Після одного курсу радіокриогенного лікування повна резорбція пухлини сталася у 290 (81,0 %) хворих: у всіх 24 пацієнтів з T2a стадією пухлини, у 122 (84,7 %) хворих з T2b і 144 (76,2 %) з T3a стадіями. Часткова резорбція — в 68 (19,0 %) випадках: при T2b стадії у 22 (15,3 %) і у 46 (23,8 %) при T3a стадії. У 43 (67,2 %) хворих з частковою резорбцією пухлини (19 з T2b стадією і 24 — з T3a стадією) повне вилікування настало після додаткової КД, проведеної в термін від 3 до 11 місяців (медіана 4,7).

Віддалені результати. Рецидив пухлини виник у 23 хворих (6,4 %). При пухлинах T2b N0 M0 стадії рецидиви виникли в 6 (4,2 %) випадках в терміні від 11 до 152 місяців (медіана = 36,9 місяців), а при пухлинах T3a стадії — в 17 (8,9 %) в термін від 19 до 68,9 місяців (медіана 37 місяці).

Висновок. Застосування на першому етапі лікування ПТ дозволяє зменшити обсяг пухлини, а КД — максимально зберегти здорові тканини, каркас структур повіки і слізні шляхи. Метод дозволяє знизити сумарну дозу опромінення в 1,5–2 рази в порівнянні з ПТ в чистому вигляді, розширити показання для органозберігаючого лікування хворих із запущеними ЗЕП шкіри повік T2a–b N0 M0 стадії і отримати хороший функціональний і косметичний результат.

Ключові слова: злоякісні епітеліальні пухлини шкіри повік, кріодеструкція, променева терапія

Ключові слова: злоякісні епітеліальні пухлини шкіри повік, кріодеструкція, променева терапія

Step-wise (radiocryogenic) treatment of patients with primary malignant epithelial tumors of the eyelid skin

Safronenkova I. A., Yelagina V. A.

State Institution The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine; Odessa, (Ukraine)

Introduction. Among all malignant tumors of the organ of malignant epithelial tumors (Theo) eyelid skin make up 68–75 %. Treatment of tumors of the eyelid skin has certain peculiarities. Along with the basic principles of oncology — and radical ablation, is necessary to preserve the basic functions of the eye — protective, lacrimal and cosmetics. Neglect of these principles leads to inappropriate treatment and, as a consequence — to relapse and the need for excision.

© И. А. Сафроненкова, В. А. Елагина, 2014

Purpose. Study of immediate and long-term results radiokriogennogo treatment (radiotherapy + cryosurgery) patients Theo eyelid skin stage T2b-3a N0 M0. **Material and methods.** Radiokriogennoe treatment was performed in 358 patients with primary Theo eyelid skin stage T2a-3a N0M0. There were 177 men (49.5 %) aged 33 to 85 years (median = 63.4), women — 181 (50.5 %) aged 28 to 89 years (median = 67.3). In 246 (68.7 %) had a basal cell carcinoma, in 73 (20.4 %) — squamous, 16 (4.5 %) — metatipicheskyy and 23 (6.4 %) — adenocarcinoma. RT was applied in the form of γ — RD therapy 2–2.2 Gy, SOD ($34.6 \pm 5,8$) Gy and brachytherapy, RD 40 GR, SOD ($288 \pm 61,3$) Gy.

Immediate results. Of 358 patients after one course of treatment radiokriogennogo complete tumor occurred in 290 (81.0 %) patients: all 24 patients with tumor stage T2a, 122 (84.7 %) patients with T2B and 144 (76.2 %) c T3a stage. Partial resorption — in 68 (19.0 %) cases: T2b stage in 22 (15.3 %) and in 46 (23.8 %) with stage T3a. In 43 (67.2 %) patients with partial resorption of the tumor (19 — and 24 T2B stage — with stage T3a) complete recovery occurred after additional CD held in the period from 3 to 11 months (median 4.7).

Long-term results. Tumor recurrence appeared in 23 patients (6.4 %). When tumors T2b N0 M0 stage recurrences appeared in 6 (4.2 %) cases in the period from 11 to 152 months (median = 36.9 months), and in tumors T3a stage — in 17 (8.9 %) during the period from 19 to 68.9 months (median 37 months).

Conclusion. Application of the first stage of treatment RT reduces tumor volume and the CD — to preserve healthy tissue, skeleton structures century and tearful way. The method allows to reduce the total radiation dose is 1.5–2 times as compared with RT in pure form, expand the indications for treatment of patients with organ-running Theo eyelid skin T2a-bN0M0 stage and get a good functional and cosmetic result.

Key words: malignant epithelial tumors of the eyelid skin, cryosurgery, radiation therapy

Введение. Актуальность проблемы злокачественных эпителиальных опухолей кожи определяется высокими темпами их роста. Ежегодно в мире регистрируется от 500 до 900 тысяч новых случаев заболевания и тенденции к снижению этой патологии не наблюдается [16, 17]. Во многом это объяснимо тем, что в Украине, как в большинстве европейских странах и США, наблюдается тенденция относительного «старения» общества, обусловленная увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста. Согласно прогнозу ООН, к 2050 году в Украине 38,1 % населения составят лица старше 60 лет [5], у которых вероятность появления ЗЭО кожи век несомненно выше.

Опухоли кожи хорошо доступны для визуального контроля и легко распознаются как специалистами, так и самими пациентами, тем не менее, запущенные ЗЭО, в том числе и кожи век, все еще встречаются в клинической практике. Это связано, прежде всего, с недооценкой заболевания самими больными: привыкание к наличию обычно медленно и безболезненно растущей опухоли, преклонный возраст, низкая социальная среда и неадекватная культура гигиены, отсутствие знаний о проблемах отсроченного лечения. В англоязычной литературе имеются сообщения только о единичных случаях подобных заболеваний. Так, среди больных, обратившихся за медицинской помощью при поздних стадиях

ЗЭО кожи век за 2 года наблюдалось от двух до пяти случаев [6, 19–21].

В Украине, к сожалению, число пациентов с запущенными ЗЭО кожи век значительно больше. Только по данным отделения офтальмоонкологии института им. В. П. Филатова, такой контингент составляет 54,7 % [4], причем на стационарном лечении каждые 1–2 месяца регулярно лечатся от 2 до 5 больных с подобной патологией и тенденции к уменьшению подобных случаев не наблюдается.

Вместе с тем, длительно существующая опухоль, согласно теории прогрессии опухолей, разработанной L. Foulds в 1969 году, «приобретает ряд новых свойств, которые необратимо за ней закрепляются и придают ей новые, более злокачественные черты». Поэтому лечение таких больных требует принятия нестандартных решений и индивидуального подхода к выбору способа лечения.

При запущенных и рецидивирующих опухолях век в последнее время все чаще стали использовать комбинированные методы лечения с целью уменьшения осложнений, улучшения результатов лечения и предотвращения рецидивов.

На сегодняшний день в литературе есть сообщения о комбинированном лечении запущенных ЗЭО кожи век. Метод состоит в проведении предоперационной ЛТ с последующим хирургическим удалением опухоли [2]. Частота рецидивов при таком воздействии на опухоль составляет 3,5 %. При этом

суммарная очаговая доза (СОД) предоперационного облучения сохраняется общепринятой (40–60 Гр), что не исключает возникновения осложнений, присущих для ЛТ, а последующее иссечение ткани опухоли часто требует обширных реконструктивных операций.

Имеются данные о лечении ЗЭО кожи путем проведения ЛТ в условиях гипотермии с целью повышения их чувствительности к лучевому воздействию. Одни авторы охлаждали опухоль непосредственно перед каждым сеансом облучения путем криовоздействия паром азота при температуре 0–(–5) °С, а другие — до температуры замораживания. При этом СОД ЛТ остается общепринятой, то есть 60–65 Гр. Используя такой способ лечения, удалось достигнуть полной регрессии опухоли у 90,4–97 % пациентов, а рецидивы наблюдались в 5,3–10,5 % случаев [3]. Несмотря на хорошие результаты лечения, данные методики имеют ряд недостатков. Так, во всех случаях гипотермия осуществлялась на фоне ЛТ перед каждым сеансом лучевого воздействия. Количество криопроцедур составляло от 4 до 20, а, как известно, после криовоздействия возникает отек как самой опухоли, так и окружающих тканей. Это, с одной стороны, затрудняет контроль состояния новообразования, а с другой — вызывает у больного дополнительный стресс, сопровождающий любую медицинскую манипуляцию. Все это способствует эмоциональному напряжению, вызывает физические и косметические неудобства. Кроме того, применяемая СОД ЛТ сохраняется традиционной, составляя 60–65 Гр, что также не исключает осложнений, характерных для ЛТ.

Поэтому правильно выбранная последовательность методов воздействия на опухоль и СОД ЛТ — единственный путь, обеспечивающий как максимально щадящее, органосохраняющее лечение, так и его онкологический результат: достижение локального контроля и длительного безрецидивного течения.

Цель: изучить непосредственные и отдаленные результаты радиокриогенного (РК) лечения (ЛТ + КД) больных первичными ЗЭО кожи век стадии $T_{2a-3a} N_0 M_0$.

Материал и методы

РК лечение проведено 358 больным первичными ЗЭО кожи век стадии $T_{2a-3a} N_0 M_0$, проходившим лечение в офтальмоонкологическом центре ГУ «Институте ГБ и ТТ им. В. П. Филатова НАМН Украины» за период с 1988 по 2008 гг. Мужчин было 177 (49,5 %) в возрасте от 33 до 85 лет (медиана = 63,4), женщин — 181 (50,5 %) в возрасте от 28 до 89 лет (медиана = 67,3). Верхнее веко было вовлечено в опухолевый процесс у 19 (5,3 %) больных, нижнее — у 128 (35,8 %), внутренний угол — у 112 (31,3 %), наружный угол — у 86 (24,0 %) и поражение нескольких структур — у 13 (3,6 %). Из 262 (73,2 %) пациентов с базальноклеточным раком (БКР), солидный подтип составил 203 (56,7 %), аденоидный — 43 (12,0 %) и метатипический (МТР) — 16 (4,5 %). Плоскоклеточный рак (ПКР) был у 73 (20,4 %) больных, а аденокарцинома (АК) — у 23 (6,4 %). Стадия заболевания определялась согласно классификации pTNM (AJCC, 7th ed. 2010) [7]. С T_{2a} стадией было 23 (6,7 %) пациента, с T_{2b} — 143 (40,2 %) и с T_{3a} — 192 (53,1 %). Распределение больных по стадиям согласно классификации pTNM (AJCC, 7th ed. 2010) представлено в таблице 1.

ЛТ проводилась в виде γ -терапии аппаратом «Агат С» с источником излучения Co^{60} , РД 2–2,5 Гр, СОД (34,6±5,8) Гр или брахитерапии с источником излучения стронций-90+иттрий-90, РД 40 Гр, СОД (288±61,3) Гр. Брахитерапия проведена 57 больным с поражением интермаргинального края и хряща, имеющим плоскостной характер роста. У 301 пациента с узловым и язвенным типом опухоли применена γ -терапия.

КД осуществлялась при помощи криоустановки на основе баллонно-дрессельной микрокриогенной системы при температуре — (90–120)°С. Экспозиция криовоздействия зависела от объема опухоли, ее локализации, размеров рабочего наконечника криоинструмента, давления хладагента и определялась по специально разработанным номограммам [1]. При больших размерах новообразования КД проводилась последовательно из нескольких позиций, чтобы зоны замораживания перекрывали друг друга, с целью промораживания всей ткани опухоли. Количество криовоздействий составило от 1 до 6 (медиана = 2), а количество курсов от 1 до 5 (медиана = 3).

Статистический анализ проведен с использованием лицензионного пакета «Statistica 9.0». При сравнении двух и более групп по качественному признаку применялся анализ таблиц сопряженности с расчетом χ^2 статистики Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1. Распределение больных первичными ЗЭО кожи век по классификации pTNM (AJCC, 7th ed. 2010)

| Стадия процесса | Размер опухоли (мм) | Характеристика опухоли | Количество больных (n=358) |
|-----------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| T_{2a} | 6–10 [8,7] | – поражает интермаргинальный край и хрящ | 23 (6,4 %) |
| T_{2b} | 10–20 [16,7] | – поражает интермаргинальный край и хрящ – поражает всю толщу века | 63 (17,6 %) 80 (22,3 %) |
| T_{3a} | 20–90 [30,1] | – прорастает в спайки век – прорастает в хрящ и конъюнктиву век – прорастает в хрящ и конъюнктиву век и сводов – прорастает в передний отдел орбиты | 2 (0,6 %) 51 (14,3 %) 73 (20,4 %) 66 (18,4 %) |

Примечание: в квадратных скобках указан размер опухоли (медиана)

Результаты и их обсуждение

Как видно из данных, представленных в таблице 1, большинство пациентов были с T_{2b} и T_{3a} (93,3 %) стадиями опухоли. Лечение такого контингента больных, согласно литературным данным, связано с очень высоким риском возникновения рецидива и требует индивидуального, а порой и мультидисциплинарного подхода [12, 13, 15]. Этот факт учитывался нами при выборе дозы ЛТ, длительности и количества криовоздействий.

Непосредственные результаты

Результаты лечения 358 пациентов ЗЭО кожи век после одного курса представлены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 видно, что полная резорбция опухоли произошла у 290 (81,0 %) пациентов. Среди них были все 23 пациента с T_{2a} стадией опухоли, 121 (84,7 %) больных с T_{2b} и 146 (76,2 %) с T_{3a} стадией. По отношению к пациентам с T_{2a} стадией локальный контроль при T_{2b} и T_{3a} стадиях показал тенденцию к снижению соответственно в 1,2 и 1,3 раза (соответственно $\chi^2=2,7$, $p=0,3$, $\chi^2=3,2$, $p=0,2$).

Частичная резорбция отмечена у 68 (19,0 %) больных. При этом остаточный узел опухоли у пациентов с T_{3a} стадией по отношению к пациентам с T_{2b} стадией наблюдался в 2,1 раз чаще ($\chi^2=5,2$, $p=0,04$). У 43 (67,2 %) больных с частичной резорбцией опухоли (19 — с T_{2b} стадией и 24 — с T_{3a} стадией) полное излечение наступило после дополнительной КД, проведенной в сроки от 3 до 11 месяцев (медиана 4,7).

Таким образом, локальный контроль удалось достигнуть у 333 (93 %) больных у 141 (97,9 %) — с T_{2b} стадией и у 168 (88,8 %) — с T_{3a} стадией. Остальным 25 (36,8 %) пациентам, в зависимости от состояния остаточного узла опухоли и срока, прошедшего после первого курса лечения, проведено дополнительное лечение: хирургическое (4 случая), КД (19 случаев) или РК лечение (2 случая).

Таблица 2. Результаты РК лечения больных первичными ЗЭО кожи век в зависимости от стадии опухолевого процесса

| Стадия | Полная резорбция опухоли (n=290) | Частичная резорбция опухоли (n=68) | Всего |
|----------|----------------------------------|------------------------------------|-----------|
| T_{2a} | 23 (8,3 %) [100] | — | 23 [100] |
| T_{2b} | 121 (42,0 %) [84,6] | 22 (32,4 %) [15,4] | 143 [100] |
| T_{3a} | 146 (49,7 %) [76,0] | 46 (67,6 %) [24,0] | 192 [100] |

Примечание: n — число больных; в квадратных скобках указаны проценты по строке

Отдаленные результаты

Многочисленные публикации, посвященные лечению ЗЭО кожи век, свидетельствуют о том, что ни один из существующих в настоящее время методов лечения не предотвращает развития рецидива опухоли [8–11, 12, 17]. После РК лечения рецидивы возникли у 23 (6,4 %) больных. Анализ частоты рецидивов ЗЭО кожи век в зависимости от клинических признаков показал, что у лиц моложе 60 лет рецидивы ЗЭО кожи век встречались в 11,7 % случаев, что в 2,9 раз чаще, чем в возрасте после 60 лет ($\chi^2=9,6$, $p=0,006$). Реже рецидивы возникали на нижнем веке (2,3 %). На верхнем веке, во внутреннем углу и при поражении опухолью нескольких структур век частота рецидивов возрастала соответственно в 4,3, в 3,9 и в 13,4 раза по сравнению с частотой рецидивов на нижнем веке (соответственно $\chi^2=7,6$, $p=0,001$; $\chi^2=5,9$, $p=0,004$; $\chi^2=6,1$, $p=0,000$). Чаше рецидивы наблюдались при аденоидном подтипе БКР (26,1 %), что в 3,3 раза чаще, чем при солидном ($\chi^2=3,8$, $p=0,01$). Частота рецидивов при АК, ПКР и МТР в сравнении с частотой рецидивов при солидном варианте БКР не отличалась статистической значимостью. При узловатой форме рецидивы наблюдались в 3,0 % случаев, а это соответственно в 2,6 и 5,7 раз ниже, чем при язвенной и плоскостной формах ($\chi^2=5,7$, $p=0,01$; $\chi^2=4,7$, $p=0,000$). При T_{3a} стадии рецидивы отмечены в 2,1 раза чаще, чем при T_{2b} стадии, однако эти различия не были статистически значимыми ($\chi^2=6,7$, $p=0,07$). При опухолях T_{2a} стадии — в данной выборке — рецидивы не наблюдались.

Большинство рецидивов ЗЭО кожи век отмечались в течение первых трех лет после лечения (56,6 %). За период наблюдения от трех до пяти лет опухоль рецидивировала в 26,0 % случаев, а после пяти лет — в 17,4 %. Это, соответственно, в 2,2 и 3,3 раз реже, чем за первые три года ($\chi^2=4,1$, $p=0,04$; $\chi^2=6,6$, $p=0,01$). Полученные данные согласуются с данными других авторов и при других методах лечения ЗЭО кожи век [9, 14].

Рецидивы после РК лечения отличались тем, что имели вид ограниченного узла либо локализовались в пределах кожи, граничащей с местом расположения первичной опухоли. Поэтому для их лечения у 15 больных, то есть, в большинстве случаев использована КД. В 2 случаях проведен повторный курс РК лечения, а в 6 — пришлось прибегнуть к хирургическому удалению опухоли, из них двум пациентам, в связи с распространением опухолевого процесса на глазное яблоко и ретробульбарно, проведена экзентерация орбиты.

Надо отметить тот факт, что изначально 143 (39,9 %) больным было показано обширное иссечение новообразования, а 27 (7,5 %) — полная или частичная экзентерация орбиты. Применяв РК лечение, удалось избежать калечащих и последующих

сложных реконструктивных операций у 135 (37,7 %) больных, экзентерации орбиты — у 25 (7,0 %) и при этом снизить дозу лучевого воздействия на опухоль в среднем в 1,5–2 раза по сравнению с ЛТ в чистом виде.

Длительность наблюдения за пациентами после РК лечения составила от 37 до 238 месяцев (медиана = 63). За этот период — 5 больных умерли от интеркуррентных заболеваний, у 2 — наблюдались метастазы в регионарные лимфоузлы, которые удалось излечить при помощи ЛТ.

Таким образом, после РК лечения больных первичными ЗЭО кожи век, рецидивы чаще наблюдались у лиц моложе 60 лет, при локализации опухоли на верхнем веке, во внутреннем углу глаза и при вовлечении в опухолевый процесс нескольких структур век. Частота рецидивов была выше при аденоидном варианте БКР, при плоскостном и язвенном типе. Полученные данные согласуются с результатами, приведенными в литературе [10, 14, 18, 21].

Заключение. РК воздействие на опухоль является эффективным методом лечения больных с запущенными ЗЭО кожи век. Полная резорбция опухоли произошла в 93 % случаев, причем за один

курс лечения. Этому способствовало применение на первом этапе лечения ЛТ, способствующей формированию вокруг опухоли «ложной капсулы», ограничивающей ее от окружающих тканей, что создает более благоприятные условия для проведения последующей КД. Частота рецидивов при РК лечении составила 4,2 %, при T_{2b} стадии и 8,9 % — при T_{3a} стадии опухоли. Рецидивы после РК лечения имели вид ограниченного узла либо локализовались в пределах кожи, граничащей с местом расположения первичной опухоли, и в большинстве случаев излечивались повторной КД. Суммарная доза облучения при РК лечении была в 1,5–2 раза ниже по сравнению с ЛТ в чистом виде.

Применение РК-терапии позволило расширить показания для органосохраняющего лечения больных запущенными ЗЭО кожи век и тем самым избежать калечащих операций в 44,7 % случаев. РК воздействие на опухоль сохраняет возможность повторного применения лечения в случае ее рецидива и позволяет получить достаточно хороший функциональный и косметический результат, улучшающий качество жизни больных ЗЭО кожи век.

Литература

1. Буйко А. С. Эпителиальные опухоли век: криодеструкция или скальпель? / Буйко А. С., Карповский Е. Я., Сафроненкова И. А. и [др.] // Офтальмол. журн. — 1991. — № 6. — С.338–344.
2. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — М: Практическая медицина, 2013. — 478 с.
3. Пустынский И. Н. Сочетание криогенного и лучевого воздействий в лечении местно-распространенного рака кожи лица / И. Н. Пустынский, В. Л. Любаев, С. И. Ткачев и [др.] // Росс. онкологический журн. — 2006. — № 6. — С. 23–28.
4. Сафроненкова И. А. Структура и характер поражения кожи век и периорбитальной области у больных злокачественными эпителиальными опухолями (ЗЭО) по данным обрабатываемости в ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В. П. Филатова НАМН Украины» / Сафроненкова И. А. // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т.15. — № 3. — ч.3 (59). — С.170–174.
5. Смирнов А. Низкая рождаемость и старение населения: причины, последствия, варианты политики / А. Смирнов. — Прогнозис. — 2004. — № 1. — С.185–198.
6. Asilian A., Tamizifar B. Aggressive and neglected basal cell carcinoma / A. Asilian, B. Tamizifar // Dermatol. Surg. — 2005. — Vol. 31. — № 11. — P.1468–1471.
7. AJCC Cancer Staging Manual. 7-th editions of the American Joint Committee on Cancer. 2010. — New York: Springer Science + Business Media, 2010. — Vol.X. — № 48. — P.523.
8. Bushmann W. A reappraisal of cryosurgery for eyelid basal cell carcinomas / Bushmann W. // Br. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol.86. — P 453–457.
9. Cook B. E. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: an evidence-based update / Cook B. E., Bartley G. B. // Ophthalmology — 2001. — Vol.108. — P.2088–2098.
10. Conway R. M. Surgery for primary basal cell carcinoma including the eyelid margins with intraoperative frozen section control: comparative interventional study with a minimum clinical follow up of 5 years / Conway R. M., Themel S., Holbach L. M. // Br. J. Ophthalmol. — 2004. — Vol.88. — P.236–238.
11. Hamada S. Eyelid basal cell carcinoma: non-Mohs excision, repair, and outcome / Hamada S., Kersey T., Thaller V. T. // Br. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol.89. — P.992–994.
12. Lear W. Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors / W. Lear, E. Dahlke, C. A. Murray // J. Cutan. Med. and Surg. — 2007. — Vol.1. — P.19–30.
13. Leibovitch I. / Baso-squamous carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery // I. Leibovitch, S. C. Huilgol, D. Selva [et al]. — Cancer. — 2005 — Vol.104. — P.170–175.
14. Murchison A. P. Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: a review / A. P. Murchison, J. D. Walrath, C. V. Washington // Clin. Experiment. Ophthalmol. — 2011. — Vol 39. — P. 65–83.
15. Pompucci A. Combined treatment of advanced stages of recurrent skin cancer of the head / A. Pompucci, G. Rea, E. Farallo [et al.] // J. Neurosurg. — 2004. — Vol.100. — № 4. — P.652–658.
16. Ridky T. W. Nonmelanoma skin cancer / T. W. Ridky // Am. Acad. Dermatol. — 2007. — V.57. — P.484–501.
17. Rubin A. I. Basal-Cell Carcinoma / A. I. Rubin., E. H. Chen., D. Ratner // N. Engl. J. Med. — 2005 — V.353. — № 21. — P.2262–2269.
18. Sartore L. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies / L. Sartore, L. Lancerotto,

- M. Salmaso [et al.] // *Oncol. Rep.* — 2011. — Vol.26. — № 6. — P.1423–1429.
19. **Fattah A.** Big Bad BCCs: craniofacial resection and reconstruction for atypical basal cell carcinoma / A. Fattah, J. Pollock, A. Maheshwar [et al.] // *J. Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery.* — 2009. — Vol.63. — P.433–441.
 20. **Varga E.** Neglected Basal Cell Carcinomas in the 21st Century, Case Report / E. Varga, I. Korom, Z. Rasky [et al.] // *J. Skin Cancer.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 3921–3951.
 21. **Zimmermann A. C.** Predictors of recurrent basalioma of the eyelids and periorbital region / A. C. Zimmermann, V. Klauss. // *Ophthalmologe.* — 2001. — Vol.98. — № 6. — P.555–559.

Поступила 30.07.2014

References

1. **Buiko AS, Karpovskii EYa, Safronenkova IA** et al. Epithelial tumors of the eyelids: cryosurgery or scalpel? *Oftalmol Zh.* 1991;6:338–44. Russian.
2. Paches tumors of the head and neck. M.: *Praknisheskaia meditsina*; 2013. 478 p.
3. **Pustynskii IN, Lyubaiev VL, Tkachev SI** et al. The combination of cryogenic and radiation effects in the treatment of locally advanced cancer of the skin. *Ross. Onkologicheskii zhurnal.* 2006;6:23–8. Russian.
4. **Safronenkova IA.** The structure and nature of the lesion of the eyelid skin and periorbital region in patients with malignant epithelial tumors (MET) in the referral data at the Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy. *Tavricheskii medico-biologicheskii vestnik.* 2012;15(3(59)):170–4. Russian.
5. **Smirnov A.** Low fertility and aging of population: causes, consequences, policy options. *Prognosis.* 2004;1:185–98. Russian.
6. **Asilian A, Tamizifar B.** Aggressive and neglected basal cell carcinoma. *Dermatol. Surg.* 2005;31(11):1468–71.
7. **AJCC Cancer Staging Manual.** 7-th editions of the American Joint Committee on Cancer. 2010. New York: Springer Science + Business Media, 2010.X(48):523.
8. **Bushmann W.** A reappraisal of cryosurgery for eyelid basal cell carcinomas. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86:453–7.
9. **Cook BE, Bartley GB.** Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: an evidence-based update. *Ophthalmology.* 2001;108:2088–98.
10. **Conway RM, Themel S, Holbach LM.** Surgery for primary basal cell carcinoma including the eyelid margins with intraoperative frozen section control: comparative interventional study with a minimum clinical follow up of 5 years. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88:236–8.
11. Eyelid basal cell carcinoma: non-Mohs excision, repair, and outcome. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89:992–4.
12. **Lear W, Dahlke E, Murray CA.** Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *J. Cutan. Med. and Surg.* 2007;1:19–30.
13. **Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D** et al. Baso-squamous carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. *Cancer.* 2005;104:170–5.
14. **Murchison AP, Walrath JD, Washington CV.** Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: a review. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2011;39:65–83.
15. **Pompucci A, Rea G, Farallo E** et al. Combined treatment of advanced stages of recurrent skin cancer of the head. *J. Neurosurg.* 2004;100(4):652–8.
16. **Ridky TW.** Nonmelanoma skin cancer. *Am. Acad. Dermatol.* 2007;57:484–501.
17. **Rubin AI, Chen EH, Ratner D.** Basal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(21):2262–9.
18. **Sartore L, Lancerotto L, Salmaso M** et al. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncol. Rep.* 2011;26(6):1423–9.
19. **Fattah A, Pollock J, Maheshwar A** et al. Big Bad BCCs: craniofacial resection and reconstruction for atypical basal cell carcinoma. *J. Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery.* 2009;63:433–41.
20. **Varga E, Korom I, Rasky Z** et al. Neglected Basal Cell Carcinomas in the 21st Century, Case Report. *J. Skin Cancer.* 2011;2011:3921–51.
21. **Zimmermann AC, Klauss V.** Predictors of recurrent basalioma of the eyelids and periorbital region. *Ophthalmologe.* 2001;98(6):555–9.

Received 30.07.2014