

Болезнь Боуэна (обзор литературы)

Хисматуллина Зарема Римовна — д.м.н., профессор, кафедра дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, orcid.org/0000-0001-8674-2803

Липова Елена Валерьевна — д.м.н., профессор, кафедра дерматовенерологии и косметологии с курсом клинической лабораторной диагностики, orcid.org/0000-0001-6490-9529

Хамматова Алсу Анваровна — дерматологическое отделение № 1, orcid.org/0000-0003-4556-1867

Хабибуллина Миляуша Ильмировна — кафедра дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, orcid.org/0000-0001-9650-3400

Наджафизаде Элахе — кафедра дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, orcid.org/0000-0003-3457-5673

Янбарисова Камилла Зинфировна — студентка 6-го курса, orcid.org/0000-0001-7217-960X

З.Р. Хисматуллина^{1,}, Е.В. Липова², А.А. Хамматова³, М.И. Хабибуллина¹, Э. Наджафизаде¹, К.З. Янбарисова¹*

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, Россия, Москва

³ Республиканский кожно-венерический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

*** Контакты:** Хисматуллина Зарема Римовна, e-mail: hxr07@mail.ru

Аннотация

В статье представлены результаты научных исследований по проблеме болезни Боуэна за последние 15 лет. Этиопатогенез заболевания до конца не изучен, однако большинство специалистов указывают на следующие триггерные факторы: длительный прием лекарственных средств, подавляющих иммунный ответ, вирус папилломы человека, светлый тип кожи и чрезмерное воздействие на нее солнечного света, ионизирующее излучение, прием мышьяка. Клинические варианты проявления болезни Боуэна представляют собой анулярную, веррукозную, пигментную и акральную формы. К нетипичным вариантам заболевания относится «гигантская» болезнь Боуэна и случаи локализации поражений на лице. В статье описана клиническая симптоматика каждой клинической формы болезни Боуэна, описаны диагностические методы и предложены различные методы лечения, используемые в зарубежной и отечественной практике. Приведены сравнительные результаты исследований по таким способам лечения болезни Боуэна, как оперативное удаление, микрографическая операция Мооса, фотодинамическая терапия, кюретаж, криотерапия, лазерная абляция, лучевая терапия, а также консервативные методы лечения. Последние включают в себя местное применение лекарственных наружных средств (фторурацил, имиквимод, диклофенак), так как в определенных случаях они могут быть достаточно эффективными. Отмечены преимущества метода фотодинамической терапии как по высокой эффективности, так и по спектру безопасности лечения болезни Боуэна.

Ключевые слова: болезнь Боуэна, рак кожи, карцинома, факторы риска, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Хисматуллина З.Р., Липова Е.В., Хамматова А.А., Хабибуллина М.И., Наджафизаде Э., Янбарисова К.З. Болезнь Боуэна (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):68-76. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-68-76>

Bowen's Disease: Literature Review

Zarema R. Khismatullina^{1,*}, Elena V. Lipova², Alsu A. Khammatova³, Milyausha I. Khabibullina¹, Elakhe Najafizade¹, Kamilla Z. Ianbarisova¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, Moscow, Russian Federation

³ Republican Dermatovenereal Dispensary, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Zarema R. Khismatullina, e-mail: hzr07@mail.ru

Abstract

The paper presents the results of the bibliographic research materials on Bowen's disease over the past 15 years. The aetiopathogenesis of the disease is not yet fully understood; however, most experts designate the following trigger factors: prolonged use of drugs that suppress the immune response, human papillomavirus, light skin type, and excessive exposure to sunlight, ionizing radiation, arsenic intake. Clinical manifestations of Bowen's disease take annular, verrucous, pigmented, and acral forms. Atypical variants of the disease include "giant" Bowen's disease, and cases of localization of lesions on the face. The paper describes the clinical symptoms of each clinical form of Bowen's disease, diagnostic methods, and various treatment methods used in foreign and domestic practice. Comparative results of research on the treatment methods of Bowen's disease include such methods as surgical removal, Mohs micrographic surgery, photodynamic therapy, curettage, cryotherapy, laser ablation, radiation therapy as well as conservative treatment methods. The latter include topical application of external remedies (fluorouracil, imiquimod, diclofenac), as they can be quite effective in certain cases. The advantages of photodynamic therapy are indicated both in terms of high efficiency and in the safety spectrum of treatment of Bowen's disease.

Keywords: Bowen's disease, skin cancer, carcinoma, risk factors, differential diagnosis

For citation: Khismatullina Z.R., Lipova E.V., Khammatova A.A., Khabibullina M.I., Najafizade E., Ianbarisova K.Z. Bowen's disease: literature review. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(1):68-76. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-68-76>

Zarema R. Khismatullina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dermatovenereology with Courses of Dermatovenereology and Cosmetology for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-8674-2803

Elena V. Lipova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dermatovenereology and Cosmetology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, orcid.org/0000-0001-6490-9529

Alsu A. Khammatova — Dermatology Unit No. 1, orcid.org/0000-0003-4556-1867

Milyausha I. Khabibullina — Department of Dermatovenereology with Courses of Dermatovenereology and Cosmetology for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-9650-3400

Elakhe Najafizade — Department of Dermatovenereology with Courses of Dermatovenereology and Cosmetology for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-3457-5673

Kamilla Z. Ianbarisova — 6th year Student, orcid.org/0000-0001-7217-960X

ВВЕДЕНИЕ

Изучив многочисленные исследования отечественных и зарубежных специалистов, проведенные за последние десять лет, можно сказать, что болезнь Боуэна в настоящее время считается раком кожи и слизистых оболочек, являясь разновидностью карциномы. Развитие болезни определяется как нулевая стадия злокачественного процесса со злокачественной трансформацией внутри эпидермиса, а в глубоких слоях кожных покровов раковые клетки обычно не представлены. В данном случае злокачественные клетки концентрируются в опухолевом узле, не покидая его границы, однако несвоевременное или неправильное лечение может привести к развитию типичной инвазивной карциномы [1]. В большинстве случаев заболевание диагностируется у пожилых людей, чаще женского пола. Поражения кожи встречаются на любом участке кожного покрова, но чаще на туловище, в области промежности и на верхних конечностях. Исследованиями доказано, что возникновению болезни Боуэна могут способствовать травматические поражения кожи, длительное воздействие ультрафиолетового излучения, контакты с химическими веществами, вирусы папилломы человека, генетические факторы, воздействие рентгеновского облучения [2].

В большинстве случаев болезнь Боуэна относится к категории первичных поражений кожи. Как было отмечено выше, риск возникновения данного онкологического процесса повышается из-за сильного воздействия на кожу ультрафиолетового излучения, особенно у людей со светлой кожей. Имеются сообщения, что пациенты, принимающие иммунодепрессанты, также имеют склонность к возникновению болезни Боуэна [2, 3].

Этиологические факторы возникновения болезни Боуэна

Рассмотрим более подробно классификацию причин возникновения болезни Боуэна. В первую очередь это вирусы папилломы человека (ВПЧ). Согласно литературным источникам, с болезнью Боуэна ассоциируются ВПЧ 16, 18, 34 и 48, которые, являясь канцерогенами, имеют тропизм не только к коже, но и к слизистым гениталий. Однако не все люди, у которых диагностирована болезнь Боуэна, имеют ВПЧ [2–4].

Следующими важными предполагаемыми причинами возникновения болезни Боуэна считают лекарственные препараты, подавляющие иммунитет человека. Общеизвестно, что злокачественные новообразования кожи достаточно часто встречаются у пациентов с ослабленным иммунитетом, и болезнь Боуэна не является исключением [5]. Пациенты с различными заболеваниями (аутоиммунная патология, лейкозы и др.), а также люди, перенесшие трансплантацию органов, подвергаются высокому риску развития болезни Боуэна ввиду приема иммунодепрессантов [5–7].

Накопление мышьяка в организме человека также указывается некоторыми авторами как возможная этиология этого новообразования кожи [8, 9]. Металлический мышьяк широко распространен в окружающей среде.

Он широко используется в производстве стекла, различных сплавов, инсектицидов, фунгицидов и красителей, а в порошкообразном виде применяется в сельском хозяйстве при посевных работах [8]. Потребление загрязненной мышьяком пищи и воды приводит к хроническому воздействию последнего на организм, что может обуславливать злокачественные новообразования кожи, такие как болезнь Боуэна и базальноклеточный рак. Отмечено, что болезнь Боуэна может развиваться у людей после воздействия мышьяка от 10 и более лет, в то время как другие виды рака кожи могут проявляться в течение 20–30 лет после некоторого периода покоя [9].

В XX веке ионизирующее излучение также было заявлено как индуцирующий агент болезни Боуэна. В настоящее время заболевание обычно встречается у людей, связанных с радиологией, которые не используют должным образом защитную спецодежду (перчатки, фартуки). Кроме того, риск возникновения болезни Боуэна повышается у онкологических пациентов, получающих лучевую терапию [10].

Ряд исследований показывает, что болезнь Боуэна является следствием чрезмерного воздействия инсоляции [11, 12]. Показано, что юношеская мужская кожа (особенно у тех, кто работает на открытом воздухе) более склонна к этому типу заболевания по сравнению с женской. Возникновение болезни можно избежать, изменив образ жизни и используя специальные фотозащитные кремы. Отмечено, что хроническое воздействие инсоляции, которое может быть связано с работой, в первую очередь ответственно за развитие болезни Боуэна. При этом запускаются такие механизмы, как инактивация генов, подавляющих p53, которые, в свою очередь, вызывают агрессивное развитие злокачественных новообразований кожи и в первую очередь болезни Боуэна [12].

Некоторые вторичные причины возникновения (различные виды повреждения и воспалительные процессы в коже) могут спровоцировать болезнь Боуэна, особенно у пожилых людей [13].

Клиническая картина болезни Боуэна

Болезнь Боуэна не имеет специфических клинических проявлений, что обуславливает определенные трудности при дифференцированном диагнозе с различными дерматозами. В начале заболевания на коже наблюдается небольшое красное пятно (или несколько пятен), поверхность которых покрыта чешуйками. Последние достаточно легко удаляются с поверхности пятна. Под удаленными чешуйками обнажается очаг с влажной и красной поверхностью, не сопровождающийся субъективными ощущениями. Через некоторое время пятно уплотняется и инфильтрируется и на его месте формируется бляшка с четкими ровными границами. В процессе роста бляшка может возвышаться над кожным покровом. Увеличение и рост очага поражения обуславливают появление неприятных субъективных ощущений в виде дискомфорта, боли и зуда. Иногда очаги болезни Боуэна могут покрываться геморрагическими корочками.

Течение болезни Боуэна может проявляться в виде четырех клинических вариантов: анулярная — характеризуется образованием бляшки в форме круга; веррукозная форма, при которой на поверхности появляются бородавчатые разрастания; пигментная в виде бляшки темного окраса (ввиду содержания большого количества меланина) и акральная форма — поражение кожи ногтевой пластины (чаще на нижних конечностях).

Ранее считалось, что болезнь Боуэна чаще всего возникает на открытых участках кожи, подвергаемых инсоляции. Однако на сегодня считается, что это новообразование кожи может развиваться на любом участке кожного покрова, даже не подвергавшемся воздействию солнца [14, 15]. В литературе указывается, что чаще болезнь Боуэна развивается на коже голени, реже поражаются кожа головы, шеи, ладоней, подошв и области гениталий. Размеры очагов поражения могут варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров [15, 16]. Как указывалось выше, клиническая картина в виде пятна или бляшки может быть ошибочно принята за различные другие дерматологические нозологии (псориаз, экзема, актинический кератоз, красный плоский лишай, опоясывающий лишай и др.). С целью верификации диагноза необходимо гистологическое исследование с биопсией пораженного очага. Следует отметить, что болезнь Боуэна может визуально напоминать и другие новообразования кожи (базальноклеточный рак, экстрамаммарную болезнь Педжета и др.).

При поражении кожи или слизистой половых органов болезнь Боуэна может быть определена как эритроплазия Кейра (с вовлечением слизистой внутренней поверхности головки полового члена) у мужчин или как интраэпителиальная неоплазия вульвы у женщин [15, 16]. Некоторые исследователи рассматривают эритроплазию Кейра как отдельную нозологию, имеющую связь с болезнью Боуэна, но все же отличимую от последней отсутствием очагового дискератоза. Клинически эритроплазия Кейра проявляется появлением ороговевшего участка на слизистой полового члена с гладкой, бархатисто-красноватой поверхностью. На описанной поверхности очага могут встречаться корки, шелушение, изъязвления, сопровождающиеся болью и/или зудом. Также могут возникнуть кровотечения в очаге поражения, затруднение или боль при мочеиспускании (дизурия). Существует мнение, что эритроплазия Кейра чаще всего встречается у мужчин среднего возраста, которые имеют множество незащищенных случайных половых связей [15].

В литературе существует понятие «гигантской» болезни Боуэна. На сегодня нет единого мнения относительно официального определения терминов «большой», «обширной», «гигантской» или «огромной» болезни Боуэна [17, 18]. С.А. Morton и соавт. (2001) в своем исследовании попытались определить «обширную болезнь Боуэна» при поражении размером более 2 см в диаметре [19]. С другой стороны, N.C. López и соавт. (2012) используют термин «обширная болезнь Боуэна» для тех поражений, которые превышают 3 см

в диаметре [20]. Период полной экспрессии гигантского поражения болезни Боуэна варьирует от 2 до максимум 40 лет, что свидетельствует о медленном прогрессировании и периферическом новообразовании кожи. Наиболее распространенными локализациями гигантского варианта болезни Боуэна являются кожа живота и боковые поверхности туловища. Это, как правило, закрытые участки кожного покрова, не подверженные воздействию инсоляции [10, 11]. В литературе описаны единичные случаи возникновения гигантского варианта болезни Боуэна на лице, имеющие самый короткий анамнез: двухлетнюю продолжительность заболевания [20].

Современные аспекты диагностики и лечения болезни Боуэна

Согласно зарубежным клиническим рекомендациям, выделяют следующие методы диагностики данного заболевания: цифровая ультразвуковая визуализация, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия и иммуногистохимический метод [10].

Высокое разрешение цифровой ультразвуковой визуализации позволяет изучить ткани без инвазии, а также использовать результаты для дальнейшего сравнения и определения прогрессирования болезни. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия также является неинвазивным методом передачи сканированных данных по состоянию слоев эпидермиса и дермы в очаге поражения [11, 21]. Иммуногистохимический метод позволяет определить тип новообразования кожи, способность к инвазии и степень ее дифференцировки [22]. Дерматоскопия как диагностический метод не вошла в клинические рекомендации как за рубежом, так и в нашей стране, но в литературных источниках имеются сообщения об успешном использовании этой неинвазивной методики обследования больных с новообразованиями кожи, в том числе и болезни Боуэна [11, 15, 23–25].

Что касается современных методов лечения болезни Боуэна, то указать конкретный наиболее эффективный метод терапии, к сожалению, нельзя. Согласно зарубежным клиническим рекомендациям, можно использовать несколько различных методов лечения [10, 13]. Специфическое лечение в каждом конкретном случае зависит от множества факторов. В частности, играют роль в выборе тактики терапии место поражения, размер, толщина и количество очагов, наличие или отсутствие определенных субъективных симптомов, возраст, общее состояние здоровья человека и другие дополнительные факторы. Решения, касающиеся выбора методов лечения, должны приниматься лечащим врачом в обсуждении с пациентом на основе специфики его случая; тщательного изучения потенциальных преимуществ и рисков, включая возможные побочные эффекты и долгосрочные последствия; предпочтений пациента и других соответствующих факторов [22].

Существует широкий спектр вариантов лечения пациентов с болезнью Боуэна, включая хирургическое иссечение, криотерапию, местную химиотерапию

и фотодинамическую терапию (ФДТ) [10, 19, 20]. Вышеперечисленные методы лечения имеют хорошую эффективность, и прогноз болезни Боуэна в большинстве случаев положительный. Однако ответная реакция на ту или иную терапию может быть у пациентов разной, что обуславливает обязательный индивидуальный подход к выбору тактики ведения пациента с болезнью Боуэна. План лечения болезни Боуэна будет адаптирован к пациенту на основе того, что лучше всего подходит для его случая [22].

Методы хирургического лечения болезни Боуэна представляют несколько вариантов. Оперативное удаление с иссечением поврежденных тканей подходит для небольших новообразований болезни Боуэна, находящихся на легкодоступных локализациях [10, 22]. Для более крупных очагов поражения определенный интерес представляет микрографическая операция Мооса, при которой производят постепенное удаление слоя за слоем очага поражения кожного покрова. Особенно актуальна данная методика при повторных оперативных вмешательствах, при проведении операции на лице и в области гениталий, где высок риск задеть окружающие мягкие ткани, что будет обуславливать грубое рубцевание. Данный тип операции также может быть рекомендован для пациентов с болезнью Боуэна, имеющих рецидивирующие поражения в области головы и шеи, а также очаги, расположенные на изолированных участках кожного покрова, требующие как можно большего сохранения ткани (например, вокруг ногтевого ложа) [26]. Кюретаж как хирургический метод также указан в зарубежных клинических рекомендациях, но в настоящее время не пользуется популярностью [27–29], поскольку очень часто его необходимо проводить неоднократно. В некоторых случаях кюретаж очагов поражения может сопровождаться электроприжиганием. Рубцевание после такой хирургической процедуры характеризуется, как правило, депигментацией.

Одним из методов выбора при лечении болезни Боуэна является криотерапия — малоинвазивное удаление с помощью жидкого азота с преимуществом доступности в амбулаторных условиях. Криотерапия хорошо адаптирована при удалении небольших одиночных образований болезни Боуэна. Показатели клиренса для криотерапии широко варьируются, отражая различия в используемых методах и схемах (например, криотерапия с использованием одного цикла замораживания-оттаивания продолжительностью 30 с, двух циклов продолжительностью 20 с или трех однократных процедур продолжительностью 20 с с интервалом в несколько недель) [30]. Однако в литературных источниках указано, что высокие дозы криотерапии способны спровоцировать осложнения в виде изъязвления (особенно при локализации новообразования на коже голени). В ретроспективном сравнительном исследовании использование 20-секундной «заморозки» на 91 очаге поражения привело к снижению клиренса на 68 % после одного лечения и увеличению до 86 % после повторного

применения криотерапии очагов с частичным ответом через 12 недель [30].

Из имеющихся результатов исследований следует, что более агрессивный подход, состоящий из «замораживания» на 30 секунд по крайней мере один раз или 20 секунд по крайней мере дважды, дает лучшие результаты при использовании данного метода при болезни Боуэна. Однако оптимальное время замораживания, количество замораживаний в одном цикле лечения и роль повторных курсов криотерапии в настоящее время не стандартизированы. Был отмечен факт, что повреждения, обработанные криотерапией, заживали значительно лучше, чем при лучевой терапии, но в то же время репарация очагов при криотерапии не была столь быстрой и качественной, как при терапии очагов болезни Боуэна кюретажем или фотодинамической терапией. В частности, в проспективном исследовании по изучению сравнительных результатов при таких методах лечения, как кюретаж и криотерапия, было показано лучшее заживление, меньший дискомфорт, более низкая частота рецидивов и меньшее количество осложнений именно при кюретаже. Криотерапия имеет положительный эффект при длительном времени замораживания (рецидивы <10 % через 12 месяцев), но такие осложнения, как плохая репарация и гипопигментированные рубцы, более вероятны, особенно в плохо васкуляризованных областях поражений. Таким образом, ФДТ и кюретаж имеют более высокие показатели успешного результата и меньший спектр побочных явлений, но в то же время эти методики более трудоемкие и дорогостоящие [31].

Лазерная абляция предусматривает использование лазера с целью удаления очагов поражения под местной анестезией. Метод рассматривается для потенциально более сложных мест локализаций очагов поражения при болезни Боуэна (в частности, область гениталий и пальцев). Опыт применения лазера для лечения поражения кожи, связанных с болезнью Боуэна, ограничивается в основном отчетами о случаях заболевания и небольшими сообщениями. Один ретроспективный обзор включал шесть случаев, достигших гистологически подтвержденного клиренса и отсутствия рецидива в течение периода наблюдения 6–92 месяцев [32]. Более крупное ретроспективное исследование, в котором использовался CO₂-лазер в сверхимпульсном режиме для лечения у 44 пациентов, страдающих болезнью Боуэна, свидетельствует о клиренсе после одной процедуры у 86 % исследуемых, причем все оставшиеся очаги поражения (кроме одного) были очищены в общей сложности после двух-четырёх процедур. Частота рецидивов (7 %) в течение всего периода наблюдения (8–52 месяца) была достаточно обнадеживающей в этом исследовании [33] по сравнению с другим исследованием с наименьшим количеством пациентов (16) — 12 % случаев рецидива инвазивного процесса новообразований в течение 1 года после лечения CO₂-лазером, с первоначальным полным ответом, сохранившимся в течение 6-месячного периода наблюдения [34]. Возможно, это связано с глубиной поражения фолликулярного

аппарата кожных покровов, что не всегда поддается воздействию с помощью CO_2 -лазера. Последнее обуславливает возможность возникновения рецидива либо отсутствие полного выздоровления. Одним из апробированных решений в данном случае было проведение CO_2 -лазерной обработки (три подхода) сразу же после длинно-импульсного 810-нм диодного лазера, используемого в качестве заключительного этапа, с биопсией кожи, подтверждающей более глубокую абляцию фолликулярного эпителия. В серии из трех случаев все очаги поражения полностью исчезли с отсутствием рецидивов в течение 6 месяцев периода наблюдения [35].

В качестве лечения очагов болезни Боуэна применяется и лучевая терапия. Согласно обзору литературы, для лечения болезни Боуэна были использованы различные методы лучевой терапии без стандартизированного протокола, где применялись одинаково эффективно как высокодозные, так и низкодозные режимы [36]. Этот метод терапии можно использовать для лечения тех областей поражения кожного покрова, где хирургические методы неприемлемы или труднодоступны. В частности, имеется сообщение об использовании лучевой терапии в области складок и даже на коже головы. Однако следует отметить, что недостатком лучевой терапии болезни Боуэна является плохая репарация очагов поражения после лучевого воздействия, особенно при локализации на нижних конечностях [37]. Так, согласно результатам большого ретроспективного исследования, нарушение заживления очагов болезни Боуэна после лучевой терапии в области голени было отмечено в 33 % случаев, что было связано с возрастом пациентов, диаметром поля и дозой используемой лучевой терапии, без видимого влияния фракционирования на заживление. Несмотря на полную элиминацию очагов поражения после лучевой терапии, авторы рекомендовали не применять данный метод лечения при локализации очагов поражения в области голени [38]. Для сравнения, в другой группе пациентов, получавших в этом исследовании метод криотерапии, только в 2 % случаев очаги поражений не заживали полностью. Отсутствие репаративных процессов после лучевой терапии очагов Боуэна на голени было подтверждено другим ретроспективным исследованием, в котором в 25 % случаев отмечался факт отсутствия положительной динамики, хотя используемые критерии фракций лучевой терапии были относительно низкими. Однако описан случай болезни Боуэна с гигантским односторонним поражением волосистой части головы, где пациент имел только частичные ответы после кюретажа, криотерапии и фотодинамической терапии, а также прерванной химиотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ) и имиквимодом (ввиду побочной ирритационной реакции). Желаемый эффект был достигнут при применении электронно-лучевой терапии (8 МэВ, 50 Гр, более 25 фракций), что еще раз подтверждает возможность использования этого способа лечения в отдельных случаях, в частности при поражениях волосистой части головы [39].

В ретроспективном обзоре случаев с участием девяти пациентов с очагами поражения болезни Боуэна при использовании лучевой терапии была показана высокая эффективность метода с низким спектром побочных явлений. Общая медианная доза облучения составила 50 Гр (диапазон 25–66 Гр). Все очаги поражения были локально контролируемы, с медианой наблюдения 25 месяцев, только с легкой или умеренной эритемой, десквамацией и острым отеком после лучевой терапии, которые разрешились в течение 1 месяца [40]. Местная химиотерапия очагов поражения при болезни Боуэна включает в себя наружное применение лекарственных средств. Одним из хорошо зарекомендовавших себя способов лечения является местное применение препарата 5 фторурацила (5-ФУ). Согласно литературным источникам, при лечении болезни Боуэна топическим препаратом 5-ФУ полученные результаты демонстрировали широкий диапазон из-за использования различных схем терапии и концентраций препарата [10, 28]. В большинстве исследований была использована 5 % концентрация 5-ФУ, хотя, как указывалось выше, имеются сообщения о применении различных концентраций наружного препарата и различных режимов дозирования [41]. Стандартный режим использования 5-ФУ при лечении болезни Боуэна включает в себя одно- или двухразовое применение препарата в течение 3–4 недель, и при необходимости курс терапии можно повторить.

Также в литературе имеются сообщения о проведенных исследованиях, в которых сравнивается эффективность применения препарата 5-ФУ с эффективностью лечения методами ФДТ и криотерапии [42]. В частности, через 3 месяца после курса лечения в 83 % случаев очаги поражений болезни Боуэна, обработанные препаратом 5-ФУ, были отмечены высокой эффективностью по сравнению с 86 % случаев терапии при использовании метода криотерапии. Однако наибольшая эффективность лечения в данном исследовании была при использовании метода ФДТ (93 %). В другом небольшом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность лечения с использованием препарата 5-ФУ (дважды в день в течение 3 недель) с ответом на терапию ФДТ у пациентов с болезнью Боуэна. Было показано, что пациенты, получавшие терапию методом ФДТ, имели полный ответ через 6 месяцев после лечения, в то время как пациенты, получавшие лечение препаратом 5-ФУ, имели только частичный ответ [43]. Имеются результаты сравнительного исследования применения местной химиотерапии препаратом 5-ФУ у пациентов с болезнью Боуэна по сравнению с хирургическим иссечением поврежденных тканей очагов поражения. В частности, из 406 подтвержденных гистологическим исследованием биоптатов очагов поражений болезни Боуэна 24 очага были обработаны препаратом 5-ФУ, а остальное подавляющее большинство очагов поражений подверглось лечению с использованием хирургических методов [44]. Только одно поражение кожи у пациентов с болезнью Боуэна рецидивировало через 3 месяца наблюдения после лечения

химиотерапией 5-ФУ по сравнению с группой пациентов, чьи очаги поражения были удалены хирургическим путем. При этом из 109 пациентов были отмечены три рецидива заболевания после эллиптического иссечения и два (из 83 пациентов) после микрографической операции Мооса.

Эти результаты аналогичны результатам другого исследования с участием 26 пациентов (2–4–20 месяцев клинического наблюдения), в котором рецидивы имели место только у двух пациентов (8%) [45]. Имеются ряд сообщений, что эффективность лечения препаратом 5-ФУ может быть увеличена при применении наружного средства под окклюзией, также с использованием в качестве носителя динитрохлорбензола, при ионофорезе (для улучшения фолликулярного проникновения) и с предварительной обработкой лазером (для абляции рогового слоя и, таким образом, усиления проникновения препарата 5-ФУ) [43].

Известно, что препарат Диклофенак 3% гель успешно применяется при лечении актинического кератоза. При болезни Боуэна также была отмечена эффективность при использовании этого препарата дважды в день в течение 80–90 дней. Лечение переносится хорошо с появлением легкого воспаления через 6 недель применения и с незначительными побочными эффектами (зуд и сухость) [40]. Также имеется сообщение об успешном применении геля, содержащего ингенол мейбутат, для лечения очагов болезни Боуэна небольших размеров [46].

Фотодинамическая терапия является хорошо рекомендовавшим себя терапевтическим вариантом при актинических кератозах, базальноклеточном раке (узловой вариант) и при лечении болезни Боуэна [47–50]. Данная терапия основана на сочетании света и светочувствительных веществ (порфиринов) в присутствии кислорода, молекулам которого передается энергия фотонов, поглощенная порфиринами [51]. При этом образование цитотоксических форм кислорода (например, синглетного кислорода) и свободных радикалов приводит к гибели клеток [47]. В настоящее время используются прекурсоры местного фотосенсибилизатора — 5-аминолевулиновая кислота (ALA) и метиламинолевулинат (MAL) [49]. После местного применения и накопления в опухолевых очагах ALA и MAL превращаются в фотоактивные порфирины (протопорфирин IX) с более высокой селективностью для неопластических поражений. Источники света, используемые для ФДТ, должны соответствовать одному из пиков поглощения фотоактивных порфиринов. Видимый синий свет, зеленый свет и красный свет от различных источников света используются для ФДТ с более глубоким проникновением света в кожу на более длинных длинах волн. В рандомизированном сравнительном исследовании при различных источниках света было показано, что красный свет, используемый для ФДТ, был более эффективен при лечении болезни Боуэна, чем зеленый [51].

Помимо приведенных выше методов лечения болезни Боуэна, российские и зарубежные рекомендации

включают в себя местное лечение иммуномодуляторами. В частности, 5% крем Имиквимод, местный модификатор иммунного ответа, стимулирующий выработку интерферона альфа и других цитокинов, является эффективным местным средством лечения болезни Боуэна [52–54]. Проведено открытое исследование II фазы у 16 пациентов с болезнью Боуэна (поражение диаметром 1 см и более), с однократным ежедневным самостоятельным применением 5%-го крема имиквимода в течение 16 недель [52]. У 15 пациентов очаги поражения локализовались на нижних конечностях, а у одного — на коже плеча. Биопсию проводили на обработанном участке через 6 недель после окончания лечения, а наблюдение за пациентом проводилось через 3 и 6 месяцев. Соотношение лимфоцитов CD4/CD8 анализировали в биоптатах до и после обработки имиквимодом путем иммунофенотипирования лимфоцитарного инфильтрата. 14 из 15 пациентов (93% в соответствии с протоколом анализа) не имели остаточной опухоли в их биоптатах через 6 недель после лечения. Один пациент умер от интеркуррентного заболевания до того, как удалось получить образец биопсии. По результатам иммунофенотипирования медиана соотношения CD4/CD8 лимфоцитов в биоптатах до обработки составила 2:1, а в образцах после обработки — 1:2,2. Десять пациентов завершили 16 недель терапии, но 6 пациентов прекратили лечение рано (между 4 и 8 неделями) из-за местных побочных реакций.

Исследователями был сделан вывод, что имиквимод 5% крем является эффективным средством при лечении болезни Боуэна. Положительный ответ (93%) на топическую терапию 5% кремом имиквимод в доказанных биопсией случаях (исключая пациента, умершего от интеркуррентного заболевания) выгодно отличается от других современных методов лечения болезни Боуэна. Особенно вопрос использования 5% имиквимода при болезни Боуэна становится актуальным при терапии кремом очагов, локализованных на нижних конечностях, когда другие методы лечения не показаны или не дают хорошей репарации. Однако ученые отмечают, что график дозирования и продолжительность лечения болезни Боуэна местными иммуномодуляторами нуждаются в дальнейшем изучении и оценки эффективности терапии [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Боуэна считается редким новообразованием кожи и при этом предраковым состоянием, хотя риск развития рака кожи составляет менее 10%. В очаге поражения появляется медленно растущее красноватое чешуйчатое пятно или незначительно инфильтрированная бляшка. Наиболее часто поражаются открытые инсоляции участки кожного покрова. Болезнь Боуэна поражает только самый верхний слой кожи (эпидермис). Это новообразование кожи обычно поражает пожилых людей. Точная причина болезни Боуэна неизвестна, хотя существуют определенные факторы риска, такие как длительное воздействие инсоляции, травмы,

вирусы папилломы человека, воздействие мышьяка. Поражения обычно не сопровождаются субъективными ощущениями. Рассмотрены клинические проявления в виде больших участков изменения и поражений, а гигантское проявление болезни Боуэна связано с тем, что пациент не обращается своевременно к специалисту. Очень важно раннее распознавание болезни Боуэна и предотвращение ее прогрессирования в инвазивную форму.

В большинстве случаев лечение оказывается весьма эффективным. Из всех методов рассмотренной терапии в данном литературном обзоре при лечении болезни Боуэна можно особо выделить ФДТ, которая является вариантом терапии с высокой эффективностью и хорошим косметическим результатом. Данный метод щадящий и неинвазивный, подходит для плохо заживающих участков поражения, пациентов с большими и множественными очагами, а также для пациентов с сопутствующими заболеваниями (диабет, иммуносупрессия, лечение антикоагулянтами). Побочные явления преимущественно представлены местными фототоксическими эффектами (жжение, покалывание, боль) слабо-умеренные, кратковременны и легко поддаются коррективке в процессе выздоровления.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Funding. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Molina-Garcia M., Malvey J., Granger C., Garre A., Trullàs C., Puig S. Exosome and skin. Part 2. The influential role of the exosome, beyond UVR, in actinic keratosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma: a proposal. *Dermatol Ther* (Heidelb). 2022;12(2):361–80. DOI: 10.1007/s13555-021-00644-3
- Azimi A., Yang P., Ali M., Howard V., Mann G.J., Kaufman K.L., et al. Data independent acquisition proteomic analysis can discriminate between actinic keratosis, Bowen's disease, and cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2020;140(1):212–22.e11. DOI: 10.1016/j.jid.2019.06.128
- de Jong E., Lammerts M.U.P.A., Genders R.E., Bouwes Bavinck J.N. Update of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36 Suppl 1(Suppl 1):6–10. DOI: 10.1111/jdv.17728
- Hama N., Ohtsuka T., Yamazaki S. Detection of mucosal human papilloma virus DNA in bowenoid papulosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol* 2006;33:331–7. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2006.00078.x
- Jiang K.W., Zhao C.Y., Chan C., Peduto M.Y., Kailainathan G., Cook D.K. Eruptive Bowen's disease in a patient on pembrolizumab for Hodgkin's lymphoma. *Australas J Dermatol*. 2021;62(3):e435–7. DOI: 10.1111/ajd.13652
- Drake A.L., Walling H.W. Variations in presentation of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in immunocompromised patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:68–71. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.03.028
- Hampton S., Timmis J. Actinic keratosis and Bowen's disease: case of a Leg Club member. *Br J Community Nurs*. 2020;25(Sup12):S39–40. DOI: 10.12968/bjcn.2020.25.Sup12.S39
- Chung J.Y., Yu S.D., Hong Y.S. Environmental source of arsenic exposure. *J Prev Med Public Health*. 2014;47(5):253–7. DOI: 10.3961/jpmph.14.036
- Yu H.S., Liao W.T., Chai C.Y. Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci*. 2006;13(5):657–66. DOI: 10.1007/s11373-006-9092-8
- Morton C.A., Birnie A.J., Eedy D.J. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*. 2014;170:245–60. DOI:10.1111/bjd.12766
- Lacarrubba F., Verzi A.E., Caltabiano R., Micali G. Bowen's disease of the penile shaft presenting as a pigmented macule: dermoscopy, reflectance confocal microscopy and histopathological correlation. *An Bras Dermatol*. 2021;96(5):609–12. DOI: 10.1016/j.abd.2020.10.009
- Jansen P., Baguer D.O., Duschner N., Le'Clerc Arrastia J., Schmidt M., Wiepjes B., et al. Evaluation of a deep learning approach to differentiate Bowen's disease and seborrheic keratosis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(14):3518. DOI: 10.3390/cancers14143518
- Palaniappan V., Karthikeyan K. Bowen's Disease. *Indian Dermatol Online J*. 2022;13(2):177–89. DOI: 10.4103/idoj.idoj_257_21
- Liang D.G., Soliman B., Cha J. A rare case of Bowen's disease of the nipple: Literature review and management pathway. *Breast J*. 2020;26(6):1234–8. DOI: 10.1111/tbj.13824
- Chan S.L., Watchorn R.E., Panagou E., Panou E., Ong E.L., Heelan K., et al. Dermatoscopic findings of penile intraepithelial neoplasia: Bowenoid papulosis, Bowen disease and erythroplasia of Queyrat. *Australas J Dermatol*. 2019;60(3):e201–7. DOI: 10.1111/ajd.12981
- Mishra J., Pandia A., Padhy A.K., Mahapatra M., Mohapatra J., Nayak B., et al. Bowen's disease of vulva: A rare case of vulvar premalignant disorder. *Clin Cancer Investig J*. 2020;9(5):210. DOI: 10.4103/ccij.ccij_61_20
- Nagakeerthana S., Rajesh G., Madhavi S., Karthikeyan K. Bowen's disease: Two case reports of a giant and dwarf lesions. *J Can Res Ther*. 2017;13(2):371–3. DOI: 10.4103/0973-1482.187237
- Ianosì S.L., Batani A., Ilie M.A., Tampa M., Georgescu S.R., Zurac S., et al. Non-invasive imaging techniques for the in vivo diagnosis of Bowen's disease: Three case reports. *Oncol Lett*. 2019;17(5):4094–101. DOI: 10.3892/ol.2019.10079
- Morton C.A., Whitehurst C., McColl J.H., Moore J.V., MacKie R.M. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2001;137(3):319–24. PMID: 11255332
- Lopez N., Meyer-Gonzalez T., Herrera-Acosta E., Bosch R., Castillo R., Herrera E. Photodynamic therapy in the treatment of extensive Bowen's disease. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(6):428–30. DOI: 10.3109/09546634.2011.590789
- Mazilli S., Gamo-Villegas R., Pampin-Franco A., Lopez Estebaran J.L., Pinedo F., Vollono L., et al. Reflectance confocal microscopy of pigmented Bowen's disease: A Case series of difficult to diagnose lesions. *Case Rep Dermatol*. 2020;12(2):98–106. DOI: 10.1159/000507916
- Neagu T.P., Țigăș M., Botezatu D., Enache V., Coblînschi C.O., Vâlcea-Precup M.S., et al. Clinical, histological and therapeutic features of Bowen's disease. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(1):33–40. PMID: 28523295
- Yang Y., Lin J., Fang S., Han S., Song Z. What's new in dermoscopy of Bowen's disease: Two new dermoscopic signs and its differential diagnosis. *Int J Dermatol*. 2017;56(10):1022–5. DOI: 10.1111/ijd.13734
- Wozniak-Rito A.M., Rudnicka L. Bowen's disease in dermoscopy. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2018;26(2):157–61. PMID: 29989873
- Narahira A., Yanagi T., Kitamura S., Hata H., Shimizu H. Dermoscopic features of genital pigmented Bowen's disease: Report of a case and review of the published work. *J Dermatol*. 2019;46(10):e390–1. DOI: 10.1111/1346-8138.14938
- Leibovitch I., Huilgol S.C., Selva D., Richards S., Paver R. Cutaneous squamous carcinoma in situ (Bowen's disease): treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(6):997–1002. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.12.033
- Luo Z., Chen M., Su J., Chen X., Zhao S. A case of bowenoid papulosis treated with sequential curettage and photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36(3):251–3. DOI: 10.1111/phpp.12540
- Sharma A., Birnie A.J., Bordea C., Cheung S.T., Mann J., Morton C.A., et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen disease) 2022. *Br J Dermatol*. 2023;00:1–9. DOI: 10.1093/bjd/ljac042
- Hansen J.P., Drake A.L., Walling H.W. Bowen's disease: a four-year retrospective review of epidemiology and treatment at a university center. *Dermatol Surg*. 2008; 34(7):878–83. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34172.x
- Ahmed I., Berth-Jones J., Charles-Holmes S., O'Callaghan C.J., Ilchyshyn A. Comparison of cryotherapy with curettage in the

- treatment of Bowen's disease: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2000;143(4):759–66. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03772.x
- 31 Morton C.A., Whitehurst C., Moseley H., McColl J.H., Moore J.V., Mackie R.M. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 1996;135(5):766–71. PMID: 8977678
 - 32 Genouw E., Verheire B., Ongenae K., De Schepper S., Creytens D., Verhaeghe E., et al. Laser-assisted photodynamic therapy for superficial basal cell carcinoma and Bowen's disease: a randomized inpatient comparison between a continuous and a fractional ablative CO₂ laser mode. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):1897–905. DOI: 10.1111/jdv.14989
 - 33 Tantikun N. Treatment of Bowen's disease of the digit with carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(6):1080–3. DOI: 10.1067/mjd.2000.109841
 - 34 Covadonga Martínez-González M., del Pozo J., Parada S., Fernández-Jorge B., Fernández-Torres R., Fonseca E. Bowen's disease treated by carbon dioxide laser. A series of 44 patients. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(5):293–9. DOI: 10.1080/09546630701870772
 - 35 Fader D.J., Lowe L. Concomitant use of a high-energy pulsed CO₂ laser and a long-pulsed (810 nm) diode laser for squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg*. 2019;28(1):97–9. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2002.01091.x
 - 36 Zygianni A., Kouvaris J., Tolia M., Kyrgias G., Beli I., Kantzou I., et al. The potential role of radiation therapy in Bowen's disease: a review of the current literature. *Rev Recent Clin Trials*. 2012;7(1):42–6. DOI: 10.2174/157488712799363271
 - 37 McKenna D.J., Morris S., Kurwa H. Treatment-resistant giant unilateral Bowen's disease of the scalp responding to radiotherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2016;34(1):85–6. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02757.x
 - 38 Herman J.M., Pierce L.J., Sandler H.M., Griffith K.A., Jabbari S., Hiniker S.M., et al. Radiotherapy using a water bath in the treatment of Bowen's disease of the digit. *Radiother Oncol*. 2008;88(3):398–402. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.05.025
 - 39 Cox N.H. Bowen's disease: where now with therapeutic trials? *Br J Dermatol*. 2000;143:699–700. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03819.x
 - 40 Park H.E., Park J.W., Kim Y.H., Han J.H., Bang C.H., Park Y.M., et al. Analysis on the effectiveness and characteristics of treatment modalities for Bowen's Disease: an observational study. *J Clin Med*. 2022;11(10):2741. DOI: 10.3390/jcm11102741
 - 41 Mo Y.W., Lee D.L. Comparison of the recurrence rate of 3 treatment modalities for Bowen disease in an aging city: A retrospective multivariate analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e19893. DOI: 10.1097/MD.00000000000019893
 - 42 Jansen M.H., Appelen D., Nelemans P.J., Winnepenninckx V.J., Kelleners-Smeets N.W.J., Mosterd K. Bowen's disease: long-term results of treatment with 5-fluorouracil cream, photodynamic therapy or surgical excision. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(1):114–5. DOI: 10.2340/00015555-2777
 - 43 Zhong S., Zhang R., Mei X., Wang L. Efficacy of photodynamic therapy for the treatment of Bowen's disease: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;32:102037. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.102037
 - 44 Gaitanis G., Bassukas I.D. Immunocryosurgery — an effective combi-national modality for Bowen's disease. *Dermatol Ther*. 2016;29(5):334–7. DOI: 10.1111/dth.12371
 - 45 Morton C., Horn M., Leman J., Tack B., Bedane C., Tjioe M., et al. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol*. 2006;142(6):729–35. DOI: 10.1001/archderm.142.6.729
 - 46 Mohanna M.T., Hofbauer G.F. Bowenoid actinic keratosis and Bowen's disease treated successfully with ingenol mebutate. *Dermatology*. 2016;232 Suppl 1:14–6. DOI: 10.1159/000447390
 - 47 Gomez C., Cobos M., Alberdi E. Methyl aminolevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease: Observational study of 21 lesions. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;26:295–9. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.011
 - 48 Morton C.A., Szeimies R.M., Basset-Seguín N., Calzavara-Pinton P., Gilaberte Y., Haedersdal M., et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications — actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):2225–38. DOI: 10.1111/jdv.16017
 - 49 Aguilar-Bernier M., Rodríguez-Barón D., Rivas-Ruiz F., Segura-Palacios J.M., de Troya Martín M. Long-term efficacy of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in treating Bowen's disease in clinical practice: A retrospective cohort study (2006–2017). *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(4):208–13. DOI: 10.1111/phpp.12453
 - 50 O'Connell K.A., Okhovat J.P., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy for Bowen's Disease (squamous cell carcinoma in situ) current review and update. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;24:109–14. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.09.009
 - 51 Xue W.L., Ruan J.Q., Liu H.Y., He H.X. Efficacy of photodynamic therapy for the treatment of Bowen's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatology*. 2022;238(3):542–50. DOI: 10.1159/000519319
 - 52 Robustelli Test E., Fumo G., Corbeddu M., Ferrel C., Rongioletti F. Efficacy of Imiquimod 3.75 % for the treatment of extensive Bowen's disease of the face in an elderly patient. *Dermatol Ther*. 2020;33(2):e13263. DOI: 10.1111/dth.13263
 - 53 Provini A., Ruggeri S., Mazzanti C., Pilla M.A., Ricci F., Panebianco A., et al. Successful treatment of two cases of perianal Bowen disease with photodynamic therapy followed by imiquimod cream. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13759. DOI: 10.1111/dth.13759
 - 54 Lo T.K., Chen Y.C., Liu W.T., Wong T.W. Successful treatment of giant Bowen's disease with photodynamic therapy and subsequent imiquimod in a case with chronic arsenic exposure. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;40:103128. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2022.103128