

Глава 113 :: Эпителиальные предраковые образования

:: Karynne O. Duncan, John K. Geisse,
David J. Leffell

Предраковыми или предзлокачественными считаются образования, отличающиеся высокой склонностью к трансформации в злокачественные опухоли. Широко обсуждается обоснованность концепции предраковых образований и путаница в терминологии.¹⁻⁴ Образования, которые обсуждаются в этой главе, способны трансформироваться в инвазивные карциномы и имеют признаки гистологической атипии эпидермиса. Здесь внимание сфокусировано лишь на предраковых образованиях из кератиноцитов. Обсуждение злокачественных и предраковых образований, формирующихся из других клеток эпителия, — меланоцитов, клеток Меркеля и придатков кожи — приведено в главах 119, 120, и 123 соответственно.

Общей чертой всех предраковых эпителиальных новообразований (табл. 113-1) является их способность к трансформации в инвазивный плоскоклеточный рак (ПКР). Эти предраковые образования и ПКР многими авторами рассматриваются как спектр заболеваний от дисплазии до инвазивной карциномы.

АКТИНИЧЕСКИЕ КЕРАТОЗЫ

Актинические кератозы (АК) — кожные неоплазии, состоящие из пролифератов цитологически aberrантных эпидермальных кератиноцитов, возникающих вследствие длительного воздействия ультрафиолетового (УФ) излучения. Концепцию предракового кератоза впервые предложил Дюбрей (Dubreuilh) в конце 1800 гг.⁵ Актинические кератозы (АК) были впервые идентифицированы под термином *сенильная кератома (keratoma senilis)* Фрейденталем (Freudenthal) в 1926 году.⁶ В 1958 году Пинкус (Pinkus) подробнее описал эти очаги и предложил термин *актинический кератоз*.⁷ Такие очаги называют также *солнечными кератозами* и *сенильными кератозами*. *Актинический кератоз* буквально означает гипертрофию роговой (кератотической-kerat-) ткани, индуцированную световым лучом (aktis) предположительно ультрафиолетового спектра. АК рассматриваются в качестве предраковых образований, потенци-

АКТИНИЧЕСКИЕ КЕРАТОЗЫ: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Предраковые состояния от фотоповреждения кожи до плоскоклеточного рака (ПКР).
- Мощные предикторы последующего развития немеланомного рака кожи и меланомы.
- Факторы риска включают индивидуальную чувствительность, совокупную дозу ультрафиолетового (УФ) облучения, иммунодепрессию, предшествующий анамнез рака кожи, генетические синдромы.
- Длительное и кумулятивное облучение ультрафиолетовой радиацией — наиболее важный фактор, способствующий развитию актинических кератозов (АК).
- Риск злокачественной трансформации АК в ПКР варьирует от 1% до 20%.
- Течение АК непредсказуемо, и хотя оно нередко симптоматическое, при отсутствии лечения АК могут трансформироваться в ПКР.
- Методы лечения включают криотерапию, кюретаж с или без электрохирургии, бритвенную эксцизию, топические средства и фотодинамическую терапию.

ально трансформирующихся в ПКР. Однако в последние годы предпринимались попытки пересмотреть это представление и отнести АК к злокачественным новообразованиям, поскольку они по существу представляют собой интраэпителиальный ПКР на ранней стадии развития. Хотя АК превращаются в ПКР не во всех случаях, они являются инициальными образованиями, которые могут прогрессировать в ПКР. Эта концепция о прогрессировании аналогична представлениям о раке

ТАБЛИЦА 113-1

Предраковые новообразования из кератиноцитов

- Актинические кератозы (АК)
- Мышьяковые кератозы (МК)
- Термические кератозы (ТК)
- Углеводородные кератозы (УК)
- Кератозы вследствие хронического облучения (ХРК)
- Реактивные кератозы (РК)
- ПУВА-кератозы
- Вирусные кератозы
 - Бовеноидный папулез (БП)
 - Верруциформная эпидермодисплазия (ВЭ)
- Болезнь Бовена (ББ) или плоскоклеточный рак (ПКР) *in situ*
- Предраковые новообразования нижних отделов прямой кишки и мочевого тракта
 - Интраэпителиальная неоплазия вульвы (ИНВ)
 - Интраэпителиальная неоплазия анальная (ИНА) и перианальная (ИНПА)
 - Интраэпителиальная неоплазия пениса (ИНП)
- Потенциально злокачественные заболевания ротовой полости
 - Лейкоплакия
 - Эритроплакия

ПУВА = терапия с использованием псоралена и УФА-излучения.

шейки матки, при котором цервикальная интраэпителиальная неоплазия рассматривается в качестве инициального, «предракового» процесса.⁸

АК являются клинически значимыми образованиями не только из-за их возможности превращения в ПКР, но и из-за того, что они являются мощными предикторами последующего возникновения меланомы или немеланомного рака кожи (НМРК).⁹⁻¹¹ Учитывая растущую заболеваемость и распространенность меланомы и НМРК (что обсуждается в главах 114, 115, 123 и 124), индивидуумы с АК являются непосредственными кандидатами для тщательного лонгитюдного наблюдения в целях профилактики малигнизации кожи и раннего терапевтического вмешательства.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В совместном проекте Американской академии дерматологии (AAD) и Общества исследовательской дерматологии (SID) сообщалось, что в 2004 году частота случаев АК в Соединенных Штатах составила 39,5 миллионов, ежегодные затраты оценивались в 1,04 миллиона долларов, АК явились причиной 10% всех посещений дерматологов.¹² АК являются второй по частоте причиной посещений дерматолога, уступая только вульгарному акне, и, по оценкам, присутствуют почти у всех людей старше 80 лет.¹³

Выявлен целый ряд факторов риска АК. Двумя основными являются индивидуальная предрасположенность и кумулятивное действие УФ облучения (табл. 113-2). Одним из наиболее важных факторов чувствительности является возраст, так как все эпидемио-

ТАБЛИЦА 113-2

Факторы риска актинических кератозов

- Индивидуальная предрасположенность
 - Пожилой возраст
 - Мужской пол
 - Светлая кожа, которая легко обгорает на солнце и подвержена образованию веснушек
 - Русые или рыжие волосы
 - Светлые глаза
- Кумулятивное (накопительное) воздействие ультрафиолетового излучения
- Иммуносупрессия
- Актинические кератозы или другие формы рака кожи в анамнезе
- Генетические синдромы
 - Пигментная ксеродерма
 - Синдром Блума
 - Синдром Ротмунда-Томсона

логические исследования показывают, что распространенность АК повышается с возрастом: у европейцев от 10% в возрасте 20–29 лет до 80% в возрасте 60–69 лет. В большинстве эпидемиологических исследований обнаружено, что у мужчин АК развиваются чаще, чем у женщин, что, по-видимому, может быть следствием суммарно большего солнечного облучения, получаемого мужчинами.¹⁴ Это гендерное различие более выражено в молодых возрастных группах. Другие индивидуальные факторы риска включают фенотип со светлой кожей, на которой легко образуются солнечные ожоги и плохо ложится загар, а также высокая склонность к образованию веснушек; голубые или светлые глаза; рыжие или русые волосы.¹⁴ Еще одним индивидуальным фактором риска является иммуносупрессия, так как хорошо известно, что пациенты, перенесшие трансплантацию органов, находятся в группе повышенного риска развития АК и ПКР.¹⁵⁻¹⁸ Кроме того, риск развития АК повышен у людей с некоторыми генетическими синдромами, в частности альбинизмом и пигментной ксеродермой и, возможно, синдромами Ротмунда-Томсона и Блума.

Кумулятивное воздействие УФ-излучения, включая солярий, представляет собой второй основной фактор риска развития АК. Доказательством того, что воздействие солнца играет роль в развитии АК, является тот факт, что более 80% всех АК расположены на участках тела, естественным образом подверженных солнечному облучению, например, на голове, шее, предплечьях, тыльной стороне кистей.¹⁴ Параметры, которые влияют на кумулятивный объем УФ-облучения, включают возраст, пол, профессиональную деятельность, рекреационную активность, место жительства. Как указывалось выше, чем старше человек, тем выше вероятность развития АК, а соответственно, тем выше кумулятивное действие УФ-излучения. Значимым оказывается возраст, в котором человек получает наибольший объем и подвергается наиболее интенсивному УФ-облучению, т. е. такое воздействие в детстве, очевидно, является более опасным. Согласно данным австралийских исследований, у британских иммигрантов, переехавших в Австралию до 20 лет, в молодости АК развивался реже, чем

у европеоидов, родившихся в Австралии, однако в старшем возрасте частота АК была одинаковой. У британских иммигрантов, переехавших в Австралию после 20 лет, никогда не отмечается такая же частота АК, как у родившихся в Австралии или у иммигрантов из Британии, переехавших в молодом возрасте.¹⁹

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Хотя генетические и средовые факторы могут играть роль в развитии АК и ПКР, длительное время считается, что наиболее значимым фактором, способствующим их возникновению, является УФ-облучение, прежде всего, солнечное. УФ-облучение опосредует развитие АК, и в конечном счете ПКР, за счет двух механизмов: во-первых, оно вызывает мутации клеточной ДНК, которые, если не репарируются, приводят к неконтролируемому росту и образованию опухолей; во-вторых, оно оказывает иммуносупрессивное действие, мешающее отторжению опухоли²⁰ (см. главы 109, 110, 112).

Центральную роль в инициировании АК и их превращении в ПКР играют индуцированные УФ-облучением мутации гена-супрессора опухолевого роста *p53* (рис. 113-1; см. главу 112). Множественные индуцированные УФ излучением повреждения клеток кожи запускают процесс развития ПКР, который начинается с фототравмы кожи, прогрессирующей в АК, в конечном счете трансформирующихся в ПКР. АК на травмированной светом коже представляет собой распространяющиеся клоны генетически измененных, мутировавших клеток, которым удалось избежать апоптоза, ускользнуть из-под иммунологического надзора и продолжить пролиферировать и развиваться в клинически выраженные предраковые образования.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Типичный пациент с АК — это больной пожилого возраста со светлой кожей и светлыми глазами, со значительной инсоляцией в анамнезе, у которого на коже легко образуются солнечные ожоги и веснушки, загар ложится плохо, а при осмотре наблюдается выраженный соляричный эластоз (рис. 113-2). АК может наблюдаться и у более молодых людей, если они были в течение жизни подвержены длительной инсоляции. 80% АК обнаруживаются на участках тела, легко доступных для солнца, например, на голове, шее, предплечьях, тыльных поверхностях кистей. Типичные проявления включают зуд, жжение или жгучую боль, кровотечение, образование корки. Типичные элементы при АК, иногда обозначаемые как *эритематозные АК*, обычно представлены 2–6 мм эритематозными, плоскими, шероховатыми или шелушащимися папулами. Обычно они лучше определяются на ощупь, нежели визуально. Высыпания при АК могут варьировать по размеру и иногда достигают нескольких сантиметров в диаметре. Чаще всего они обнаруживаются на фоне фототравмы кожи или солнечной геродермии с особенно выраженными соляричным эластозом, диспигментацией, желтушным окрашиванием, эфелидами, телеангиэктазиями и дряблостью

Клональная экспансия в эпителии гена *p53*, мутировавшего под воздействием УФ-излучения

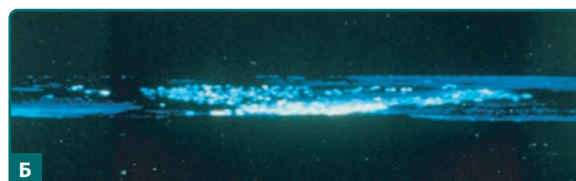
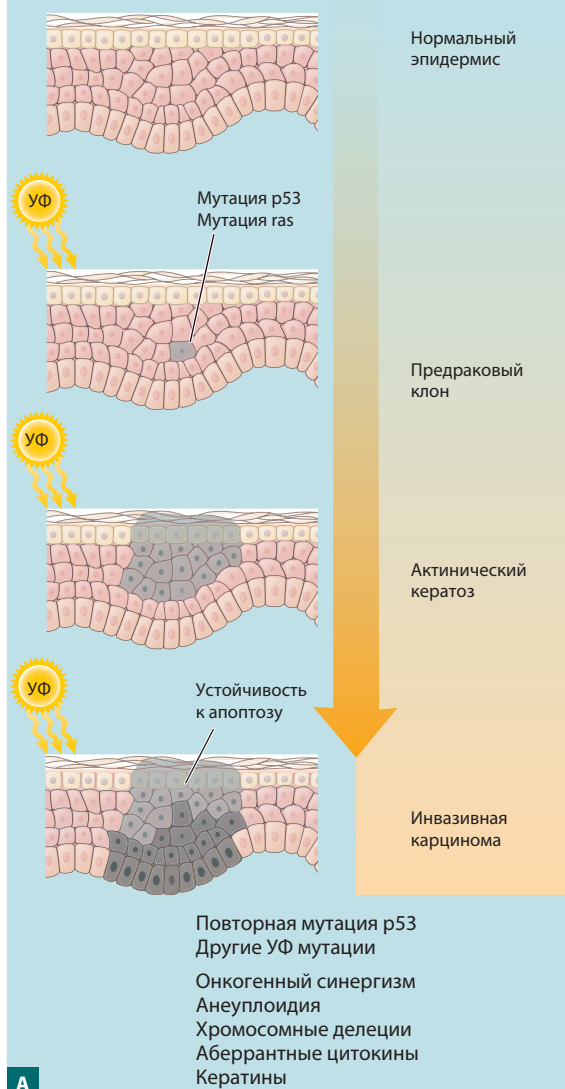


Рисунок 113-1 А. Развитие в эпителии клональной экспансии мутировавшего под воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения гена *p53*. Согласно многостадийной модели канцерогенеза, индуцированные УФ-излучением мутации дают селективное преимущество роста над окружающими клетками, что приводит к клональной экспансии (адаптировано по Grossman D, Leffell DJ: The molecular basis of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 133:1263, 1997). Б. Конфокальная микроскопия позволяет выявить индуцированную УФ-излучением экспансию клона атипичных кератиноцитов в коже, поврежденной солнцем (по Jonason et al: Frequent clones of *p53*-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:1402, 1996, с разрешения автора).



Рисунок 113-2 Тяжелая солнечная травма лица, проявляющаяся телеангиоэктазиями, а также актиническим кератозом на различных стадиях развития (плоские, розовые пятна и гиперкератотические папулы).

кожи. Иногда количество элементов АК так велико, а их сливание настолько выражено, что они напоминают воспалительную сыпь.

Наряду с типичным эритематозным АК существует еще несколько клинических подтипов (табл. 113-3). Гипертрофический АК (ГАК) представлен более толстыми, шелушащимися, шершавыми папулами или бляшками телесного цвета, серыми или эритематозными (рис. 113-3 А). ГАК может возникать на любом подверженном инсоляции участке, однако чаще развивается на тыле кистей, предплечьях и голове. Типичный эритематозный АК может прогрессировать в ГАК. Иногда трудно клинически отличить ГАК от ПКР, и требуется проведение биопсии. Биопсии следует брать на достаточно глубоком уровне, чтобы можно было оценить степень пролиферации кератиноцитов в дерме и установить однозначный гистологический диагноз. Индурация, боль и изъязвление являются ключевыми признаками трансформации АК в ПКР.

Кожный рог, или *cornu cutaneum*, относится к реактивным процессам, и не является собственно разновидностью высыпаний (рис. 113-4). Что касается связи с АК,

ТАБЛИЦА 113-3

Клинические и гистологические варианты актинических кератозов

Клинические варианты актинических кератозов (АК)

- Эритематозный АК
- Воспаленный АК
- Гипертрофический АК
- Кожный рог
- Актинический хейлит
- Пигментированный АК
- Распространяющийся пигментированный АК
- Пролiferативный АК
- АК конъюнктивы

Гистологические варианты актинических кератозов

- Воспаленный АК
- Гипертрофический АК
- Кожный рог
- Атрофический АК
- Бовеноидный АК
- Пигментированный АК
- Пролiferативный АК
- Лихеноидный АК
- Акантолитический АК
- Прозрачноклеточный АК

то кожный рог является вариантом ГАК, при котором образуется конический гипертрофический выступ, возвышающийся из эритематозного или имеющего окраску кожи папулезного основания. Классические определения кожного рога указывают, что его высота составляет как минимум половину максимального диаметра. В общей сложности в 38–40% всех случаев кожного рога речь идет об АК.²¹ Патологий, которые приводят к образованию кожного рога, может быть несколько, в том числе АК, ПКР, себорейный кератоз, нитевидная вульгарная бородавка, трихилеммома или кератоаканома.

Актинический хейлит представляет собой сливающийся АК губ, чаще нижней губы (рис. 113-5). Губы при этом состоянии краснеют, шелушатся и трескаются, а временами на них появляются эрозии или трещины. Граница каймы губ часто нечеткая, также могут наблюдаться фокальный гиперкератоз и лейкоплакия. Пациенты с этим состоянием часто жалуются на постоянную сухость и растрескивание губ; соответственно во всех случаях, когда пожилые люди высказывают подобные жалобы, необходимо исключать актинический хейлит.

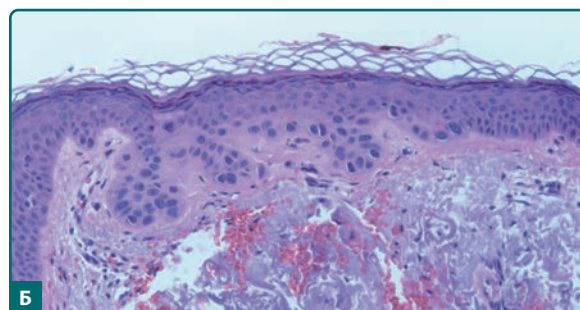


Рисунок 113-3 А. Тяжелая солнечная травма тыла кисти, представленная гипертрофическим актиническим кератозом и обыкновенным актиническим кератозом. Б. Гистологический препарат актинического кератоза, на котором видны атипичные клетки вдоль базального слоя с неизмененным эпителием.



Рисунок 113-4 А. Кожный рог ушной раковины. Только биопсия может показать, идет ли речь об актиническом кератозе или плоскоклеточном раке. Б. Кожный рог щеки.



Рисунок 113-5 Актинический хейлит нижней губы у молодого мужчины-моряка. Пациент в группе риска развития плоскоклеточного рака губы. Профилактическое лечение актинического хейлита может включать лазерную терапию, криохирургию и топическую терапию.

При стойких изъязвлениях или участках индурации на губах, для исключения ПКР требуется биопсия.

ПРОГНОЗ И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Прогноз АК включает персистенцию, регресс или злокачественную трансформацию в инвазивный ПКР. Он может персистировать, подвергнуться обратному развитию или злокачественной трансформации в инвазивный ПКР. Невозможно заранее предсказать путь развития АК в каждом конкретном случае. Относительный риск прогрессирования в ПКР зависит от факторов, связанных с самим АК: длительности персистенции АК и исходного количества элементов АК на коже.

Кроме того, риск ПКР растет по мере увеличения дозы УФ-облучения, а также в соответствии с определенными особенностями пациента, например степенью иммуносупрессии. Verhane и соав. наблюдали, что перед прогрессированием АК в ПКР он может клинически стать болезненным и воспаленным. Гистологическое исследование таких клинически воспаленных АК выявило фактическое присутствие явного ПКР в 50% случаев.³¹ Таким образом, боль и воспаление в очаге АК может быть маркером его прогрессии в ПКР.

В нескольких исследованиях предпринимались попытки определения риска прогрессирования АК в ПКР, однако результаты большинства из них в том или ином отношении недостаточно точны. По данным литературы, риск трансформации АК в ПКР варьирует в пределах 1–20%.^{32,33} В обзоре Glogau, объединившем результаты пяти клинических исследований, проведенных между 1988 и 1998 гг., установлено, что риск прогрессирования АК в ПКР для отдельных образований находится в пределах 0,025–16% в год.³⁴ Экстраполяция данных этих клинических исследований с вычислением среднего показателя позволяет вычислить риск прогрессирования АК в ПКР, который составляет приблизительно 8%.³⁴ Согласно данным последнего исследования Criscione и соавт. риск трансформации АК в первичный ПРК (инвазивный или *in situ*) составляет 0,60% в течение года и 2,57% в течение четырех лет.³⁵

Риск злокачественной трансформации также можно оценить по доле ПКР, который развивается из ранее существовавшего АК. В нескольких исследованиях такая цель ставилась при гистологическом изучении образцов инвазивного ПКР и установления процента случаев, в которых обнаруживался ассоциированный или сопутствующий АК. Ассоциированный АК был обнаружен на периферии или в пределах ПКР в 60%,³² 82,4%,³⁶ 97%,³⁷ 97,2%³⁸ и 100%³⁹ случаев. Было проведено лишь

одно проспективное исследование, в котором изучались гистологические образцы от всех больных ПКР, которых авторы лечили в течение года. Они обнаружили прилегающие к гистологически верифицированному ПКР образования по типу АК в 72% случаев.⁴⁰ Недавнее клиническое испытание группы VATTC, проведенное Criscione и соав. в 2009 году, показало, что большинство первичных очагов ПКР (65%) и, что интересно, 36% всех первичных очагов БКР возникли в пределах ранее клинически диагностированного АК.³⁵ Тот факт, что значительное число первоначально клинически диагностированных очагов АК при последующем контроле были определены как БКР, соответствует риску прогрессии 0,48% в первый год и 1,56% на 4-й год. Авторы указали на отсутствие ясности по поводу того, действительно ли первоначально идентифицированные АК развились в БКР (о таком явлении ранее никогда не сообщалось), или очаги БКР были первоначально ошибочно идентифицированы как АК. Мы должны предположить последний вариант, поскольку очаги БКР развиваются из фолликулярных зародышевых клеток и отличаются от очагов АК/ПКР.⁴¹

Однако авторы пришли к заключению, что имеется почти линейное возрастание риска прогрессии клинически диагностированных АК в ПКР или БКР на 4-й год, что свидетельствует о значительной роли АК в общей нагрузке кератиноцитарных карцином, в том числе как важного маркера развития НМРК.³⁵

Спонтанный регресс АК невозможно предсказать ни для одного из видов новообразований.^{35,42,43} В одном исследовании было показано, что до 25% случаев АК оставались в ремиссии более года, особенно если в течение этого периода инсоляция была ограничена.⁴⁴ В другом исследовании было выявлено, что АК в большей степени регрессировал у тех, кто постоянно использовал солнцезащитные средства.²⁹ В исследованиях группы VATTC 2009 года сообщалось, что при клиническом контроле очагов АК через год и 5 лет не было обнаружено 55% и 70% очагов АК соответственно.³⁵ Кроме того, авторы отметили очень важный факт: подавляющее большинство очагов АК (87%), которые были идентифицированы при контроле через один год и пять лет, клинически не идентифицировались в течение как минимум одного из 6-месячных интервалов периода контроля, что указывает на периодическое появление и исчезновение АК.³⁵

Обнаружение АК означает существование длительной солнечной травмы и позволяет определить группу высокого риска развития ПКР, БКР, и в меньшей степени — меланомы.⁹⁻¹¹

Степень метастазирования ПКР, развившегося из актинического кератоза, составляет от 1–2% до 20%, что в первую очередь зависит от глубины инвазии, локализации (губы, ушные раковины и волосистая часть кожи головы являются зонами повышенного риска), дифференцировки и наличия перинеуральной инвазии.⁴⁵

ЛЕЧЕНИЕ

Невозможность предсказать, в каком случае АК будут персистировать, в каком — подвергнутся регрессу, а в каком превратятся в ПКР, создает ситуацию, когда лече-

ние этих образований в равной степени затруднительно. Хотя некоторые клиницисты утверждали, что из-за низкого риска злокачественной трансформации АК лечить необязательно, большинство дерматологов отстаивают ту точку зрения, что АК лечить все же следует, чтобы исключить малейший шанс прогрессирования в инвазивный ПКР.^{46,47} На основании полученных результатов, исследователи группы VATTC 2009 года пришли к выводу, что, несмотря на возможность регресса АК, могут развиваться новые очаги АК и кератиноцитарные карциномы, поэтому необходима активная терапия очагов актинического кератоза, особенно с учетом общего вклада очагов АК в онкологическую нагрузку ПКР и БКР. Терапия АК также позволяет минимизировать такие симптомы заболевания, как боль и зуд.

В настоящее время не существует единых рекомендаций или алгоритмов, позволяющих выбрать наиболее адекватное лечение, поскольку проведенные исследования значительно различаются по дизайну, исходам и времени катамнеза (рис. 113-6). Кроме того, диагноз АК, установленный по клиническим данным даже дерматологом-экспертом, может быть ошибочным.²⁷

Методы лечения АК можно объединить в две основные группы: очаговые и зональные (блок 113-1).

МЕТОДЫ ОЧАГОВОЙ ТЕРАПИИ АКТИНИЧЕСКИХ КЕРАТОЗОВ. Большинство методов очаговой терапии АК деструктивные, т. е. основаны на физическом удалении образований. Такие деструктивные методы используются для лечения АК наиболее широко.⁴⁸

КРИОХИРУРГИЯ ЖИДКИМ АЗОТОМ. Криохирургия — это чаще всего выполняемая деструктивная процедура, которая обычно проводится с помощью спрея или аппликатора с хлопковым наконечником (см. главу 246). Первое проспективное исследование степени эффективности криохирургии было проведено в 2004 году.⁴⁹

БЛОК 113-1 ЛЕЧЕНИЕ АКТИНИЧЕСКИХ КЕРАТОЗОВ

ОЧАГОВАЯ ТЕРАПИЯ

- Криотерапия жидким азотом
- Кюретаж с/без электрокаустикой
- Бритвенное иссечение

ЗОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- Топическая
 - 5-фторурацил крем и раствор
 - 5% имиквимод крем
 - 3% диклофенак гель
- Процедурная
- Криопилинг
 - Дермабразия
 - Срединный химический пилинг
 - Глубокий химический пилинг
 - Лазерная шлифовка
 - Фотодинамическая терапия

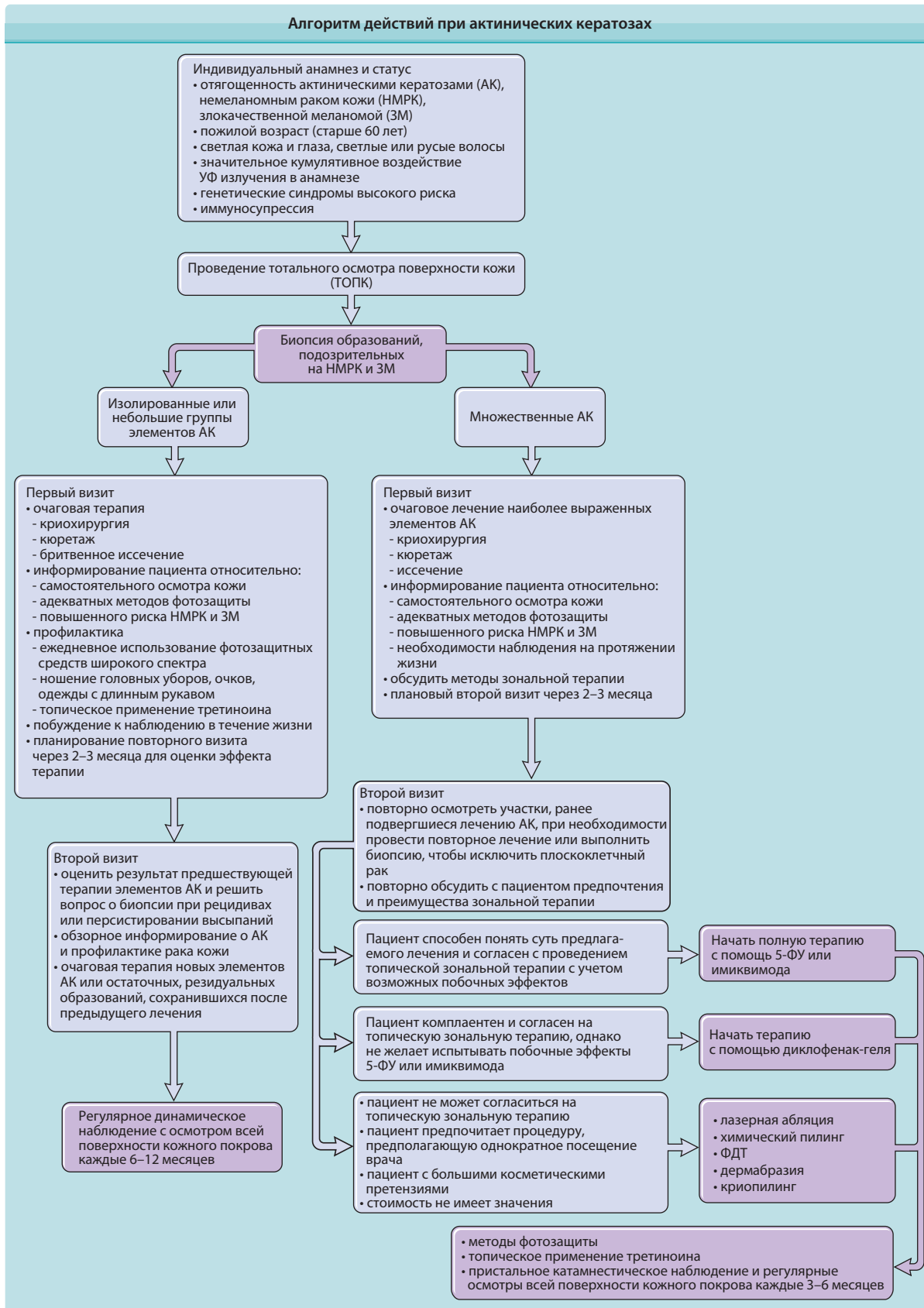


Рисунок 113-6 Алгоритм действий при актинических кератозах. 5-ФУ — 5-фторурацил; ФДТ — фотодинамическая терапия; УФИ — ультрафиолетовое излучение.