

**И.Е. ПАНОВА, А.В. ВАЖЕНИН, Р.А. УСОВА,
Г.Ф. ВОЙТАНИК, Е.Л. КУРЕНКОВ**

**УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

Рассмотрено на заседании
Учебно-методической
комиссии УГМАДО

УТВЕРЖДЕНО
на заседании
Ученого Совета

Протокол № _____
_____ Романенко В. А.

«___» _____ 2003 г.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ
ВЕК**

**Авторы: И.Е. ПАНОВА, А.В. ВАЖЕНИН, Р.А. УСОВА,
Г.Ф. ВОЙТАНИК, Е.Л. КУРЕНКОВ**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ
ВЕК**

Учебное пособие для врачей и студентов

Челябинск – 2003

Челябинск – 2003

УДК 617.76-006.63-07-091

Панова И.Е., Важенин А.В., Усова Р.А., Войтаник Г.Ф., Куренков Е.Л. Эпидемиология, клинико-морфологическая характеристика, дифференциальная диагностика базально-клеточного рака кожи век: Учебное пособие для врачей и студентов. – Челябинск, 2003. – 22 с.

В учебном пособии представлены данные по эпидемиологии, клинике, морфологии и дифференциальной диагностике базально-клеточного рака кожи век. Пособие предназначено для офтальмологов, онкологов.

Рецензент – доктор мед. наук, профессор, ректор УГМАДО Фокин А.А.

Определение понятия «базально-клеточный рак». Базально-клеточный рак кожи представляет собой медленно растущую и редко метастазирующую опухоль, возникающую в эпидермисе или волосяных фолликулах, клетки которой сходны с базальными клетками эпидермиса (классификация ВОЗ, 1980). По мнению А.К. Апатенко (1973), базально-клеточный рак (БКР) следует рассматривать не как доброкачественное новообразование или рак, а как особого рода опухоль с местнодеструктивным ростом.

Термин «базально-клеточный рак» имеет множество синонимов: базалиома, разъедающая язва (*ulcus rodens*), базально-клеточная карцинома, базально-клеточная эпителиома, карциноид кожи и др. Впервые описал данное заболевание А. Jacob (1872) и предложил название «*ulcus rodens*». На основании изучения большого материала E. Krompacher (1903) доказал эпителиальный характер опухоли и предложил обозначать ее как базоцеллюлярная карцинома. W.F. Lever (1948) предложил название «базоцеллюлярная эпителиома», однако термин «эпителиома» охватывает как доброкачественные, так и злокачественные опухоли кожи, также как и термин «базалиома» (Nekam L., 1901), который часто используют в нашей стране (Даниель-Бек К.В., Колобяков А.А., 1979).

По международной гистологической классификации ВОЗ (1980) базально-клеточный рак относится к истинно злокачественным опухолям, так как обладает неудержимым ростом с инфильтрацией и деструкцией подлежащих тканей, а также может упорно рецидивировать даже при адекватно проведенном лечении, поэтому название «базально-клеточный рак» является более правильным, так как, пользуясь им, мы относим ее к раку. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10, 1990) к злокачественным опухолям кожи относят: базально-клеточный рак, плоскоклеточный рак, злокачественную меланому и рак придатков кожи.

Эпидемиология базально-клеточного рака кожи век

В России рак кожи в структуре заболеваемости занимает третье место по частоте среди всех злокачественных новообразований после рака желудка и легких и составляет 11-28% (Москалик К.Г., Козлов А.П., 1987; Воробьев Ю.И. с соавт., 1995). В других странах доля злокачественных опухолей кожи в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями колеблется в широком диапазоне от 0,8% в Японии до 72,8% в Австралии, промежуточное положение занимают Иран (16,6%) и Ирак (8,1%) (Mohs Frederic E., 1986; Al-Fuadi A., Parkin D.M., 1986). Удельный вес БКР среди всех злокачественных эпителиальных новообразований периокулярной локализации достигает до 84% (Пачес А.И. с соавт., 1980; Lee S.B. с соавт., 1999).

За последние годы в ряде стран отмечен рост заболеваемости базально-клеточным раком кожи. В России с 1967 по 1996 гг. заболеваемость злокачественными опухолями кожи увеличилась с 19,1 до 27,4 на 100 000 населения. Показатели заболеваемости в различных регионах нашей страны колеблются в пределах от 8,6 в северных районах до 49,3 в центральных. В Челябинской области с 1969 по 1998 гг. заболеваемость базально-клеточным раком кожи выросла почти в два раза (Анищенко И.С., Важенин А.В., 2000; Шенталь В.В., 2000).

За последние 14 лет в США количество случаев БКР увеличилось на 238%; ежегодно регистрируется от 500 до 900 тысяч новых случаев базально-клеточного рака (Goldberg L.H., 1996; Davis, Marvin W., 2001). В Великобритании с 1970 по 1992 г. заболеваемость БКР кожи выросла в 3 раза (Ежова М.Н., Третьякова Е.И., 1998).

По данным офтальмоонкологического центра Областного онкологического диспансера за период 1998 – 2000 гг. в Челябинской области зарегистрировано 4006 больных с верифицированным диагнозом базально-клеточного рака кожи, из них базально-клеточный рак кожи век диагностирован у 411 (10,2%) пациентов.

Наши данные по частоте поражения базально-клеточным раком различных участков кожного совпадают с мнением большинства авторов: так, наиболее часто опухоль располагается в области головы и шеи (81,33 ±

0,37%), реже – на туловище и конечностях (12,83 ± 0,95%) (Малишевская Н.П. с соавт., 2000). Базально-клеточный рак преимущественно имеет вид одиночного ограниченного образования, множественные очаги БКР выявляют у 10 – 21,4% больных. Первично-множественный рак диагностируется у 8 – 9,5% пациентов, где БКР сочетается с раком кожи, раком органов пищеварительной, дыхательной и репродуктивной системы (Чудина А.П. с соавт., 1989; Писклакова Т.П. с соавт., 1991; 1998; Важенин А.В. с соавт., 2000).

Нами впервые исследована доля БКР кожи век в общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями населения Челябинской области, которая составила 1,1% и частота заболеваемости базально-клеточным раком кожи век – 3,7 на 100 тысяч населения.

Изучение показателей заболеваемости у пациентов различных возрастно-половых групп позволило установить, что заболеваемость женщин составляет 4,5 на 100 тыс. населения, мужчин – 2,5. Пик заболеваемости приходится на возраст 60-79 лет и она составляет у мужчин и женщин 16,5 и 16,2 на 100 тыс. населения соответственно.

Расчет заболеваемости по районам Челябинской области показал, что заболевание чаще наблюдается в Еманжелинске (10,2), Южноуральске (9,05), Коркино (8,72), Златоусте (5,34), Копейске (4,98), Снежинске (4,81), Челябинске (4,41), а также в Чесменском (6,17), Чебаркульском (5,23), Каслинском (5,46), Кунашакском (5,09) и Карталинском (4,21) районах. Напротив, в городах – Карабаше, Трехгорном и Усть-Катаве за три года не зарегистрировано ни одного случая БКР периокулярной локализации, а в Брединском (0,94), Кусинском (0,94) и Катав-Ивановском (0,79) районах отмечается низкая заболеваемость базально-клеточным раком периокулярной локализации.

Несмотря на то, что сельские жители больше времени проводят на открытом воздухе, нами констатирована примерно одинаковая заболеваемость у городских и сельских жителей – 3,9 и 3,2 на 100 тысяч населения соответственно (различия статистически не значимы).

1.2. Факторы риска развития базально-клеточного рака кожи

Факторами, провоцирующими развитие БКР кожи, являются: солнечная инсоляция, повышенная фоточувствительность кожи, работа на улице в условиях повышенной инсоляции, энзиматический дефект восстановления ДНК, рентгеновское и другие виды ионизирующего облучения, воздействие на кожу минеральных масел, смол, мышьяка, инсектицидов, нефтепродуктов и др. химических веществ, а также курение и употребление алкоголя (Ежова М.Н., 1998; Шинский Г.Э. с соавт., 1993; Guo H.R. с соавт., 2001; Hilton, Lisette, 2001).

БКР периокулярной локализации статистически достоверно чаще развивается у курящих женщин, тогда как у мужчин такой взаимосвязи не выявлено (Wojno T.H., 1999).

Повышенную чувствительность кожи к солнечной инсоляции могут вызывать широко применяемые и всем известные лекарственные препараты: тетрациклины, сульфаниламиды, фенотиазины, тиазиды, грезеофульвин и некоторые травы, особенно если они содержат кумарины (Davis, Marvin W., 2001).

По нашим данным, у больных с БКР кожи век чаще наблюдаются голубые или серые глаза, светлая кожа и русые, реже рыжие волосы (65,6% пациентов). Вероятно, низкое содержание меланина у данной группы больных обуславливает повышенную чувствительность кожи к солнечным лучам, что является фактором риска развития БКР.

Коричневый цвет радужной оболочки наблюдается у 24,1% больных БКР кожи век, из них у 4% – карие глаза сочетаются со смуглой кожей и черными волосами, у 20,1% – со светлой кожей и русыми или черными волосами. Следует отметить, что пигментный вариант базально-клеточного рака век наблюдается у кареглазых пациентов со смуглой кожей. Наиболее редко встречался зеленый цвет глаз (10,3%) в сочетании со светлой кожей и русыми волосами. Полученные нами данные о фенотипических особенностях пациентов с БКР кожи век характерны для БКР кожи в целом и согласуются с литературными (Венкеи Т., Шугар Я., 1962; Goldberg L.H., 1996).

G. Lindgren и соавторы (1998) исследовали распределение дозы солнечного ультрафиолетового облучения в периокулярной области и

выявили, что она одинакова на обоих веках. Известно, что опухоль чаще локализуется на нижнем веке, поэтому воздействие солнечной инсоляции только частично объясняет этиологию БКР периокулярной локализации.

БКР кожи может возникать на фоне различных предраковых заболеваний в периокулярной области: кожный рог, старческий кератоз, пигментная ксеродерма и папиллома (Зиангирова Г.Г., 1963).

Исследованиями последнего десятилетия установлено, что БКР кожи чаще развивается и протекает более агрессивно у иммуносупрессивных больных (лимфопролиферативными заболеваниями, ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа, реципиентов трансплантации внутренних органов). Доказано, что БКР кожи развивается в условиях снижения функциональной активности Т-лимфоцитов и естественной киллерной цитотоксичности (Ежова М.Н., 1998). N. Sivkova и соавт. (1994), исследуя иммунный статус у пациентов с БКР век, выявили снижение CD 4 и CD 4/CD 8, повышение CD 8, а также установили корреляции с различными (TNM) стадиями течения заболевания.

По данным HLA – типирования больных выявлено, что множественные образования достоверно ассоциируются с антигенами HLA B14 и HLA-Dr1 (Ежова М.Н., 1998; Пискалова Т.П. с соавт., 1991; 1998; Третьякова Е.И. с соавт., 2000).

Клиническая картина базально-клеточного рака кожи век

БКР кожи характеризуется полиморфизмом клинической картины, что объясняет большое количество классификаций данного заболевания (Венкеи Т. и Шугар Я. (1962); Greiter и Tritsch (1957); Шанин А.П. (1959); Jr. Sams W.M. и Lynch P.J. (1990); Goldberg L.H. (1996)) и др. В своей работе мы пользовались классификациями Т. Венкеи и Я. Шугар (1962) и L.H. Goldberg (1996).

Изучение клиники у 235 пациентов с БКР кожи век, находившихся под наблюдением в офтальмоонкологическом центре Областного онкологического диспансера, позволило нам установить *общие характерные признаки заболевания:*

- возраст старше 40 лет (97,5%); средний - 65,5±0,8 лет,
- заболевание почти в 2 раза чаще встречается у женщин (64,7%);
- локализация опухоли преимущественно на коже нижнего века (50,4%) и внутреннего угла глазной щели (19,8%);
- одностороннее поражение (96,1%);
- медленные темпы роста образования (за первые 2 года в среднем увеличивается до 10,2±1,7 × 5,3±1,1 × 2,5±0,5 мм);
- безболезненность образования (100%);
- «восковой» вид образования при пробе с натяжением кожи (100%);
- кровоточивость опухоли (100%).

Нами детально изучены особенности клиники различных форм БКР кожи век у первичных больных (235 пациентов) и выявлено, что заболевание наблюдается в виде узловой (48,9%), язвенной (42,9%), поверхностной (5,2%) и инфильтративной (3,0%) форм.

Узловая форма базально-клеточного рака кожи век (115 больных (48,9%)) характеризуется появлением образования в виде небольшого узла (92,4% больных). В течение первых 2 лет отмечается особенно интенсивный рост опухоли в среднем до 8,6×6,5×2,87 мм. При осмотре размеры узла варьируют от 2×2×1 мм до 30×25×10 мм, причем при наибольшем диаметре опухоли более 10 – 15 мм в центре узла определяется изъязвление, покрытое геморрагической корочкой (34,3%).

Наиболее часто узловую форму базально-клеточного рака кожи век мы наблюдали на коже нижнего века (68,5%) и области внутреннего угла глазной щели (20%) (рис.1). Исключительно редко узел может располагаться со стороны конъюнктивы нижнего века (рис. 3).

При тщательном обследовании образование имеет бело-розовый цвет, четкие границы, широкое основание, бугристую поверхность и хорошо смещается с кожей. Биомикроскопически отмечается различная степень васкуляризации опухоли, количество «жемчужных узелков» и феномен «стеаринового просвечивания» в зависимости от локализации опухоли.

В начале заболевания узел может долго оставаться в неизменном состоянии, в последующем возможно появление в нем кист мягкой консистенции, с прозрачным содержимым (Goldberg L.H., 1996; D'Hermies F.

с соавт., 2001). Воздействие какого-либо провоцирующего фактора у отдельных пациентов может приводить к изъязвлению опухоли и распространению ее как по площади, так и в глубину (Даниель-Бек К.В., Колобяков А.А., 1979).

По данным К.В. Даниель-Бек (1979), более или менее значительное отложение меланина наблюдается в 5% базалцеллюлярных карцином. Приблизительно у 75–84% японцев имеет место пигментация базально-клеточных карцином, тогда как у кавказских народов она составляет менее 10% (Lao, Li-Min, 2001). А.И. Пачес и соавт. (1980) отмечают, что в области век пигментация БКР кожи не отягощает течение заболевания.

Пигментный вариант узловой формы базально-клеточного рака кожи век диагностирован нами у 11 пациентов (9,5%). Фенотипическими особенностями у данных пациентов были: смуглая кожа, черные волосы и карие глаза.

Наиболее часто образование в виде узла локализуется на коже (90,9%) без распространения на интермаргинальное пространство (рис. 2).

Пигментный вариант узловой формы отличается наличием точечной, сетевидной или гроздевидной пигментации. Цвет образования варьирует от черного до коричневого, а по периферии образования определяются васкуляризация, «жемчужные узелки» и феномен «стеаринового просвечивания», характерные для узловой формы БКР.

Язвенную форму БКР кожи впервые описал и дал название «ulcus rodens» А. Jacob в 1827 году. Язвенная форма БКР кожи век нами впервые диагностирована у 101 пациента (42,9%), она характеризуется цикличностью течения и более быстрым, агрессивным ростом опухоли. Опухоль в среднем (почти в 2 раза быстрее, чем при узловой форме) увеличивалась в размере в течение первого года заболевания (до 13,96×8,22×2,5 мм), а затем ее рост по площади замедляется, и диагностируется углубление язвенного дефекта. Размеры язвы варьируют от 3×2×0,5 мм до 35×30×10 мм. Распространенный характер опухолевого процесса при язвенной форме (21,8% больных) встречается в 2,5 раза чаще, чем при узловой форме (8,6%).

Язвенную форму базально-клеточного рака мы чаще диагностировали в области нижнего века с вовлечением интермаргинального пространства (48,5%) (рис. 5, 8). При осмотре

определяется дефект свободного края века соответственно локализации опухоли от 0,5 мм до нижнего свода, мадароз. Биомикроскопически переднее и заднее ребра века имеют округлую форму, отмечается «расширение» интермаргинального пространства, отсутствуют отверстия выводных протоков мейбомиевых желез. Края язвы слабо выражены, дном является интермаргинальное пространство – бугристое, восковидное, матово-белого цвета, со слабо выраженной васкуляризацией и редкими (0-3) «жемчужными узелками» (рис. 5, 8).

Длительное существование язвы значительных размеров (более 10 –15 мм в наибольшем диаметре) приводит к утолщению и гиперемии краев язвы, сморщиванию кожи вокруг образования в виде лучевых складок, морфологически подтверждаемые как склероз стромы.

Разрушающий характер язвенной формы базально-клеточного рака кожи век (прободающий рак Дарье) впервые диагностирован нами у 7 пациентов (6,9%) с длительностью заболевания от 1 года до 14 лет (в среднем $7,8 \pm 2,4$ лет).

Клинически разрушающий вариант БКР в периокулярной области отличается большой глубиной язвы, разрушением тарзоорбитальной фасции, прорастанием в орбиту, распространением на конъюнктиву глазного яблока, склеру и параорбитальные структуры (рис. 6). Размеры образования варьируют от 35×30×20 мм до 90×85×25 мм, у 42,9% больных заболевание сопровождается разрушением глазного яблока. Кроме больших размеров язвы, как по площади, так и по глубине, разрушающий вариант характеризуется утолщенным краем, сочными, «мясистыми» псевдогрануляциями розово-красного цвета, натяжением и сморщиванием кожи вокруг образования в виде лучевых складок (рис. 6). Длительное существование и прогрессирование базально-клеточного рака сопровождается явлениями перифокального воспаления кожи и гнойным отделяемым на поверхности язвы.

К редко встречающимся клиническим формам БКР кожи относят поверхностную и инфильтративную.

Наиболее распространенной и часто встречающейся поверхностной формой БКР является *epitelioma basacellulare pegetoides*, которая впервые

описана J. Darier (1930). По данным К.В. Даниель-Бек (1979) себорейный дерматит часто сопровождает данное заболевание.

Поверхностная форма базально-клеточного рака кожи век нами впервые диагностирована у 12 пациентов (5,2%).

Клинически поверхностная форма БКР в периокулярной области отличается поверхностным ростом образования, чаще (50,0% пациентов) опухоль локализуется на интермаргинальном пространстве, размеры образования варьируют от 6×6×1 мм до 25×10×2 мм (рис. 4).

Опухоль имеет стелющийся рост, белесовато-розовые участки чередуются с участками поверхностного изъязвления, покрытого единичными, мелкими сухими корочками и нормальной кожей. Поверхностная форма базально-клеточного рака отличается отсутствием дефекта свободного края века и поверхностным ростом опухоли с распространением в пределах кожи нижнего века и конъюнктивы, без вовлечения в процесс придатков кожи, хряща и мышц века (рис. 4).

Склеродермоподобная форма впервые описана M. Danlos (1899), а полная гистологическая и морфологическая характеристика этой опухоли дана Crocker и Pernet. Преимущественно локализуется на лице в центрофациальной области (в 46% распространяется на кожу носа). J. A. Nerad (1988) отмечает, что при периокулярной локализации эта форма чаще встречается в молодом возрасте.

Инфильтративная (склеродермоподобная) форма базально-клеточного рака кожи век нами впервые диагностирована у 7 пациентов (3,0%).

При осмотре инфильтративная форма в периокулярной области определяется как очаг поражения с сухой гладкой, блестящей поверхностью и единичными небольшими участками изъязвления (рис. 7). Опухоль имела четкие, утолщенные границы, слегка возвышенные над кожей, в центре располагается углубление с явлениями рубцовой атрофии. Кожа вокруг образования сморщена в виде лучевых складок, при распространении образования на нижнее веко, кожу области внутреннего или наружного угла глазной щели появляется эктропион и деформация глазной щели. Данная клиническая форма отличается матово-белым цветом, слабой васкуляризацией и отсутствием «жемчужных узелков». Опухоль имеет

деревянистую плотность и не смещается вместе с кожей, так как характеризуется агрессивным ростом в подлежащие ткани (рис. 7).

Синдром Горлина – Гольтца (синонимы: синдром базально-клеточного невуса, невобазоцеллюлярный синдром, невоидные базально-клеточные карциномы, синдром Юниуса – Горлина). Синдром Горлина-Гольтца (СГГ) наследуется аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью (97%) и различной экспрессивностью. Имеются указания на возможность рецессивного наследования. Базально-клеточные опухоли у этих больных могут появляться в детском, юношеском и зрелом возрасте. Наиболее часто заболевание начинается в возрасте 23 – 30 лет примерно с равной частотой у лиц обоего пола. Фенотипические особенности таких больных – высокий рост, диспропорциональность телосложения, светлые кожа, волосы и глаза (Каламкарян А.А. с соавт., 1983; 1989; Беренбейн Б.А. с соавт., 1993).

При данном синдроме базально-клеточные опухоли сочетаются с ограниченным дискератозом в области ладоней и подошв, который характеризуется множественными точечными с булавочную головку пигментированными углублениями, а также кистами нижней и верхней челюстей, аномалиями позвоночника, ребер, эпителиальными кистами, липомами, фибромами и другими симптомами. Реже встречаются медуллобластомы, гипертелоризм, косоглазие, глаукома, катаракта, колобомы (Беренбейн Б.А. с соавт., 1993; Vescovi P. с соавт., 2001).

N. Boutimzine и соавт. (2000) описали случай базально-клеточного рака века у женщины (возраст – 21 год), который сочетался с гамартомой сетчатки, кистами нижней челюсти, скелетными аномалиями и мозговыми кальцинатами.

У больных с СГГ наблюдается повышенная чувствительность к лучевому воздействию, образование грубых обезображивающих рубцов после близкофокусной рентгенотерапии и возможность индуцирования новых опухолей (особенно в молодом возрасте) (Каламкарян А.А. с соавт., 1989; Чудина А.П. с соавт., 1989).

Диагностика СГГ требует генетической консультации, такие исследования в нашей работе мы не проводили. Однако с учетом симптомокомплекса данного заболевания мы могли предположить наличие

данного синдрома у двух больных (мать и ее сын). У этих пациентов имели место множественные неоднократно рецидивирующие базально-клеточные опухоли, в том числе и в периокулярной области.

Течение БКР кожи характеризуется медленным местнодеструктурирующим ростом и вероятностью лимфогенного и гематогенного метастазирования. Частота метастазирования составляет 0,0028 – 0,5%, при этом приблизительно в 85% случаев первичный очаг локализуется на голове и шее. Наиболее часто БКР кожи метастазирует в околоушные, поднижнечелюстные лимфоузлы, слюнные железы, легкие, плевру, печень и кости (Рындин В.Д. с соавт., 1988; Snow S.N. с соавт., 1994; Malone J.P. с соавт., 2000). R. Davies и соавт. (1995) впервые описали случай метастазирования БКР кожи правого верхнего века в мягкие ткани предушной области. Опухоль у данного пациента многократно рецидивировала после лучевого и хирургического лечения, а через 10 лет после появления первичной опухоли появился метастаз.

Морфологическая картина базально-клеточного рака кожи век

Гистологическая картина базально-клеточного рака кожи характеризуется наличием клеточного комплекса, состоящего из мелких, интенсивно окрашенных клеток. Ядра при окраске гематоксилин-эозином имеют округлую или овальную форму, резко прокрашиваются, цитоплазма обычно базофильная, скудная. По периферии клеточного комплекса отмечается зона крупных клеток, расположенных радиально в виде «частокола». В комплексах базально-клеточного рака видна различная степень дифференцировки от недифференцированных до дифференцированных клеток с различными их сочетаниями. В клетках наблюдается различное число правильных митозов (Апатенко А.К., 1973; Ежова М.Н., Третьякова Е.И., 1998; Хлебникова А.Н., Казанцева И.А., 2000).

Наши исследования проведены у 106 пациентов с базально-клеточным раком кожи век. Наиболее часто в периокулярной области обнаруживается небольшое количество митозов (от 1 до 4) – 56,6%

пациентов, (от 5 до 8) – 35,5%. Реже встречается их значительное количество (от 9 до 18) – 7,9%. Строма в опухоли чаще скудная в виде небольших соединительнотканых прослоек (72,4%), реже наблюдается хорошо развитая грубоволокнистая фиброзная с резко выраженным гиалинозом (27,6%). Вокруг комплексов БКР обнаруживается лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация с наличием плазматических клеток. Слабая и средняя степень инфильтрации имеет место у 43,8% и 35,6% пациентов соответственно, выраженная – у 20,5%.

По уровням инвазии БКР периокулярных структур опухоль располагается в пределах кожи с вовлечением в процесс придатков кожи и конъюнктивы у 56,5% больных, инфильтрирует мышцы у 30,3% больных, реже распространяется на хрящ, разрушает слезные точки, каналы, склеру. Большая частота инфильтрации опухолью мышц век, вероятно, связана со слабой выраженностью подкожно-жировой клетчатки в области век.

Установлено, что гистологическое строение опухоли определяет ее биологическое поведение, имеет прогностическое значение и оказывает влияние на выбор лечебной тактики [76]. И.А. Свистунов (1987) объясняет большую частоту рецидивов при близкофокусной рентгенотерапии способностью базально-клеточного рака к мультицентрическому росту, а также радиорезистентностью склерозирующих форм БКР.

Существует множество гистологических классификаций, так как гистологическая картина БКР характеризуется большим разнообразием структур. В нашей стране наиболее известной и широко используемой является классификация А.К. Апатенко (1973).

По нашим данным, с учетом классификации А.К. Апатенко (1973) в периокулярной области наиболее часто встречались недифференцированный солидный (54,0%) и смешанный (28,8%) варианты базально-клеточного рака, реже дифференцированные (12,6%) – аденоидный и пилоидный. Из группы особых базалиом мы диагностировали только склеродермоподобный вариант (4,6%), который характеризуется выраженным склерозом стромы с островками солидных и солидно-аденоидных структур.

По данным А.К. Апатенко (1973), при сопоставлении клинических форм и морфологического строения БКР кожи не всегда удается отметить соответствие. Нами также не выявлены клинко-морфологические взаимосвязи между клиническими формами и степенью дифференцировки опухоли ($r=0,04$), а также размерами опухоли ($r=0,23$) и длительностью заболевания ($r=0,18$).

В 1991 г. L. Lowe и R.P. Rapini предложили классификацию, основанную главным образом на морфологических признаках, имеющих прогностическое значение и выделили четыре типа роста опухоли: поверхностный, нодулярный, агрессивно-растущий и смешанный. По данным литературы благоприятный прогноз течения заболевания наблюдается при узловом и поверхностном типе роста, инфильтрация в подлежащие ткани с нередкой перинеуральной инвазией – при агрессивно-растущем типе, а биологическое поведение и прогноз смешанного варианта определяют более «агрессивные» структуры, так как он характеризуется сочетанием различных гистологических типов (Хлебникова А.Н., Казанцева И.А., 2000).

Изучению типа роста БКР периокулярной локализации посвящены единичные публикации зарубежных авторов последнего десятилетия. Так, по данным R.K. Woppe и соавт. (1998), в области век часто встречаются узловой (69,7%), инфильтративный (13,4%) и смешанный (12,4%) типы роста, реже – мультицентрический (4,1%) и язвенный (1%). Отмечено, что смешанный тип роста отличается более агрессивным течением, подобно БКР типа морфеа.

Согласно классификации L. Lowe и R.P. Rapini (1991) по данным нашего исследования наиболее часто в периокулярной области встречался узловой (69,6%) тип роста, реже агрессивно-растущий (13,2%), смешанный (10,5%) и поверхностный (6,7%) (рис. 9).

Нами установлена статистически значимая корреляционная связь типов роста базально-клеточного рака в периокулярной области с характером стромы ($r=0,71$), уровнями поражения периокулярных структур

($r=0,55$), степенью лимфоцитарной инфильтрации ($r=0,53$) и количеством митозов ($r=0,486$).

При проведении корреляционных параллелей между морфологическими и клиническими признаками, выявлена статистически значимая связь типов роста базально-клеточного рака в периокулярной области с клиническими формами ($r=0,67$), размерами образования ($r=0,389$), отсутствовала связь типов роста с длительностью заболевания ($r=0,169$).

Установлено, что при узловой клинической форме наиболее часто встречается узловой тип роста (94,0%) (рис. 9А), при язвенной у 52,4% больных – агрессивно-растущий и смешанный типы роста (рис. 9Б, 9В), при склеродермоподобной – агрессивно-растущий с выраженным склерозом стромы (75,0%), а при поверхностной клинической форме – поверхностный мультицентрический тип (100%) (рис. 9Г).

Мы подсчитали, что при размере образования более 10 мм в наибольшем диаметре склероз стромы наблюдается в 6,7 раз чаще, чем при небольших опухолях, а длительность заболевания не имеет особого значения, возможно из-за субъективности данного клинического признака.

Выявленные нами клинико-морфологические параллели позволили нам проводить более тщательную оценку гистологической картины базально-клеточного рака данной локализации и планировать объем лечения.

По данным литературы, существует несколько путей распространения БКР кожи. При периокулярной локализации БКР возможна инвазия по слизистой оболочке слезно-носового канала в полость носа без деструкции орбитальных костей и хряща носа. Периневральное распространение БКР встречается редко, чаще когда опухоль локализуется в предушной и щечной области и распространяется вдоль лицевого и тройничного нерва, что, как правило, имеет плохой прогноз и наблюдается особенно при рецидивирующем течении заболевания и после лучевой терапии (Fosko S.W. с соавт., 1997; Malone J.P. с соавт., 2000). D. Aliseda и соавт. (1997) выявили периневральную инвазию у 2 пациентов с базально-клеточным раком кожи в области внутреннего угла глазной щели.

Исследование гистологических срезов, полученных при удалении БКР кожи методом микрографической хирургии по Mohs, в 21,6 % случаев выявило субклиническое распространение опухоли. Факторами риска субклинического распространения БКР, по мнению авторов, являются расположение опухоли на лице и шее, особенно в области виска, завитка уха, веках, морфеоподобный тип и размер образования более 10 мм (Guttman, Cheryl, 2001).

1.5. Дифференциальная диагностика базально-клеточного рака кожи век

Диагностика базально-клеточного рака периокулярной локализации трудна, так как клиническая картина и течение некоторых доброкачественных и злокачественных новообразований имеют много общего с данным заболеванием (Garcia G.H. с соавт., 1995). Точность клинической диагностики при данной локализации опухоли составляет 86% (Holbach L.M. с соавт., 1998).

Дифференциальную диагностику базально-клеточного рака кожи, прежде всего, необходимо проводить с плоскоклеточным раком, для которого характерен быстрый рост образования, отсутствие четких границ, раннее метастазирование в регионарные лимфатические узлы (Анищенко И.С., Важенин А.В., 2000).

Узловая форма чаще других клинических форм БКР вызывает у врача затруднения в постановке диагноза. К заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику данной формы, относятся: себорейный кератоз, кератоакантома, трихоэпителиома, ботриомикома и др. (Курдина М.И., 1999; Молочков В.А., 1998).

Себорейный кератоз (базально-клеточная папиллома) отличается наличием большого количества сосочковых разрастаний, покрытых легко снимающимися жирными плотными корками темно-коричневого цвета. Травматизация опухоли или ее воспаление приводят к изъязвлению образования, что в значительной степени затрудняет диагностику.

Кератоакантома клинически похожа на узловую форму БКР, но имеет ряд отличительных критериев. Заболевание протекает стадийно:

опухоль быстро вырастает до огромных размеров (за 2 – 6 недель), затем наступает стадия стабилизации (1 – 2 недели) и спонтанной инволюции (через 2 – 3 месяца). Удаление крошащихся роговых масс из кратерообразной воронки в центре образования безболезненно, при этом дно «псевдоязвы» не кровоточит (Молочков В.А., 1998).

Солитарная трихоэпителиома имеет вид глубоко расположенного в коже опухолевого узла цвета мяса с гладкой или шелушащейся поверхностью. Множественная трихоэпителиома наследуется по аутосомно-доминантному типу и возникает в детском возрасте.

В редких случаях ботриомикома (пиогенная гранулема) может быть ошибочно принята за узловую форму БКР кожи. Пиогенная гранулема возникает на месте механической травмы, преимущественно в молодом возрасте, и представляет собой плотноэластическое опухолевидное образование, окруженное «воротничком» отслоенного эпителия, которое быстро увеличивается в размерах, легко кровоточит и изъязвляется.

Данные по расхождению диагнозов при БКР кожи периокулярной локализации приведены в единичных работах. G.H. Garcia и соавт. (1995) сообщают о двух случаях расхождения диагнозов, когда при гистологическом исследовании доброкачественных кист век установлен базально-клеточный рак. В. Seitz и соавт. (1993) сообщают о необходимости дифференциальной диагностики БКР периокулярной локализации с доброкачественной эпителиомой Малерба (пиломатриксомой), особенно, если она локализуется на верхнем веке или области брови. Доброкачественные образования из волосяного фолликула (трихоэпителиома, трихоломмома, трихофолликулема и пиломатриксомы) требуют дифференциальной диагностики с БКР периокулярной области, что возможно с помощью биопсии (Simpson W., 1989).

Нередко приходится проводить дифференциальную диагностику между пигментной формой БКР и меланомой кожи. Основными отличительными клиническими критериями, характерными для данной формы БКР являются: медленный темп роста, четкие границы и феномен «стеаринового просвечивания».

При язвенной форме базально-клеточного рака в редких случаях возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с

твердым шанкром. Первичный очаг при сифилисе сопровождается увеличением лимфатических узлов, отличается резко выраженной хрящевидной плотностью, гладкими краями и дном, покрытым сальным налетом.

Особенности клинического течения поверхностной формы БКР кожи, определяют необходимость проведения дифференциальной диагностики с псориазом, системной красной волчанкой, хронической экземой и болезнью Бовена. Бляшки при псориазе отличаются восковидными, серебристыми чешуйками, которые легко удаляются, и их легкое поскабливание вызывает точечное кровотечение. Как правило, поверхностную форму трудно отличить от болезни Бовена и требуется гистологическое исследование (Венкеи Т., Шугар Я., 1962; Каламкарян А.А. с соавт., 1989).

Диагноз базально-клеточного рака кожи можно верифицировать с помощью цитологического или гистологического исследования. Цитологический метод, по данным ряда авторов, позволяет установить диагноз БКР кожи в 87,5–93,8% случаев (Воробьев Ю.И., 1997; Шенталь В.В., 2000).

К. Barton (1996) на основе цитологических и гистологических исследований 20 образований у 17 пациентов с базально-клеточным раком периокулярной локализации установили, что чувствительность цитологической диагностики составляет 92%, точность – 75%, а гистологической соответственно – 100% и 96%. По мнению автора, для хирургического лечения опухоли с последующим гистологическим исследованием достаточна предварительная цитологическая диагностика, а в случае других методов лечения (лучевого, криовоздействия и прочих) целесообразно выполнение биопсии. Биопсия также важна в дифференциальной диагностике с доброкачественными опухолями периокулярной области с целью определения объема хирургического вмешательства (Simpson W., 1989; Seitz B., 1993).

По нашим данным, расхождение предварительного и окончательного (цитологического и гистологического) диагнозов имело место у 20 (15,9%) больных, что согласуется с данными ряда авторов о диагностической ценности цитологического метода при БКР кожи (Воробьев Ю.И., 1997; Шенталь В.В., 2000). Пересмотр гистологических препаратов потребовался у

3 пациентов (2,4%) с пигментной (1) и узловой (2) клинической формой опухоли из-за несоответствия клинического и гистологического диагнозов.

При сравнении нами двух методов (цитологического и гистологического) в диагностике БКР кожи век установлено, что гистологическое исследование образований в данной области является более диагностически точным, чем цитологический метод ($\chi^2 = 12,2$, $p < 0,01$).

С помощью математического метода трансгрессии сопоставляемых величин – анализа Вальда на основе клинических показателей вычислены прогностические коэффициенты для дифференциальной диагностики базально-клеточного рака и других новообразований кожи (злокачественных и доброкачественных) в периокулярной области. Для сравнения были выделены две группы. Первая группа – это пациенты с папилломой (6), трихоэпителиомой (4), кератоакантомой (2), себорейным кератозом (2), аденомой сальных и потовых желез (2), раком сальных желез (1), халязионом (2), капиллярная гемангиомой (1), которые имели узловой тип роста, размеры образования от $3 \times 3 \times 2$ мм до $15 \times 15 \times 8$ мм и которым по клиническим признакам и данным цитологического исследования выставлен диагноз базально-клеточного рака. Вторая группа – это пациенты с узловой формой базально-клеточного рака, верифицированного гистологически и аналогичными размерами опухоли.

Расхождения в диагностике язвенной, поверхностной и склеродермоподобной форм базально-клеточного рака кожи век мы не наблюдали.

Нами установлено, что особую значимость для постановки диагноза узловой формы базально-клеточного рака периокулярной локализации приобретают следующие клинические признаки: размер образования 10 – 15 мм в наибольшем диаметре (+3,8), возраст 60-79 лет (+2,6), наличие других базально-клеточных опухолей (+2,6), локализация образования на коже в области внутреннего угла глазной щели (+2,2), феномен «стеаринового просвечивания» (+3,9) и изъязвление (+2,8) опухоли. Кроме того, такие признаки, как «жемчужные узелки» в количестве 6 и более (+1,7), размеры опухоли от 5 до 10 мм (+1,1), локализация опухоли на коже век (+1,4) являются важными дополнительными клиническими критериями в диагностике базально-клеточного рака кожи век.

Прогностическая информация получается путем сложения прогностических коэффициентов всех имеющихся параметров. Порог принятия решения равен +13. Сбор информации продолжается до достижения этой суммы.

Такие клинические признаки как возраст 60 – 79 лет, феномен «стеаринового просвечивания», особенности локализации и изъязвление опухоли являются наиболее характерными симптомами базально-клеточного рака кожи век, которые не требуют объяснения и часто помогают правильно диагностировать заболевание на клиническом этапе.

По нашим данным, первичные больные с БКР кожи век наиболее часто обращаются с размерами образования от 5 до 15 мм в наибольшем диаметре (66,1%), из них у 48,5% пациентов размер опухоли составляет 10 – 15 мм. Тогда как у пациентов с предраковыми дерматозами преимущественно наблюдался размер от 5 до 10 мм (45%). Вероятно, это объясняет тот факт, что размер образования явился одним из наиболее значимых прогностических коэффициентов, тем более что сведения о длительности существования опухоли субъективны и могут быть только ориентировочным критерием.

Нами установлено, что при БКР кожи век множественный характер поражения наблюдается у 11,5% пациентов.

Частота встречаемости множественных базально-клеточных опухолей в контрольной была группе выше (9%), чем у пациентов с предраковыми дерматозами (5%), что, по-видимому, и определяет значение данного прогностического коэффициента.

За период 1998-2002 г. по поводу рецидива заболевания в офтальмоонкологический центр ООД обратилось 43 пациента, из них у 12 (27,9%) больных имели место неоднократные рецидивы базально-клеточного рака. Множественные базально-клеточные опухоли кожи выявлялись почти в 2 раза чаще, чем у первичных больных ($20,9 \pm 6,2\%$). Более половины всех рецидивов заболевания (55,8%) возникали на нижнем веке, где наиболее часто диагностируется БКР, причем из них у 77,3% больных опухоль локализовалась на интермаргинальном пространстве.

При рецидивах БКР кожи век узловая форма имела место у 44,8% пациентов, язвенная – у 55,8%, поверхностная – у 2,4%.

У пациентов с рецидивом заболевания после близкофокусной рентгенотерапии и криодеструкции мы диагностировали в области рубца поздние различные осложнения в виде васкуляризации, атрофии, пигментации либо депигментации кожи.

Гистологическое строение рецидивов базально-клеточного рака кожи век изучено у 19 больных. Морфологическая картина рецидива базально-клеточного рака периокулярной локализации отличалась хорошо развитой, грубоволокнистой стромой с резко выраженным рубцовым склерозом (57,9%).

Полученные результаты по клинико-морфологическим взаимосвязям аналогичны взаимосвязям у первичных больных.

Анализ репрезентативного материала позволил нам изучить эпидемиологические аспекты, клинику различных форм, морфологическое строение базально-клеточного рака кожи век, а также выявить клинико-морфологические взаимосвязи и разработать алгоритм дифференциальной диагностики. Полученные данные способствуют раннему выявлению данного заболевания, назначению адекватного лечения и правильному планированию диспансерных мероприятий у пациентов с БКР кожи век.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анищенко И.С., Важенин А.В. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, лечение. – Челябинск, 2000. – 144 с.
2. Апатенко А.К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. – М.: Медицина, 1973. – 237 с.
3. Беренбейн Б.А., Малишевская Н.П. Проллиферативные заболевания кожи. – М., 1991. – 271 с.
4. Беренбейн Б.А., Лезвинская Е.М., Краснощекова Н.Ю., Ильинская Т.Б. Синдром Горлина-Гольца // Вестн. дерматологии. – 1993. – № 5. – С. 63 – 67.
5. Бровкина А.Ф., Шигина Н.А. Лечение опухолей век и конъюнктивы низкими температурами // Вестн. офтальмологии. – 1980. - № 6. – С. 23 – 26.
6. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. – Челябинск, 2000. – 313 с.
7. Венкеи Т., Шугар Я. Злокачественные опухоли кожи. – Будапешт, 1962. – 341 с.
8. Гистологическая классификация опухолей кожи // Международная гистологическая классификация опухолей № 12. – Женева: ВОЗ, 1980. – 94 с.
9. Даниель-Бек К.В., Колобяков А.А. Злокачественные опухоли кожи и мягких тканей. – М.: Медицина, 1979. – 184 с.
10. Дойкова Н.Г., Черный А.П., Чипышева Т.А., Гельштейн В.И. Особенности инвазии базально-клеточного рака кожи // Арх. патологии. – 2000. – № 3. – С. 29 - 33.
11. Зиангирова Г.Г. Предраковые и раковые заболевания век и конъюнктивы: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1963. – 15 с.
12. Каламкрян А.А., Капкин В.В., Богатырева И.И., Вавилов А.М., Михайловский А.В., Зидгендзэ М.С., Стенина М.А. Синдром Горлина // Вестн. дерматологии. – 1983. – № 1. – С. 4 – 8.
13. Каламкрян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. – Ереван, 1989. – 567 с.

14. Курдина М.И. Рак кожи и предраковые дерматозы // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 1999. – № 6. – С. 12–24.
15. Либерман Г.А. Рак век, распознавание и лечение. – М., 1963. – 212 с.
16. Патология кожи: В 2т. / Под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. – М.: Медицина, 1993. – 546 с.
17. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Справ. руководство / Под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. – М.: Медицина, 1982. – 512 с.
18. Пачес А. И., Бровкина А. Ф., Зиангирова Г. Г. Клиническая онкология органа зрения. - М., 1980. – 398 с.
19. TNM: Классификация злокачественных опухолей / 5-е изд. – Челябинск, 1998. – 190 с.
20. Хлебникова А.Н., Казанцева И.А. Гистологические варианты базально-клеточного рака кожи // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2000. – № 2. – С. 4–8.
21. Barton K., Curling O.M., Paridaens A.D., Hungerford J.L. The role of cytology in the diagnosis of periocular basal cell carcinoma // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. – 1996. – Vol. 12, № 3. – P. 190–195.
22. Duke-Elder S. Text-book of ophthalmology: Vol. 5; The ocular adnexa. – London: Henry Kimpton, 1952. – P. 4663–5713.
23. Goldberg L.H. Basal cell carcinoma // Lancet. – 1996. – Vol. 347, Issue 9002. – P. 663–667.
24. Lowe L., Rapini R.P. Never variants and simulants of basal cell carcinoma // J. dermatol. surg. Oncol. – 1991. – Vol. 17, Issue 8. – P. 641–648.