

УДК: 617.77–006.5/.6–036.7:591.4+57.083.3–091.8

**Клинико-морфологические особенности злокачественных эпителиальных опухолей кожи век с агрессивным течением**

В. В. Вит, проф., докт. мед. наук, И. А. Сафроненкова, к. м. н., ст. науч. сотр.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», лаборатория патоморфологии и отделение микрохирургического лечения онкологических заболеваний глаза

**Вступ.** Більшість злоякісних епітеліальних пухлин (ЗЕО) шкіри повік мають повільне зростання, мінімальну локальну інвазію та сприятливий прогноз при адекватному лікуванні. У ряді випадків ЗЕО шкіри повік виявляють бурхливе зростання з інвазією оточуючих тканин, багаторазово рецидивують.

**Мета дослідження** — вивчення клінічних і гістоморфологічних особливостей ЗЕО шкіри повік з агресивним перебігом.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліджено парафінові зрізи тканини пухлини після екзентерації орбіти у 9 пацієнтів зі ЗЕО шкіри повік Т3в стадії (4 чоловіки та 5 жінок) у віці від 34 до 75 років (медіана 60,6) отримували комбіноване лікування (променева терапія + криодеструкція) в ДУ «Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» в 2000–2008 роках. Проведена оцінка новоутворень за клінічними, гістоморфологічними і електронномікроскопічними характеристиками.

**Результати та їх обговорення.** Тривалість існування пухлин склала від 2 до 7 років (медіана 4,4). Число рецидивів — від 2 до 4. Строки розвитку рецидивів коливалися від 4 до 158 місяців (медіана 35,7). Час спостереження за пацієнтами — від 4 до 7 років (медіана 5,3). Тривалість і занедбаність пухлинного процесу призвели до розвитку пухлин великих розмірів з поширенням в підлеглий тканини і їх руйнуванням до регулярних рецидивів. Пухлини мали інфільтративний тип росту з вираженою інвазивною активністю. У процесі прогресування, рецидивування та впливу лікувальних чинників відбулася анаплазія БК раку в більш злоякісні форми раку — МТ і ПК, для яких характерна виражена атипізація комплексів пухлинних клітин і фібробластичної реакції, що призводить до склерозу стромы, а також дефекти БМ, які полегшують інвазивний ріст пухлини.

**Висновок.** Агресивний характер ЗЕО шкіри повік обумовлений тривалим існуванням пухлини, великими розмірами, інвазією підлягаючих тканин, частими рецидивами. Цьому сприяють порушення цілісності БМ, що обумовлює інвазивний ріст та анаплазія БК раку шкіри повік в більш агресивні форми раку — МТ і ПК.

**Ключевые слова:** злокачественные эпителиальные опухоли кожи век, клиника, гистоморфология

**Ключові слова:** злоякісні епітеліальні пухлини шкіри повік, клініка, гістоморфологія

**Clinico-morphological features malignant epithelial tumors of the eyelid skin with an aggressive course**

V. V. Vit, I. A. Safronenkova

The Filatov Institute of Eye diseases and Tissue Therapy of National Medical Sciences Academy, Odessa

**Introduction.** Most malignant epithelial tumors (MET) eyelid skin have slow growth, minimal local invasion and prognosis with adequate treatment. In some cases, MET eyelid skin showing rapid growth with invasion of surrounding tissues, repeatedly recur.

**Purpose** — the study of clinical and histomorphological features of MET eyelid skin with an aggressive course.

**Materials and methods.** Examined paraffin sections of the tumor tissue after exenteration of the orbit in 9 patients with eyelid skin MET T<sub>3b</sub> step (4 men and 5 women) aged 34 to 75 years (median 60.6) receiving combination therapy (radiotherapy + cryosurgery) in SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

*in 2000–2008 years. The estimation of tumors by clinical, histological and electron-morphological characteristics.*

**Results and discussion.** *The duration of the ranged from 2 to 7 years (median 4.4). Number of relapses — from 2 to 4. Terms of relapse ranged from 4 to 158 months (median 35.7). Time patient monitoring — from 4 to 7 years (median 5.3). Duration and neglect tumor led to the development of tumors larger the spread in the underlying tissues and their destruction, the regular recurrence. The tumors had an infiltrative growth pattern with severe invasive activity. In the course of disease progression, recurrence and the impact of medical factors occurred anaplasia BC cancer in more aggressive forms of cancer — MT and SC which have a pronounced atipization complexes of tumor cells and fibroblastic reaction leading to sclerosis of the stroma, as well as defects in the BM, which facilitate the invasive growth of the tumor.*

**Conclusion.** *The aggressive nature of MET eyelid skin tumors caused by prolonged existence, large size, invasion of underlying tissues, frequent relapses. This contributes to a violation of the integrity of the BM causes the invasive growth, anaplasia century BC skin cancer in a more aggressive form of cancer — MT and SC.*

**Key words:** malignant epithelial tumors of the eyelid skin, clinical, histological and electron-morphological

**Введение.** Злокачественные эпителиальные опухоли (ЗЭО) кожи век одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний. В структуре онкологических поражений органа зрения они составляют 68,1–75 % [1, 2]. Большинство ЗЭО кожи век имеют медленный рост, минимальную локальную инвазию и благоприятный прогноз при адекватном лечении. Однако в ряде случаев ЗЭО кожи века проявляют бурный инфильтративный рост с инвазией окружающих тканей, многократно рецидивируют и даже метастазируют [3]. Часто причинами, вызывающими агрессивность ЗЭО, являются неадекватное лечение и развитие резистентности опухоли к факторам лечебного воздействия [4]. Это, в свою очередь, создает проблемы для последующего лечения и приводит, в некоторых случаях, к необходимости проведения калечащей операции — экзентерации. Поэтому изучение клинико — морфологических особенностей многократно рецидивирующих форм ЗЭО кожи век и возможных изменений свойств опухоли, происходящих в процессе ее рецидивирования, является важным для выявления прогностических факторов и выбора адекватного способа лечения.

**Цель исследования** — изучение клинических и гистоморфологических особенностей ЗЭО кожи век с агрессивным течением.

#### Материал и методы исследования

Проанализированы истории болезней 9 пациентов со ЗЭО кожи век после экзентерации орбиты (4 мужчины и 5 женщин) в возрасте от 34 до 75 лет (медиана 60,6) получавших комбинированное лечение (лучевая терапия + криодеструкция) в ГУ «Институте глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» в 2000–2008 годах.

Проведена оценка новообразований по клиническим и гисто-морфологическим характеристикам.

При клинической оценке ЗЭО кожи век учитывались: давность заболевания, локализация, размеры и форма роста опухоли, наличие изъязвления, частота и быстрота развития рецидивов, стадия. Стадию заболевания определяли по классификации pTNM (7-е издание, 2010 г.) Международного Противоракового Союза (UICC) и Американского Объединенного Комитета по Раку (AJCC).

Гистологическое исследование включало определение типа роста опухоли, выраженности нарушения целостности базальной мембраны (БМ), уровня тканевой инвазии. Для этого исследованы парафиновые срезы ткани опухоли 9 больных после экзентерации орбиты. Препараты окрашивались гематоксилин-эозином. Для изучения БМ опухоли проведены электронномикроскопические исследования.

Ультроструктура ЗЭО век изучена у двух больных сразу после экзентерации орбиты. Новообразования относились к базальноклеточному раку. Проведены светооптические и электронно-микроскопические исследования. Для светооптического изучения полутонкие обзорные препараты окрашивались 1 % раствором толуидинового синего. Для электронно-микроскопического исследования кусочки ткани фиксировались в 2,5 % растворе глутаральдегида на фосфатном буфере при значении pH-7,4 с последующей дофиксацией 1 % раствором осмиевой кислоты при том же pH буферного раствора. Затем образцы обезвоживались в спиртах восходящей крепости. Производилось пропитывание материала и его заключение в смеси эпон-аралдит. Ультратонкие срезы окрашивались растворами уранилацетата и цитрата свинца. Просматривались и фотографировались срезы в электронном микроскопе ПЭМ-100–01.

Статистический анализ проведен с использованием лицензионного пакета «Statistica 9.0» (StatSoft corp.) в модуле описательная статистика.

#### Результаты и их обсуждение

**Клиническая характеристика** больных ЗЭО кожи век, которым произведена экзентерации орбиты. Длительность существования опухоли до поступления в Институт составила от 2 до 7 лет (медиана 4,4). Число рецидивов — от 2 до 4 (4 — в одном случае и в четырех случаях — соответственно 2 и 3). Сроки

развития рецидивов колебались от 4 до 158 месяцев (медиана 35,7). Время наблюдения за пациентами — от 4 до 7 лет (медиана 5,3). Основные характеристики больных ЗЭО кожи век, которым проведена экзентерации орбиты, представлены в таблице 1.

Как видно из данных этой таблицы, только 2 пациента были с первичными опухолями, остальные — с рецидивами, возникшими после лечения по месту жительства. В одном случае — опухоль не была диагностирована и больная в течение 6 месяцев получала консервативное лечение по поводу халязиона нижнего века с включением УВЧ-терапии. В трех случаях проводились близкофокусная ЛТ и хирургическое удаление новообразования. На момент поступления в Институт, клинически, у 5 пациентов наблюдалась узловая форма ЗЭО кожи век, а у 4 — инфильтративная. Во всех случаях отмечалось изъязвление новообразования. Все больные были с запущенными опухолями, в основном 3<sub>а</sub> стадии (5 пациентов). В двух случаях диагностирована 2<sub>в</sub> стадия и в одном — 3<sub>в</sub>. У 6 человек новообразованная ткань поражала треть наружного угла глаза с вовлечением обоих век и распространением на хрящ, интермаргинальный край и спайку век (в двух случаях опухоль проросла в ткани переднего отдела орбиты). У трех пациентов опухоль локализовалась во внутреннем углу глаза и поражала на треть всю толщу обоих век (в одном случае — проросла в спайку и передний отдел орбиты).

Таким образом, клиническая оценка ЗЭО кожи век у вышеназванных больных свидетельствует о длительности и запущенности опухолевого процесса, приведших к развитию опухолей больших размеров с распространением в подлежащие ткани и их разрушением, стойким изъязвлением и регулярным рецидивированием. Схожие данные приводятся и другими авторами [5,6].

**Гистоморфологическая характеристика** ЗЭО кожи век. На основании биопсии, проведенной до начала лечения (ЛТ+КД), у 8 больных диагностирован базальноклеточный (БК) рак и у одного — плоскоклеточный (ПК). Исследование ткани опухоли после экзентерации орбиты показало, что в процессе рецидивирования и прогрессирования ЗЭО кожи век изменилась биологическая активность опухоли, вызвавшая ее анаплазию. БК рак трансформировался в более злокачественные формы рака — метастатический (МТ) рак (2 случая) и ПК (4 случая).

ПК рак в периокулярных и мягких тканях глазницы представлен пластинами и отдельно расположенными комплексами, которые микроскопически характеризуются наличием различного размера и формы комплексами плоского эпителия, состоящими из атипичных эпителиальных клеток типа «шиповатых» (Рис. 1, 2). Клетки разной величины, формы и степени окраски. В большинстве комплексов клетки обладают хорошо различимыми межклеточными мостиками, светлой гомогенной или слегка зернистой цитоплазмой. Ядра круглые или овальные с четким ядрышком. По периферии таких клеток группируются мелкие клетки с интенсивно окрашенной цитоплазмой и гиперхромным ядром. Можно встретить многоядерные клетки. В толще эпителиальных клеток обнаруживаются концентрические образования, складывающиеся из уплощенных эпителиальных светлых клеток с ороговением в центре («раковые жемчужины»). В мягких тканях глазницы отмечается более выраженная атипизация комплексов опухолевых клеток. При этом ядра клеток более гиперхромные, исчезает эозинофилия цитоплазмы, клетки округляются, напоминая клетки базальноклеточного рака (Рис. 3).

Таблица 1. Основные характеристики больных ЗЭО кожи век, которым проведена экзентерации орбиты

№ п/п	Больные	Лечение по месту жительства	Форма		Стадия	Гистология		Локализация опухоли		Наибольший диаметр опухоли
			У	И		до начала лечения	после экзентерации	Внутренний угол	Наружный угол	
1	Б-ва	—	+		3 <sub>а</sub>	БК	БК		+	40
2	Е-ва	—	+		3 <sub>а</sub>	БК	БК*		+	22
3	К-ов	ХЛ		+	3 <sub>а</sub>	БК	МТ		+	24
4	К-ий	ЛТ		+	2 <sub>в</sub>	БК	ПК	+		13
5	М-х	К'	+		3 <sub>а</sub>	БК	ПК		+	27
6	М-к	ЛТ	+		2 <sub>в</sub>	БК	МТ	+		17
7	П-ва	ЛТ	+		3 <sub>а</sub>	БК	ПК		+	30
8	С-к	ХЛ		+	3 <sub>в</sub>	ПК	ПК	+		35
9	У-ва	ХЛ		+	3 <sub>а</sub>	БК	ПК		+	55

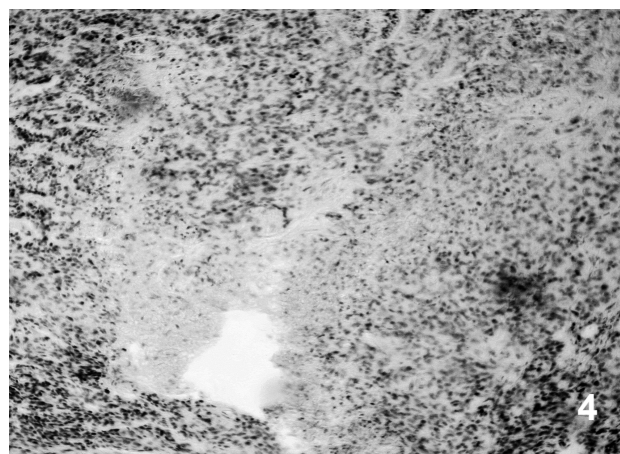
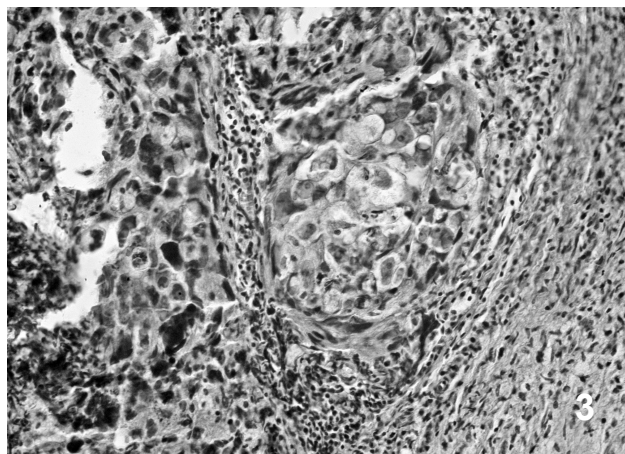
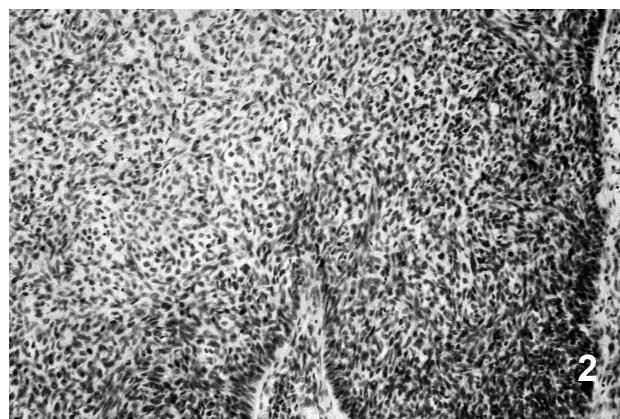
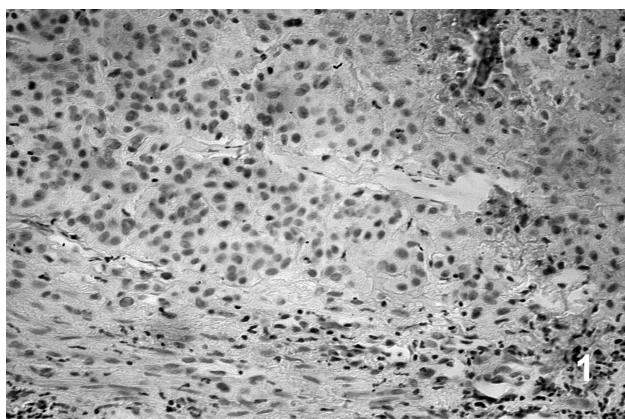
Примечание: ХЛ — хирургическое лечение; ЛТ — лучевая терапия; К' — консервативное лечение халязиона; У — узловая; И — инфильтративная; БК — базальноклеточный рак; ПК — плоскоклеточный рак; МТ — метастатический рак; БК\* — базальноклеточный рак аденоидного типа

По мере распространения новообразования в более глубокие слои тканей глазницы отмечается большая атипизация опухоли. При этом клетки уменьшаются в размерах, исчезает эозинофилия цитоплазмы, ядра клеток более гиперхромные (Рис. 4, 5).

БК рак с аденоматозной дифференцировкой в мягких тканях глазницы представлен комплексами недифференцированных базалоидных клеток с гиперхромными ядрами. Отдельные тяжи опухолевых клеток разделены узкими прослойками соединительной ткани, что придает опухоли аденоматозный тип (Рис. 6, 7). Обращает на себя внимание выраженная инфильтративная активность опухоли, что проявляется наличием многочисленных узких

тяжей, отделяющихся от основной массы опухоли и погружающихся в окружающую строму (Рис. 6). При электронно-микроскопическом исследовании выявлены дефекты базальной мембраны (БМ), через которые проникали отростки опухолевых клеток в строму (Рис. 8). В двух случаях обнаружены массивные коллагеновые волокна, образующие подобие ограничительного вала. Они наблюдались в местах разрывов БМ и очагах микроинвазии отростков клеток БК рака.

Отмечается выраженная воспалительная реакция вблизи инвазирующих комплексов опухолевых клеток. В различных участках тканей, иссеченных по время операции, степень дифференциации опухоли различная.



**Рис. 1.** Малодифференцированный ПК рак, распространяющийся в субэпителиальном слое бульбарной конъюнктивы. В глубоких слоях субэпителия – фибробластическая реакция. Гематоксилин-эозин. X 200

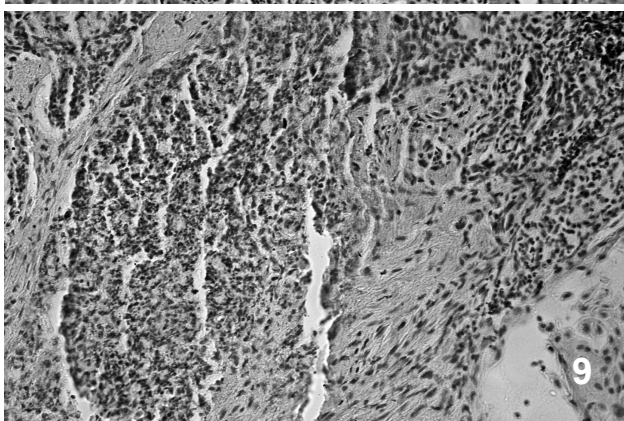
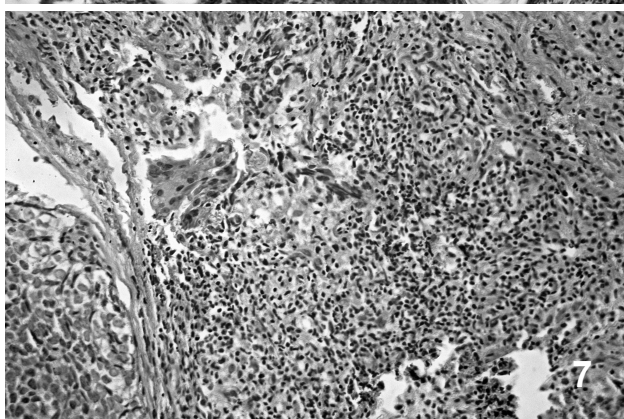
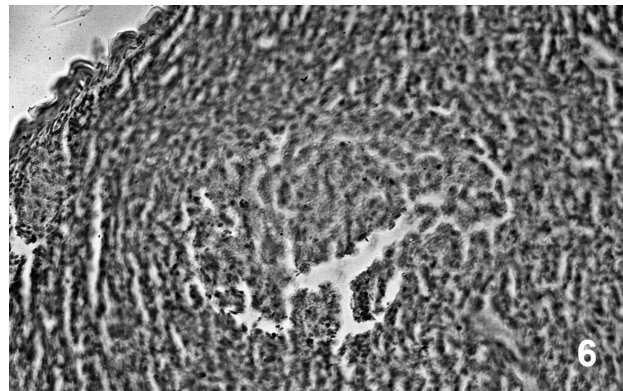
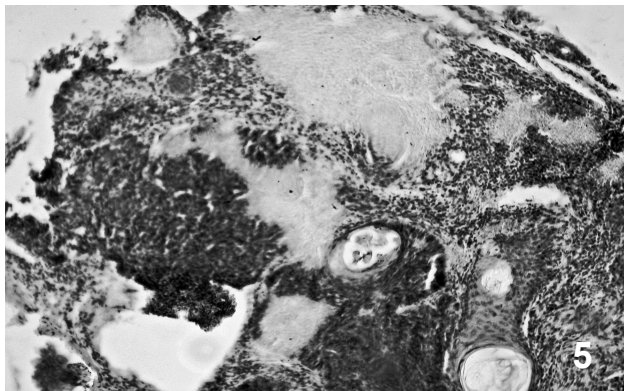
**Рис. 2.** Малодифференцированный плоскоклеточный (ПК) рак, распространяющийся в субэпителиальном слое бульбарной конъюнктивы. Выраженная инвазирующая активность опухолевых комплексов. Строма интенсивно инфильтрирована лимфоцитами. Гематоксилин-эозин. X 200

**Рис. 3.** ПК рак, инвазия мягких тканей глазницы. Более выраженная атипия опухолевых клеток, в большей степени напоминающих базальные клетки многослойного эпителия. Опухолевые комплексы преимущественно располагаются периваскулярно. Выражена воспалительная и фибробластическая реакция окружающих тканей. Гематоксилин-эозин. X 200

**Рис. 4.** Участок дифференцированного ПК рака, расположенный вблизи глазного яблока. Отмечается наличие плоскоклеточной дифференциации с формированием «жемчужин». Гематоксилин-эозин. X 200

МТ рак в дерме кожи века и мягких тканях глазницы представлен опухолевыми комплексами различной степени дифференциации и наличием выраженной фибробластической реакции, приводящей к склерозу стромы. После проведения лу-

чевой терапии практически отсутствуют признаки лучевого патоморфоза опухолевых клеток. Морфологическим проявлением предшествовавшего лучевого воздействия является склероз стромы. При этом МТ рак начинает напоминать склерози-



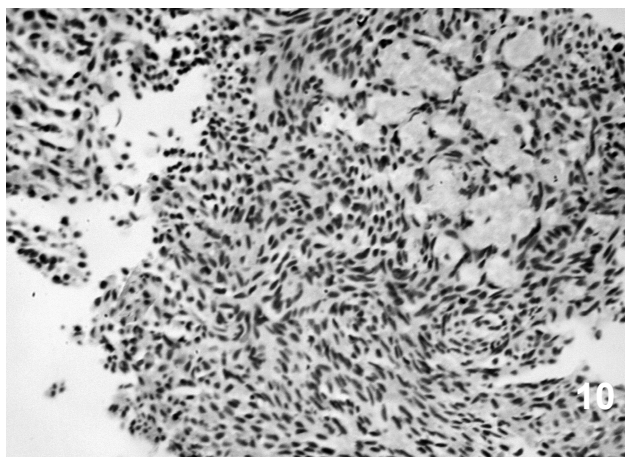
**Рис. 5.** Атипизация ПК рака по мере погружного роста в мягкие ткани глазницы. Гематоксилин-эозин. X 200

**Рис. 6.** БК рак аденоидного типа, инвазирующий мягкие ткани глазницы. Отмечается выраженная инвазивная активность опухоли. Гематоксилин-эозин. X 200

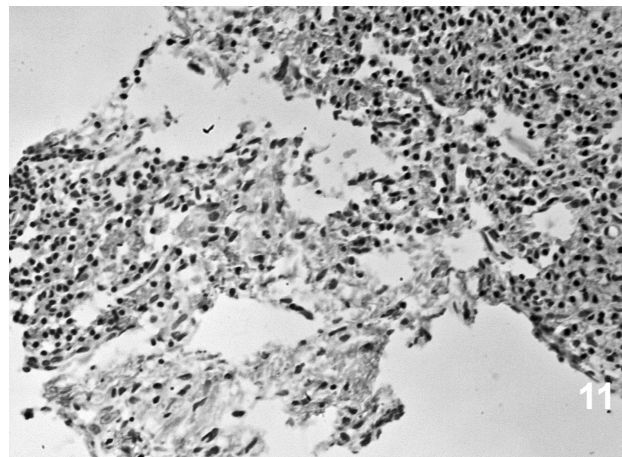
**Рис. 7.** Базальноклеточный (БК) рак аденоидного типа, инвазирующий мягкие ткани глазницы. Опухолевые комплексы располагаются преимущественно вокруг кровеносных сосудов. Более высокая степень дифференциации опухолевых клеток и отсутствие признаков активного инвазивного роста. Гематоксилин-эозин. X 200

**Рис. 8.** БК рак с инфильтративным ростом в подлежащие ткани, разрыв базальной мембраны (БМ) и участок микроинвазии, отложение коллагена (К). X 16 000

**Рис. 9.** Метастатический (МТ) рак кожи века с массивной инвазией дермы. Склероз стромы. Гематоксилин-эозин. X 200



**Рис. 10.** МТ рак кожи века после лучевой терапии. Признаки лечебного патоморфоза отсутствуют. Опухоль напоминает склерозирующий базально-клеточный рак. Гематоксилин-эозин. X 200



**Рис. 11.** Метастатический рак кожи века. Участки вакуольной дегенерации опухолевых клеток, образование псевдокист. Гематоксилин-эозин. X 200

рующийся БК рак (Рис. 9, 10). Местами отмечается вакуольная дегенерация небольших комплексов опухолевых клеток (Рис. 11).

Гистологическое исследование ткани опухоли после экзентерации орбиты показало, что все опухоли имели инфильтративный тип роста с выраженной инвазивной активностью. В процессе прогрессирования, рецидивирования и воздействия лечебных факторов (хирургическое удаление, лучевая терапия, криодеструкция) произошла анаплазия БК рака. Последний трансформировался в более злокачественные формы рака — МТ и ПК, для которых характерна выраженная атипизация комплексов опухолевых клеток и фибробластическая реакция, приводящая к склерозу стромы, а также дефекты базальной мембраны (БМ), которые облегчают инвазивный рост опухоли. Выраженные

повреждения БМ при инфильтративном росте БК рака отмечены и другими исследователями [7, 8]. Характерной особенностью стала резистентность новообразований к действию ЛТ, проявившаяся в слабо выраженном либо отсутствующем лечебном патоморфозе.

**Заключение.** Проявление агрессивного характера ЗЭО кожи век обусловлено длительным существованием опухоли, большими начальными размерами, стойким изъязвлением, распространением в подлежащие ткани с их разрушением, частым и быстрым рецидивированием. Этому способствуют нарушение целостности базальной мембраны, обуславливающее инвазивный рост новообразования, анаплазия базальноклеточного рака кожи век в более агрессивные формы — метастатический и плоскоклеточный рак.

### Литература

1. **Важенин А. В.** Избранные вопросы онкоофтальмологии / А. В. Важенин., И. Е. Панова. — М.: Издательство РАМН, 2006. — 156 с.
2. Офтальмоонкология : руководство для врачей / [А. Ф. Бровкина, В. В. Вальский, Г. А. Гусев и др.]; под ред. А. Ф. Бровкиной — Москва: Медицина, 2002. — 424 с.
3. **Шенталь В. В.** Рак кожи / Шенталь В. В., Пустынский И. Н., Малаев С. Г. // Мед. помощь. — 2000. — № 4. — С. 6–10.
4. **Буйко А. С.** Злокачественные эпителиальные опухоли кожи век: встречаемость, факторы риска, диагностика, методы лечения и их результативность / А. С. Буйко // Офтальмол. журн. — 2009. — № 1–2. — С. 49–59.
5. **Чупров И. Н.** Клинико-морфологическая характеристика разных типов роста базальноклеточного рака кожи / И. Н. Чупров // Вестник Снкт-Петербургского Университета. — 2009. — Сер.11 — Вып.1. — С. 145–150.
6. **Asilian A.** Aggressive and neglected basal cell carcinoma / Asilian A., Tamizifar B. // Dermatol. Surg. — 2005. — № 11 — P.1468–1471.
7. **Cerneia C. R.** Evaluation of basement membrane status in aggressive skin carcinomas with skull base invasion: a case-control study / C. R. Cerneia, A. R. Ferraz, I. V. de Castro // Ann. Diagn. Pathol. — 2005. — Vol. 9. — № 3. — P. 130–133.
8. **Дойкова Н. Г.** Особенности инвазии базальноклеточного рака кожи / Н. Г. Дойкова, А. П. Черный, Т. А. Чепышева и др. // Архив патологии. — 2000. — Т.62 — С. 29–33.

Поступила 01.04.2014.