

И.А. Галстян, Н.М. Надежина, М.Г. Левадная, А.В. Аксененко
ЯЗВА-РАК КОЖИ В ИСХОДЕ МЕСТНОГО ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ

I.A. Galstyan, N.M. Nadejina, M.G. Levadnaya, A.V. Aksenenko
Ulcer-Cancer of the Skin as an Outcome of Local Radiation Injury

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить частоту и факторы риска малигнизации поздних лучевых язв в исходе местных лучевых поражений (МЛП).

Материал и методы: В архиве ФМБЦ им. А.И. Бурназяна накоплены многолетние наблюдения за динамикой раневого процесса, ближайшими и отдаленными последствиями МЛП, развившихся вследствие острого аварийного облучения у 217 больных. В статье приведен подробный обзор данных литературы и представлены подробные описания четырех клинических наблюдений.

Результаты: Возникновение рака в области длительно существующей лучевой язвы редко встречается в отдаленном периоде острых МЛП и несколько чаще при хроническом лучевом воздействии. Представлены сведения о четырех наблюдениях развития плоскоклеточного рака в длительно существующих поздних лучевых язвах. Средняя длительность существования поздней лучевой язвы до ее малигнизации составила $21,8 \pm 3,2$ (15–29) лет при средней длительности наблюдения больных этой группы около 20 лет. Средний возраст развития опухоли $60,8 \pm 4,9$ (48–69) лет. Так как основной локализацией МЛП при контактах с изолированными источниками ионизирующего излучения являются руки, то в трех из четырех наблюдений язва-рак была выявлена на кистях рук. Другие локализации МЛП, по данным литературы, являются более редкими. Только у одного нашего больного обнаружена язва-рак на передней поверхности бедра. Методом выбора для лечения больных с малигнизацией поздней лучевой язвы является иссечение в пределах здоровых тканей с последующей аутопластикой. У наших пациентов рецидивов опухоли пока не наблюдалось.

Выводы: Возможным исходом длительно существующей поздней лучевой язвы может быть развитие язвы-рака. Частота малигнизации длительно существующей поздней лучевой язвы в нашем исследовании — 1,8 %, что, по данным литературы, не превышает частоту развития опухоли в длительно существующей язве нелучевого генеза. Своевременно проведенная пластическая операция в области последствий МЛП предотвращает малигнизацию поздних лучевых язв и, тем самым, улучшает качество жизни и прогноз для жизни больного.

Ключевые слова: местное лучевое поражение, исходы, поздняя лучевая язва, рак, злокачественное новообразование

ABSTRACT

Purpose: To estimate the frequency and risk factors for malignancy of late radiation ulcers as an outcome of the local radiation injuries (LRI).

Material and methods: 217 cases of long-term supervisions on the wound process and late consequences of LRI developed owing acute accidental radiation exposure were analyzed. Four clinical supervisions of skin-cancer are described in details. The review of literature findings on the matter is provided.

Results: Cancer emergence in the area of existing late radiation ulcer is rare outcome of LRI after acute exposure and it is slightly more often at chronic radiation exposure. In Burnazyan FMBC archive there are data about 4 cases (1.8 %) of a cancer in the long existing radiation ulcers development. The average duration of existence of a late radiation ulcer until its malignancy 21.8 ± 3.2 (15–29) years with the average duration of supervision of patients of this whole group about 20 years. Average age of the patients at the moment of development of a neoplasma 60.8 ± 4.9 (48–69) years. As the main localization of LRI at contacts with the isolated sources of ionizing radiation are hands, in 3 of 4 cases the cancer was revealed on hands. Other localizations LRI to data of literature are rarer. Only one the cancer ulcer was found on a forward surface of a hip. Choice method for treatment of cancer ulcer is an active surgery. At our patients recurrence of the tumor wasn't observed yet.

Conclusions: Possible outcome of late radiation ulcer is an ulcer cancer development. Frequency of a malignancy in the long existing late radiation ulcer 1.8 % that according to literature doesn't exceed the frequency of tumor development in long existing nonradiation ulcer. This similarity is testified nonspecific pathogenetic mechanism related with vascular disturbances and insufficient immunological control in the LRI. Undoubtedly, the role of almost continuous local use of medicines, including possessing an irritant action is significant as well. Performed plastic surgery in the field of LRI could prevent a malignancy of ulcers and, thereby, improves quality of life and the life forecast.

Key words: local radiation injury, outcomes, late radiation ulcer, cancer, neoplasm

Введение

Феномен развития злокачественной опухоли в области рубцовой ткани, образовавшейся после перенесенного термического ожога, известен с 1828 г., когда он был описан французским хирургом Ж.-Н. Маржוליном [1]. С этого времени в англоязычной литературе закрепился термин «язва Маржюлина», и описания таких случаев достаточно регулярно появляются в зарубежных журналах. Надо отметить, что

в последние десятилетия большинство наблюдений сделано в странах Азии, Африки, Латинской Америки (Ирак, Турция, Танзания, Нигерия, Бразилия и др.), где вследствие недостаточной доступности медицинских услуг у большинства больных с термическими ожогами и хроническими ранами не всегда осуществляется адекватное хирургическое лечение [1–8].

В отечественной литературе первое сообщение о язве Маржюлина было сделано М.И. Ростовцевым в 1898 г. [9]. Наиболее часто подобные описания встре-

чались в отечественных научно-практических изданиях 50–60-х гг. XX в., когда наблюдалось развитие рака в свищевых ходах, образовавшихся вследствие военных огнестрельных ранений [10, 11].

Анализ опубликованных данных свидетельствует о том, что малигнизация тканей, пострадавших от травмы или ожога, может происходить вне зависимости от вида проводимого лечения (консервативного или хирургического) [1, 7, 9–15]. Однако большинство авторов склоняется к выводу, что у больных, не подвергавшихся хирургическому лечению, наблюдается наибольшая вероятность возникновения опухоли при длительном существовании инфицированной раны или при ее заживлении вторичным натяжением [2, 6, 9–16]. Подчеркивается, что язва Маржолина — злокачественная изъязвленная опухоль, развивающаяся в травмированных тканях, где в течение многих лет сохраняются признаки воспаления [1, 3, 6–8, 16, 17]. Даны описания опухолей при трофических язвах нижних конечностей, остеомиелите, дискоидной волчанке, проказе, а также на ампутационных культиях [7, 8, 18].

У большинства больных развитие язвы Маржолина является следствием глубокого ожога большой площади, леченного консервативно и зажившего вторичным натяжением [1]. Частота подобных опухолей среди всех больных, перенесших ожоги, составляет 0,1–2,5 % [1, 9, 10, 18]. Как и для плоскоклеточного рака в целом, у мужчин малигнизация регенерирующего эпителия в зоне рубца происходит в 1,5–3 раза чаще, чем у женщин [1, 2, 7, 17, 20].

Злокачественное клиническое течение язвы и плохой прогноз связывают с редкостью заболевания, отсутствием настороженности у врачей и, соответственно, выявлением на поздних стадиях [16, 19]. В большинстве случаев (75–96 %) в области язвы развивается плоскоклеточный рак, чаще — высокодифференцированный, реже — умеренно дифференцированный [1–4, 12, 17, 19]. Среди всех случаев плоскоклеточного рака кожи язвы Маржолина составляют от 2 до 5 % [6], а среди всех случаев рака кожи — 1,2 % [7]. В единичных наблюдениях встречаются другие злокачественные новообразования, такие как базальноклеточный рак [1, 4, 7, 12], аденокарцинома, меланома [7, 19], злокачественная фиброзная гистиоцитома [1], аденоакантома [1], фибросаркома [7, 14], липосаркома [1, 7] и остеогенная саркома [1, 7].

Наиболее частой локализацией язвы Маржолина считается дистальная часть нижней конечности [1–4, 7, 19] [25–81,5 %]. Малигнизированная язва может располагаться на передней поверхности голени, тыльной и подошвенной поверхностях стопы, в пя-

точной области из-за недостаточной васкуляризации и постоянной травматизации зоны рубца одеждой или обувью [10–12]. В.И. Петров и соавт. [9] предполагают, что чем дистальнее располагается язва, тем больше вероятность ее малигнизации. Хроническая венозная недостаточность, ухудшая трофику тканей, может способствовать озлокачествлению [10]. На втором месте по частоте — кожа верхней конечности (12,5–22,4 %) [1, 4, 19], более редко поражается ягодичная область — 18,7 % [4], бедро — 12,5 % [4], туловище — 11,5–18,7 % [1, 4, 7, 19], голова — 12,5–30 % [1, 3, 4, 7].

Генез развития опухоли до сих пор неясен. Обсуждаются теории воздействия токсинов, хронического раздражения, наследственности, ультрафиолета и др. [7, 9, 10, 12]. Нельзя исключить тот факт, что малигнизации способствует практически постоянное местное применение лекарственных препаратов, нередко обладающих раздражающим действием [10, 20].

Наиболее четко выделяются два основных механизма злокачественной трансформации эпителиальной ткани в зоне кожного рубца:

- 1) предполагается, что при травме смещение эпителиальной ткани вглубь раны может привести к нарушению регенеративного процесса с дальнейшей малигнизацией [1];
- 2) облитерация лимфатических сосудов в области поражения препятствует нормальной иммунной реакции организма на чужеродные опухолевые клетки, что и способствует развитию новообразования [1, 8, 18].

Кроме того, в патогенезе опухоли обсуждается роль солнечной экспозиции [20]. Подавляющее большинство публикаций о язвах Маржолина исходит из стран Азии, Африки, Латинской Америки [1–5, 7, 8], либо из южных штатов США [21]. Как правило, плоскоклеточный рак чаще встречается у лиц со светлой кожей и рыжими волосами, наименее защищенных от инсоляции [20], однако в описаниях язв Маржолина данные о степени пигментации кожных покровов и цвете волос больных европеоидной расы не приводились. В то же время все чаще язва-рак кожи выявляется у темнокожего населения африканских стран [5, 7]. В последние годы в генезе различных форм плоскоклеточного рака активно обсуждается роль мутаций гена TP53, одного из ключевых генов-супрессоров опухолевого роста [20]. Возможно подобные мутации наряду с генетическими изменениями в генах DR4 и FAS человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), происходят и в случае развития язвы-рака [7, 22].

Описаны две клинические формы язвы Маржолина:

- 1) острая — с малигнизацией в течение 1 года после травмы;
- 2) хроническая — с латентным периодом, значительно превышающим 1 год [7]. Хроническая форма встречается наиболее часто [1, 7, 10, 12, 13, 15, 18].

Морфологически выделяют две макроскопические формы язвы Маржолина:

- 1) экзофитная с длительным течением и более благоприятным биологическим поведением, т.е. малой вероятностью метастазирования;
- 2) инфильтративная с эндофитным ростом, ранним изъязвлением, большой вероятностью развития отдаленных метастазов и плохим прогнозом [7].

Средняя длительность латентного периода от травмы до развития опухоли составляет около 30 лет [1, 2–4, 9, 10, 12–14, 17, 19], максимально — 50 лет [23]. Самый длительный латентный период от момента травмы до развития опухоли, по мнению В.И. Петрова и соавт. [9] наблюдается при остеомиелите и термических ожогах. Только Chalya P.L. et al. [7], анализируя закономерности развития язв Маржолина среди пациентов танзанийского медицинского центра, отмечает среднюю длительность латентного периода — около 11 лет. Средний возраст пациента при первичном выявлении опухоли, по данным большинства авторов, как и для плоскоклеточного рака кожи в целом [20], — около 50 лет [1, 2, 4, 9, 10, 12–14, 17, 19]. В то же время, по данным Chalya P.L. et al. [7], среди населения Танзании развитие язвы Маржолина отмечается в значительно более молодом возрасте, чем среди жителей других стран.

Большинство больных предъявляют жалобы на боль в области язвы (92,9 %), неприятно пахнущее отделяемое (89,3 %), у 51,8 % отмечают экзофитный рост опухоли [7, 9, 10, 12].

«Золотым стандартом» диагностики является гистологическое исследование биопсийного препарата [16, 24, 25]. Для подтверждения диагноза биопсии должны производиться прицельно и многократно [9]. Отрицательный ответ при цитологическом исследовании, как правило, не имеет особой диагностической ценности [10].

Основываясь на литературных данных, можно предположить, что ионизирующее излучение, обладающее общепризнанным канцерогенным действием и способное вызывать тяжелые местные лучевые поражения, приводящие к нарушению микроциркуляции с образованием лучевого фиброза, выраженных рубцово-атрофических изменений кожи, подлежащих тканей и на их фоне — поздних лучевых язв, — должно более часто приводить к малигнизации последних. Первый случай развития плоскоклеточного рака в зоне лучевого ожога конечности Friebeu описал в 1902 г., через 7 лет после открытия рентге-

новского излучения [15]. Первый случай возникновения саркомы описан Perthes в 1903 г. [15]. Случай малигнизации лучевой язвы в 1914 г. опубликовал П.П. Лампсаков [26]. Как правило, эти поражения кожи развиваются либо у лиц, работавших в условиях постоянного профессионального контакта с источниками ионизирующего излучения (хроническое лучевое воздействие), либо у больных после лучевой терапии доброкачественных или злокачественных новообразований (фракционированное облучение) [9, 14, 15].

По данным, приведенным в работе Е.В. Кижаява [15], частота рака у пациентов с последствиями местных лучевых поражений колеблется от 14 до 30 %, у профессионалов (врачей-рентгенологов), работавших в условиях недостаточной радиационной защиты — 77,4 %. У большинства больных развивался плоскоклеточный рак, однако 6,5 % от всех случаев малигнизации лучевых язв составляли саркомы [15]. По данным В.К. Гостищева и соавт., малигнизация поздней лучевой язвы возникает в 7,07 % случаев, в то время как при трофических язвах нелучевого генеза — в 0,6 % [14]. Также различается и длительность латентного периода при язвах различного происхождения. Малигнизация поздней лучевой язвы происходит в среднем через 3,8 года после ее образования, трофической язвы — через 20 лет [14]. Е.В. Кижаяв приводит данные, что развитие опухоли после образования поздней лучевой язвы возможно через 3–4 месяца — 21 год [15].

В архиве ФМБЦ им. А.И. Бурназяна накоплены многолетние наблюдения за динамикой раневого процесса, ближайшими и отдаленными последствиями местных лучевых поражений, развившихся вследствие острого аварийного облучения у 217 больных. К настоящему времени у четырех из этих больных выявлена малигнизация поздней лучевой язвы. Эти наблюдения уникальны, т.к. в доступной литературе развитие опухоли как исход местного лучевого поражения описывалось преимущественно при фракционированном терапевтическом или хроническом профессиональном облучении [14, 15].

Цель настоящего исследования — оценить частоту и факторы риска малигнизации поздних лучевых язв в исходе местных лучевых поражений.

Материал и методы

Возникновение рака в области длительно существующей лучевой язвы редко встречается в отдаленном периоде острых МЛП и несколько чаще — при хроническом лучевом воздействии. В архиве ФМБЦ им. А.И. Бурназяна имеются сведения о четырех (1,8 %) наблюдениях развития плоскоклеточного рака в длительно существующих поздних лучевых язвах. Средняя длительность существования

поздней лучевой язвы до ее малигнизации $21,8 \pm 3,2$ (15–29) лет.

Приводим эти клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Больной А., в возрасте 41 года в 1971 г. подвергся облучению при замене пленки в работающей рентгеновской установке. Рука находилась в зоне облучения около 10 минут. На следующий день появилась гиперемия и отек тыла правой кисти, которые стали нарастать. На 4-е сутки образовался пузырь, а на 5-й день после разрыва покрывки пузыря — эрозия на тыле правой кисти, которая плохо заживала. У больного было диагностировано местное лучевое поражение (МЛП) правой кисти II–III степени. Эпителизация наступила только через год после аутологичной пластической операции перфорированным свободным лоскутом по Тиршу. В 1975, 1985 гг. наблюдались рецидивы поздней лучевой язвы на тыле правой кисти, которая долго не заживала при проведении консервативной терапии. В 1987 г. — последний рецидив поздней лучевой язвы. Больной к врачу не обращался. К 1989 г. (58 лет, через 18 лет после облучения, 2 года после образования язвы) размер изъязвления на тыле правой кисти достиг 4×3 см. Язва с подрытыми краями, скудным отделяемым, неприятным запахом, окружена зоной гиперкератоза. Отмечалось увеличение подмышечных лимфоузлов плотноэластической консистенции (до $2 \times 1,5$ см). При биопсии язвы — плоскоклеточный рак, в пунктате правого подмышечного лимфоузла — детрит. На рентгенограмме кистей рук — остеопороз фаланг и сужение суставных щелей между ними. В посевах из раны выделен протей. В 1990 г. произведена ампутация правой кисти на границе средней и нижней трети. Больной наблюдался до 1998 г., рецидива рака не было.

Клиническое наблюдение 2

Старший инженер-механик ЧАЭС, 43 лет, 26.04.1986 во время ночной смены находился на рабочем месте в зале реакторов. Во время ликвидации последствий аварии нижние конечности были облиты водой 1-го контура. Перенес острую лучевую болезнь (ОЛБ) тяжелой степени (доза, по данным цитогенетического исследования, составила 6,6 Гр), МЛП нижних конечностей средней и тяжелой степени (20 %), легкой степени (до 80 %) от внешнего гамма-бета воздействия.

До 1990 г. наблюдался в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. По поводу последствий МЛП перенес повторные некрэктомии мягких тканей с пластикой свободным лоскутом. 21.05.87 ампутирована левая голень на уровне верхней трети по поводу незаживающей острой лучевой язвы. С 09.1987 г. выявлялись первые признаки лучевой ката-

ракты обоих глаз, в дальнейшем отмечалось ее прогрессирование. В 1998 г. слева — лучевая катаракта II стадии, справа — лучевая катаракта II–III стадии. Операцию удаления лучевой катаракты перенес в 2007 г.

Диагноз при поступлении в 2011 г.: отдаленные последствия ОЛБ тяжелой степени от внешнего гамма-бета-воздействия: артификация после удаления лучевой катаракты III–IV степени обоих глаз. Последствия МЛП нижних конечностей средней и тяжелой степени — 36 %, общей площадью до 44 %: поздняя лучевая язва на втором пальце правой стопы, множественные эрозии и очаги гиперкератоза на правом бедре, голени, стопе. На фоне выраженных рубцово-атрофических изменений, изменения пигментации (очаги гипо- и гиперпигментации), множественных телеангиоэктазий, шелушения выявлена поздняя лучевая язва передней поверхности правого бедра, покрытая сухой корочкой (рис. 1). Состояние после ампутации на уровне верхней трети левой голени (1987 г.). Ампутационная культя первого пальца правой стопы на уровне основной фаланги (1988). Состояние после повторных пластических операций на правой нижней конечности. Выраженные рубцово-атрофические изменения, очаги гипо- и гиперпигментации, очаги гиперкератоза, множественные телеангиоэктазии культи левой нижней конечности. Гипертоническая болезнь 2 ст., ИБС — стенокардия напряжения II ФК, сахарный диабет 2-го типа, тяжелого течения, состояние субкомпенсации, диабетическая ангиопатия нижней конечности. Облитерирующий атеросклероз правой нижней конечности. Хронический гепатит В и С.

Произведено иссечение поздней лучевой язвы на передней поверхности правого бедра (рис. 1). При гистологическом исследовании операционного материала обнаружен высокодифференцированный плоскоклеточный рак (рис. 2). Кроме того, произведена некрэктомия, экзартикуляция первого и второго пальцев правой стопы по поводу остеомиелита проксимальной фаланги первого пальца правой стопы и перелома проксимальной фаланги второго пальца правой стопы. При гистологическом исследовании обнаружена картина гангренозного воспаления.

Клиническое наблюдение 3

Больной К., старший научный сотрудник Института физики полупроводников РАН (г. Новосибирск) с 1983 по 1990 гг. работал в условиях предельно-допустимых уровней ионизирующего излучения. 26 апреля 1990 г. (в возрасте 30 лет) при работе на ускорителе электронов под пучок попали кисти обеих рук, нижняя треть правого предплечья, нижняя часть правой половины грудной клетки с переходом



Рис. 1. Малигнизированная язва под коркой на передней поверхности правого бедра больного Н.



Рис. 3. Лучевой плоскоклеточный рак кожи (язва-рак) у больного, перенесшего МЛП тяжелой степени через 14 лет после рентгеновского облучения

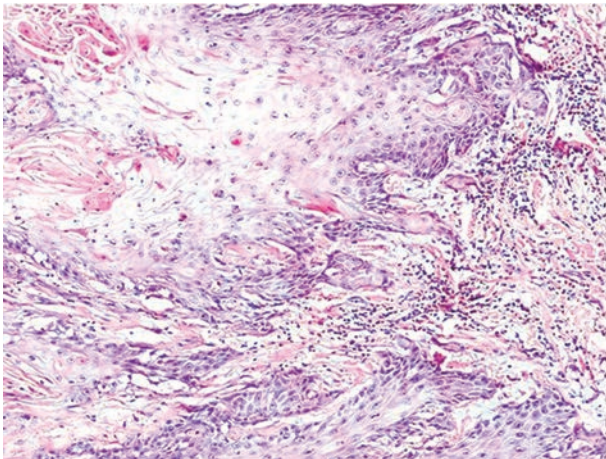


Рис. 2. Высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак. Очаговая «размытость» базальной мембраны эпидермиса, отшнуровка плоскоэпителиальных комплексов, клеточный и ядерный полиморфизм; лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы. Окраска гематоксилином и эозином. × 200

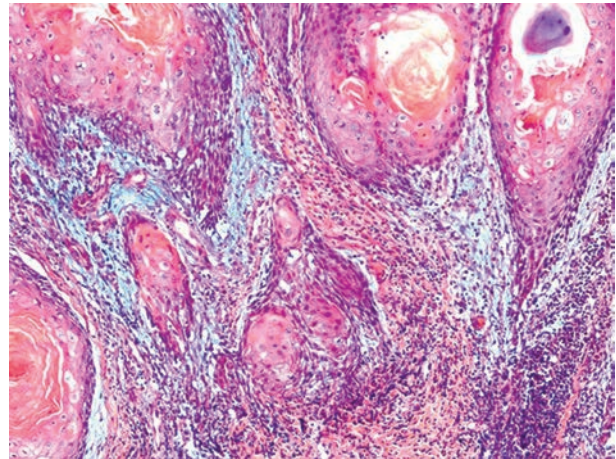


Рис. 4. Мелкие комплексы высокодифференцированного плоскоклеточного ороговевающего рака на фоне псевдокарциноматозной гиперплазии: «размытая» базальная мембрана, клеточно-ядерный полиморфизм, шиповатые клетки с выраженным клеточно-ядерным полиморфизмом, формирование «роговых жемчужин», незрелая рыхлая базофильная строма с выраженной инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. Окраска гематоксилином и эозином. ×200

на правое подреберье. Перенес острое МЛП тяжелой и средней степени тяжести. Лечился по месту жительства. Перенес повторные ампутации фаланг пальцев кистей рук, повторные пластические операции по поводу поздних лучевых язв, в том числе в 1997 г. — в клиническом отделе Медицинского радиологического научного центра (г. Обнинск), с нестабильным эффектом. В 2005 г. на тенаре правой кисти у больного появилась поздняя лучевая язва (рис. 3), которую он лечил консервативными методами в амбулаторных условиях в течение нескольких лет. Был госпитализирован в клинику ФМБЦ им. А.И. Бурназяна для хирургического лечения в 2008 г. (в возрасте 48 лет).

При повторных (5 раз) цитологических и гистологических исследованиях биопсийного материала из язвы в области тенара правой кисти в дооперационном периоде были получены заключения об отсутствии данных за малигнизацию. В остальных областях, подвергшихся радиационному воздействию, выявлялись рубцово-атрофические изменения кожи, телеангиоэктазии, очаги гипер- и гипопигментации, гиперкератоза, множество сухих корочек, которые периодически отпадают, обнажая молодой эпителий. Больному проведена пластическая операция — пересадка зубчатой фасции на сосудистой ножке расщепленного аутодермального лоскута. При гистологическом исследовании операционного материала

обнаружен плоскоклеточный ороговевающий рак, опухоль удалена в пределах здоровых тканей (рис. 4). В настоящее время больной продолжает наблюдаться в клиническом отделе ФМБЦ им. А.И. Бурназяна — данных за рецидив опухоли нет.

Клиническое наблюдение 4

Больной 3. в возрасте 30 лет 22.04.1969 при работе с радиоактивными материалами подвергся гамма-бета-воздействию с развитием МЛП 3–4 степени обеих кистей рук и ОЛБ 1 (легкой) степени. После полной демаркации зоны МЛП произведена ампутиация второго и третьего пальцев правой кисти. В период с 1970 по 1974 г. больной подвергся повторным некрэктомиям, частичным ампутиациям фаланг пальцев и пластическим операциям. С 1997 г. в клинику ФМБЦ им. А.И. Бурназяна не госпитализировался. Известно, что в 2008 г. (69 лет) перенес ампутиацию правой кисти в связи с выявлением малигнизации длительно существующей язвы-рака в основании второго и третьего пальцев правой кисти. Данных за рецидив опухоли нет.

Результаты и обсуждение

Таким образом, при средней длительности наблюдения около 20 лет 217 больных, перенесших МЛП различной степени тяжести, у 4 из них выявлено формирование язвы-рака. Средний возраст развития опухоли достаточно типичный — $60,8 \pm 4,9$ (48–69) лет, что совпадает с данными, приводимыми большинством авторов [1, 2, 4, 9, 10, 12–14, 17, 19]. Частота малигнизации длительно существующих поздних лучевых язв — 1,8 % в нашем исследовании — не превышает таковую для длительно существующих язв нелучевого генеза [1, 9, 10, 18] и значительно меньше, чем по данным Е.В. Кижаяева [15] — 14–30 % и В.И. Гостищева и соавт. [14] — 7,07 % при лучевых язвах. Возможно, последнее расхождение возникло в связи с тем, что Е.В. Кижаяев [15] и В.И. Гостищев и соавт. [14] наблюдали малигнизацию лучевых язв, развившихся вследствие фракционированного или хронического облучения. Наши же наблюдения относятся к поздним лучевым язвам, возникшим вследствие острых МЛП. Длительность периода существования язвы до момента выявления малигнизации составляет в среднем $21,8 \pm 3,2$ (15–29) лет, что несколько меньше тридцатилетнего периода, описанного в литературе [1, 2–4, 9, 10, 12–14, 17, 19]. Так как основной локализацией МЛП при контактах с изолированными источниками ионизирующего излучения являются руки, то в трех из четырех наблюдений наших наблюдений язва Маржолина была выявлена на кистях рук. Другие локализации МЛП, в том числе на нижних конечностях, являются более редкими.

Только у одного нашего больного обнаружена язва-рак на передней поверхности бедра.

Основой для развития опухоли при отсутствии своевременного и адекватного хирургического лечения, по-видимому, служит развитие грубого лучевого фиброза с резким нарушением микроциркуляции в этой области и, соответственно, нарушение иммунологического контроля [1, 8, 18]. Несомненно, как и предполагается многими исследователями [7, 9, 10, 12], свою роль играет и практически постоянное местное применение различных лекарственных средств, в том числе и раздражающего действия (антисептики, химопсин).

Большинство авторов единодушны в рекомендациях по лечению малигнизированных язв: радикальное хирургическое вмешательство (иссечение в границах неизмененных тканей вплоть до ампутиации, лимфодиссекция) [1, 4, 9, 10, 14, 15, 17] в сочетании с химиотерапией (метотрексат, блеомицин, цисплатина) [1, 7] или лучевой терапией в суммарной дозе 50 Гр в виде 25 фракций [2, 6]. По данным В.Я. Васюткова и соавт., рентгенотерапия имеет временный эффект [10]. Так как применение лучевой терапии несомненно утяжелит последствия МЛП, то методом выбора для лечения больных с малигнизацией поздней лучевой язвы является иссечение в пределах здоровых тканей с последующей аутопластикой [15]. Рецидив опухоли, по данным литературы, наблюдается в 14,7–33,3 % случаев [1, 2, 6]. У наших пациентов рецидивов опухоли пока не наблюдалось.

Выводы

1. Возможным исходом длительно существующей поздней лучевой язвы может быть развитие язвы-рака (язвы Маржолина).
2. Частота малигнизации длительно существующей поздней лучевой язвы в нашем исследовании — 1,8 %, что по данным литературы не превышает частоту развития опухоли в длительно существующей язве нелучевого генеза.
3. Сходные частоты озлокачествления длительно существующих язв лучевого и нелучевого генеза могут свидетельствовать о том, что в этом процессе, прежде всего, участвуют неспецифические патогенетические механизмы: нарушение васкуляризации и недостаточный иммунологический контроль в пораженной области. Несомненно, свою роль играет практически постоянное местное применение лекарственных средств, в том числе и обладающих раздражающим действием.
4. Своевременно проведенная пластическая операция в области последствий МЛП предотвращает малигнизацию поздних лучевых язв и, тем самым, улучшает качество жизни и прогноз для жизни больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kadir A.R.* Burn Scar Neoplasm. // *Ann. Burns Fire Disasters*, 2007, **20**, No. 4, P. 185–188.
2. *Al-Zasco S.M.* Malignancy in chronic burn scar: A 20 year experience in Mosul-Iraq. // *Burns*, 2013, **13**, Suppl. 0305–4179, P. 99–105.
3. *Copcu E., Aktas A., Sisman N., Oztan Y.* Thirty-one cases of Marjolin's ulcer. // *Clin. Exp. Dermatol.*, 2003, **2**, No. 28, P. 138–141.
4. *Bozkurt M., Kapi E., Kuvat S.V., Ozekinci S.* Current concepts in the management of Marjolin's ulcers: outcomes from a standardized treatment protocol in 16 cases. // *J. Burn Care Res.*, 2010, **31**, No. 5, P. 776–780.
5. *Onah II, Olaitan P.B., Ogbonnaya I.S. et al.* Marjolin's ulcer at a Nigerian hospital (1993–2003). // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, 2006, No. 59, P. 565–566.
6. *Soto-Davalos B.A., Cortes-Flores A.O., Bandera-Delgado A. et al.* Malignant neoplasm in burn scar: Marjolin's ulcer. Report of two cases and review of the literature. // *Cir. Cir.*, 2008, **76**, No. 4, P. 329–331.
7. *Chalya P.L., Mabula J.B., Rambau P. et al.* Marjolin's ulcers at a university teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 56 cases. // *World J. Surg. Oncol.*, 2012, No. 10, P. 38.
8. *Cocchetto V., Magrin P., Andrade de Paula R. et al.* Squamous cell carcinoma in chronic wound: Marjolin ulcer. // *Dermatology Online J.*, 2013, No. 19, P. 2.
9. *Петров В.И., Гринев М.В., Петров В.Г.* К диагностике и лечению рака кожи из язв и остеомиелитных свищей. // *Вопросы онкологии*, 1972, **18**, № 9, С. 72–77.
10. *Васютков В.Я., Блохин В.Н., Галкин В.С.* Малигнизация трофических язв нижних конечностей. // *Клин. Мед.*, 1989, № 9, С. 100–104.
11. *Смирнов В.И.* Плоскоклеточные раки на месте хронических язв и огнестрельных ран. // В кн. «Опухолевые заболевания». — М.: Медицина, 1966, С. 162–166.
12. *Подильчак М.Д.* Клиника и лечение рака на почве рубцовых язв. // В сб. «Вопросы практической медицины», — Львов, 1970, С. 51–53.
13. *Хазов П.Д.* Рак кожи на месте рубцов, свищей и язв. // *Вестник хирургии им. Грекова*, 1969, **103**, № 7, С. 60–63.
14. *Гостищев В.К., Толстых П.И., Бардычев М.С., Бырихин В.И.* Злокачественное перерождение трофических и поздних лучевых язв. // *Казанский мед. журнал*, 1974, № 1, С. 32–33.
15. *Кижжаев Е.В.* Хирургическое лечение лучевых язв, подвергшихся малигнизации. // *Мед. радиология*, 1971, **16**, № 6, С. 48–52.
16. *Pavlovic S., Wiley E., Guzman G. et al.* Marjolin ulcer: an overlooked entity. // *Int. Wound J.*, **8**, No. 4, P. 419–424.
17. *Jae Yeon Choi, Yong Chan Bae, Su Bong Nam, Seong Hwan Bae.* Impact of disturbed wound healing after surgery on the prognosis of Marjolin's ulcer. // *Arch. Plast. Surg.*, 2013, **40**, No. 3, P. 198–202.
18. *Mohammadi A.A., Jafari S.M.S., Hosseinzadeh M.* Early Marjolin's ulcer after minimal superficial burn. // *Iran J. Med. Sci.*, 2013, **38**, No. 1, P. 69–70.
19. *Fleming M.D., Hunt J.L., Purdue G.F., Sandstad J.* Marjolin's ulcer: a review and reevaluation of a difficult problem. // *J. Burn Care Rehabil.*, 1990, **5**, No. 11, P. 460–469.
20. *Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С.* Плоскоклеточный рак кожи. // *Практическая онкология*, 2012, **13**, № 2, С. 80–91.
21. *Schnell L.G., Danks R.R.* Massive Marjolin's ulcer in burn graft site 46 years later. // *J. Burn Care Res.*, 2009, **30**, No. 3, P. 533–535.
22. *Garcia-Morales I., Perez-Gil A., Camacho F.M.* Marjolin's ulcer: burn scar carcinoma. // *Actas Dermosifiliogr.*, 2006, **97**, No. 8, P. 529–532.
23. *Garzon R., Burgos E.B., Garzon F.L. et al.* Marjolin ulcer. // *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba*, 2001, **58**, No. 1, P. 93–97.
24. *Phillips T.J., Salman S.M., Bhawan J., Rogers G.S.* Burn scar carcinoma: Diagnosis and management. // *Dermatol. Surg.*, 1998, **24**, No. 5, P. 561–565.
25. *Situm M., Kolic M.* Malignant wounds. // *Acta Med. Croatica*, 2012, **66**, Suppl. 1, P. 103–108.
26. *Лампсаков П.П.* Случай канкроида кожи после продолжительного действия рентгеновых лучей. // В сб. «Труды 1-го Всероссийского съезда по борьбе с раковыми заболеваниями». СПб, 1914, С. 135–137.

Поступила: 26.03.2014

Принята к публикации: 18.06.2014