

Куклин И.А.¹, Кохан М.М.¹, Волкова Н.В.², Скляр М.С.³, Изюров Л.Н.⁴, Сафонова Г.Д.¹, Сорокина Н.Д.¹

Случай гигантской формы базально-клеточного рака кожи в результате многолетнего течения опухолевого процесса и поздней обращаемости больного

1 - ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; 2 - Клиника лазерной косметологии «Linline», г. Екатеринбург; 3 - ООО «Европейский медицинский центр УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург; 4 - ГОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург.

Kuklin I.A., Kokhan M.M., Volkova N.V., Sklyar M.S., Izurov L.N., Safonova G.D., Sorokina N.D.

A case of giant forms of basal cell skin cancer as a result of years of tumoral process and late uptake of patient

Резюме

В статье представлен краткий обзор литературы об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, а также современных методах диагностики и лечения базально-клеточного рака кожи. Описан клинический случай диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: базально-клеточный рак кожи, диагностика, лечение

Summary

The article are contained the publication review about etiology, pathogenesis, clinical features, diagnostic and treatment methods of basal cell cancer of the skin. Here is also presented case report.

Key words: basal cell skin cancer, diagnostic, treatment

Введение

Базально-клеточный рак кожи (базально-клеточная карцинома, базалиома) - злокачественная опухоль кожи эпителиального происхождения (эпидермис, волосяные фолликулы), характеризующаяся медленным местно-деструктурирующим ростом и редким метастазированием (1:10000). Средний возраст пациентов с установленным диагнозом базалиомы составляет 69,2 лет [1-4].

В структуре опухолевых заболеваний человека базалиомы являются наиболее распространенным вариантом злокачественных новообразований кожи, составляя до 75-80% всех эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи [1,3]. Ежегодная заболеваемость базально-клеточным раком кожи в США составляет 2,8 миллионов человек [5]. В Российской Федерации данный показатель с 2002 по 2012 г. вырос с 35,14 до 45,63 на 100 000 населения [1,4].

Патогенез базально-клеточного рака кожи включает ряд генетических аспектов: ассоциация повышенного риска заболевания с аллелью CRR9 в пятой хромосоме, различные варианты мутаций генов-иммуносупрессоров (PTCH, TP53), патологический путь Hedgehog [4,6,7].

Основным триггерным фактором базалиомы является избыточная инсоляция в течение жизни [1,2]. Воздействие ультрафиолетовых лучей аппаратов солярия существенно повышает вероятность раннего начала развития опухоли [8]. Лица с I и II фототипами кожи, отягощенным семейным анамнезом и иммуносупрессивными состояниями (прием цитостатиков, иммуносупрессантов, хронические лимфолиферативные заболевания) являются группой риска по развитию базально-клеточного рака кожи [2,4]. Выявлена взаимосвязь между аллергическими заболеваниями и ранним началом базально-клеточного рака кожи [9].

Базально-клеточный рак кожи в большинстве случаев имеет солитарный характер (80-85%) и располагается на открытых участках кожи, подверженных ультрафиолетовому излучению [2,4,10]. Рост опухоли в глубину может сопровождаться разрушением подлежащих мягких тканей и костей, проникновением в головной мозг и другие органы [1,2].

Клинические проявления базалиомы вариабельны. Различают нодулярную (60-75%), поверхностную (38%), язвенную, склеродермоподобную, инфильтратив-

ную, пигментную формы, а также метатипический вариант, фиброэпителиому Пинкуса, невобазоцеллюлярный синдром Горлина-Гольца. Нодулярная форма клинически проявляется округлым экзофитным образованием розового цвета с легко кровоточащей поверхностью, чаще локализуется на коже головы и шеи. Поверхностная форма представлена розовым пятном с блестящей поверхностью и приподнятыми краями, в большинстве случаев выявляется на туловище. Язвенный вариант с высокой частотой развивается на коже нижних конечностей и является результатом апоптоза клеток опухоли в центральной зоне с последующим формированием язвы, имеющей валикообразные края и покрытой гнойно-некротическими корочками. Размер очага колеблется от нескольких миллиметров до 10 см и более в виде гигантских очагов с разрушением окружающих структур. Склеродермоподобная форма определяется как бляшка телесного цвета с валикообразными краями и перламутровым блеском на поверхности, чаще встречается на коже головы и шеи. Пигментная форма опухоли характеризуется повышенным содержанием меланина. Инфильтративная форма развивается в процессе прогрессирования нодулярной и склеродермоподобной форм. При метатипическом варианте определяют сочетание признаков базальноклеточного и плоскоклеточного раков кожи. Фиброэпителиома Пинкуса встречается крайне редко, чаще локализуется на коже поясничного отдела спины и клинически напоминает себорейный кератоз или фиброэпителиальные полипы. Невобазоцеллюлярный синдром Горлина-Гольца развивается в раннем детском возрасте, характеризуется возникновением множественных очагов базалиомы и системными аномалиями (гипертелоризм, кисты и амелобластома нижней челюсти, страбизм, катаракта, глаукома, кальцификаты твердой мозговой оболочки, гидроцефалия, медуллобластома, умственная отсталость). Гигантские базалиомы формируются в результате длительного течения опухолевого процесса и выявляются при поздней обращаемости больных к специалистам через 10-20 лет после их возникновения, чаще всего имеют «нетипичную» локализацию (в области туловища и конечностей). Клинически гигантские базалиомы в большинстве случаев представлены поверхностной формой, для язвенных форм характерен деструктурирующий рост с разрушением мягких тканей и костей, особенно в случае их локализации вблизи естественных отверстий (нос, ушные раковины, глаза) [1,2,3,5,8,11,12].

Диагностика базально-клеточного рака кожи осуществляется различными методами: дерматоскопия, ультразвуковое сканирующее исследование кожи, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия и ряд других. Дерматоскопическими критериями базалиомы являются разветвленные «древовидные» сосуды, язвы, множественные мелкие эрозии, множественные серо-голубые глобулы, серо-голубые оvoidные скопления, симптом «колесных спиц», «листоподобные» структуры, концентрические структуры, блестящие бесструктурные красно-розовые участки, короткие белые «прожилки».

Окончательная верификация диагноза базально-клеточного рака кожи проводится с использованием гистологического метода исследования биопсийного материала с очага поражения [2,13].

Для лечения базально-клеточного рака кожи в настоящее время существует широкий спектр методов, в числе которых выделяют хирургические и нехирургические. Группу нехирургических методов составляют лучевая терапия, химиотерапия местная (фторурациловая 5%, проспидиновая 30-50%, фторафуровая 5-10% мази) и системная, интерферонотерапия (альфа-2β-реаферон, виферон, интрон А, имиквимод), ингибиторы Hedgehog сигналинга (висмодеглиб), лазероиндуцированная термотерапия (ЛИТТ) с использованием полупроводникового инфракрасного магнито-импульсного лазера (ЛАМИ, 1064 нм), фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизаторов системного (производные гематопорфирина, аминолевуленовая кислота, фоскан) и местного (метиламинолевуленовая кислота) действия. Хирургические методы лечения включают хирургическую эксцизию, операцию по F. Mohs, электрокоагуляцию (кюретаж), криодеструкцию и лазеротерапию с использованием импульсного (1064 нм long-pulsed Nd:Yag) и непрерывного (CO-2) лазерного излучения [1,2, 14,15]. Выбор метода терапии определяется видом опухоли (клиническая форма, размер очага, локализация, первичный очаг или рецидив), ранее проводимыми методами лечения, а также должен обеспечивать полную элиминацию опухолевых клеток при сохранении функции пораженного органа и наиболее приемлемого косметического результата. Задача онколога при значительном арсенале методов лечения определить и организовать в индивидуальном клиническом случае наиболее эффективную и безопасную тактику лечения больного.

В качестве примера клинических проявлений, опыта диагностики и лечения базально-клеточного рака приводим собственное наблюдение.

Больной К., 46 лет, обратился в клинику ООО «Европейский медицинский центр УГМК-Здоровье» с жалобами на единичное образование на коже в области правого плеча, сопровождающееся болезненностью, кровоточивостью и периодический зудом умеренной интенсивности.

Анамнез заболевания: считает себя больным в течение 11 лет, когда впервые отметил появление единичного плотного узелка на коже правого плеча. Течение кожного процесса характеризовалось медленным увеличением площади и глубины поражения кожи, появлением болезненности и зуда. На протяжении нескольких лет больной был вынужден ежедневно применять ватно-марлевые повязки в связи с появлением кровоточивости пораженного участка кожи. За все эти годы больной ни разу не обращался к дерматологу и не проходил периодических медицинских осмотров в рамках диспансеризации населения. В анамнезе у больного отмечено длительное пребывание в регионе с избыточным уровнем инсоляции во время прохождения военной службы.



Рис. 1. Гигантская язва на коже правого плеча с выраженной инфильтрацией и кровоточивостью. Длительность заболевания 11 лет.



Рис. 2. Акантоз эпидермиса, наличие в дерме воспалительного инфильтрата и опухоли, представленной соединяющимися между собой дольками, тяжами, ветвящимися комплексами (окраска гематоксилин и эозин, увеличение 100).

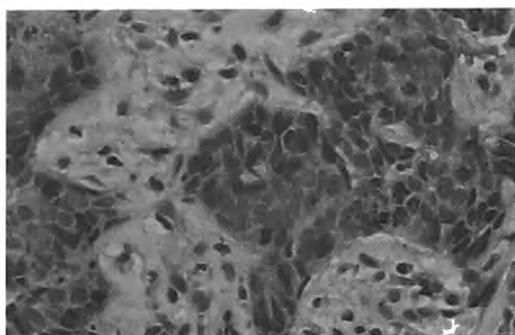


Рис. 3. Большинство клеток, формирующих опухоль, имеют округлую форму за исключением части периферических участков с наличием плотно расположенных клеток вытянутой формы (палисадообразность), окраска гематоксилин и эозин, увеличение 630.



Рис. 4. Состояние больного после проведения 2 курсов радикальной лучевой терапии.

При обращении в клинику общее состояние больного удовлетворительное. Со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено.

Status localis: кожный процесс носит ограниченный характер, представлен гигантской язвой, до 25 см в диаметре, с локализацией на коже правого плеча. Язва имеет неправильные очертания, подрывные края. Дно язвы неровное, мясисто-красного и розово-красного цвета, умеренно инфильтрировано. В области дна язвы определяются многочисленные телеангиэктазии, обильная кровоточивость (рис. 1). Регионарные лимфатические узлы не увеличены, мягко-эластической консистенции, безболезненные при пальпации.

Лабораторные данные:

Общий анализ крови: эритроциты – $3,73 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 68 г/л, гематокрит – 24,6%, лейкоциты – $10,45 \times 10^9/л$, эозинофилы – 2,4%, нейтрофилы – 74%, лимфоциты – 15,7%, моноциты – 7,8%, СОЭ – 42 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, уд. вес – 1025, реакция – 5,0, сахар – отр., белок – отр., плоские эпителиальные клетки – 0-1 в п/зр., эритроциты – отсутствуют, соли – отсутствуют.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 65 г/л, АЛТ – 0,20 ммоль/л/час, АСТ – 0,21 ммоль/л/час, глюкоза – 5,4 ммоль/л, билирубин – 18 мкмоль/л. Исследование крови на вирусные гепатиты, ВИЧ и комплекс серологических реакций к *Treponema pallidum* отрицательные.

На консилиуме дерматовенерологов в клинике ФГБУ «УрНИИДВиИ» Минздрава России впервые был заподозрен диагноз онкопатологии кожи, больной был направлен в онкоцентр для проведения инцизионной биопсии кожи из области очага.

Результаты патоморфологического исследования биоптата кожи: в дерме определяется опухоль с инфильтративным характером роста, представленная дольками, тяжами, ветвящимися комплексами клеток базалондного вида с палисадообразным расположением клеток по периферии. Клетки опухоли имеют округлую и овальную форму, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, узкую эозинофильную цитоплазму, округлые и овальные ядра с отчетливой нуклеолой. Встречаются митозы. Строма фибромиксоидного вида. В окружающей дерме диффузная воспалительная инфильтрация, фокус

нагноения. В эпидермисе - экссудативные изменения, гиперплазия, акантоз (рис. 2, 3).

На основании анамнеза заболевания, клинических и патоморфологических данных больному был установлен окончательный нозологический диагноз: базально-клеточный рак кожи правого плеча, язвенная форма (Т3N0M0V0). Больной был направлен на лечение в радиотерапевтическое отделение НПЦ «Онкология».

В НПЦ «Онкология» проведена радикальная дистанционная лучевая терапия с использованием гамма-терапевтического аппарата THERATRON EQUINOX (источник излучения - кобальт-60). Для создания гомогенности изодозного распределения фотонного излучения на облучаемую поверхность помещался тканеэквивалентный болус толщиной 1 см. С целью предлучевого планирования выполнена 3D КТ-топометрия с построением объемного макета облучаемой мишени, контура тела и критических органов (спинной мозг, паренхима легких, плечевой сустав). При подготовке плана лучевой терапии достигнуто 95% покрытие фотонным излучением опухоли кожи и зоны субклинического распространения, при минимальном облучении критических органов (риск отдаленных повреждений менее 5%).

В результате проведения первого этапа лучевой терапии (РОД - 2,6 Гр, 5 фракций в неделю, СОД - 45 Гр) была достигнута частичная резорбция опухоли. Для коррекции состояния кожного процесса больной был повторно направлен в клинику ФГБУ «УрНИИДВНИ», где в связи с развитием эритематозной формы лучевого дерматита рекомендован перерыв в проведении лучевой терапии, наружно - фуцикорт (крем) х 3 раза в сутки, в течение 2 недель, 10% метилурациловая мазь х 2 раза в сутки.

В результате проведения второго этапа лучевой терапии (РОД 2 - Гр, 5 фракций в неделю, СОД - 22 Гр, изозффективная доза облучения опухоли - 69,3 Гр при ВДФ - 113 ед.) была достигнута резорбция опухоли. Дно язвы покрыто грануляциями атрофического и розового цвета, серозным экссудатом бело-желтого цвета. Края язвы плоские, инфильтрации и кровоточивости нет (рис. 4). Больной выписан под наблюдение онколога по месту жительства в связи с высоким риском рецидивирования и прогрессирования опухоли.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует, что язвенная форма базально-клеточного рака кожи может оставаться недиагностированной в течение многих лет из-за поздней обращаемости больного, подчеркивает необходимость формирования у населения настороженного отношения к онкопатологии кожи, проведения профилактических медицинских осмотров в рамках диспансеризации населения для реализации раннего выявления базалиомы и недопущения развития гигантских форм. ■

Куклин Игорь Александрович – доцент, к.м.н., старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; Кохан Муза Михайловна - профессор, д.м.н., заведующий научным клиническим отделом дерматологии ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Валкова Наталья Владимировна - к.м.н., врач дерматовенеролог клиники лазерной косметологии «LinLine». Скляр Михаил Семенович - д.м.н., генеральный директор ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье». Изюров Лев Николаевич - к.м.н., врач онколог-радиолог, ассистент кафедры онкологии и медицинской радиологии ГОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сафонова Галина Дмитриевна - к.б.н., старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сорокина Наталья Дмитриевна – младший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Автор, ответственный за переписку: Куклин Игорь Александрович, 620076, г. Екатеринбург, ул. Щербашова, д. 8, тел.: 8-912-26-19-777, e-mail: kuklin71@mail.ru.

Литература:

1. Кунгуров Н.В., Малишевская Н.П., Кохан М.М., Игликов В.А. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. - Курган: Изд-во «Зауралье», 2010. - 232 с.
2. Василевская Е.А., Вардарян К.Л., Дыбова Э.М. Современные методы лечения базально-клеточного рака кожи // Клиническая дерматология и венерология. 2015 - №3 - С. 4-11.
3. Малочков А.В., Романко Ю.С., Бельй Ю.А., Аконова К.В. и др. Лазероиндуцированная термотерапия при лечении базалиомы // Клиническая дерматология и венерология. 2012 - №4 - С. 43-47.
4. Писклакова Т.П. Базально-клеточный рак кожи: новые возможности патогенетической терапии // Клиническая дерматология и венерология. 2014 - №6 - С. 4-8.
5. Kauvar A., Cronin T., Roenigk R., Hruza G. Et al. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods // Dermatol. Surg. 2015 - Vol. 41 - № 5 - p. 550-571.
6. Tao Liu, Li Jiang, Xiaoxing Lv, Jinqing Li et al. Association of CRR9 locus with elevated risk of

- squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma // Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015 – Vol. 8 - № 3 – p. 3761-3768.
7. Sehgal V.N., Chatterjee K., Pandhi D., Khurana A. *Basal cell carcinoma: pathophysiology // Skinmed.* 2014 – Vol. 12 - № 3 – p. 176-181.
 8. Karagas M.R., Zens M., Li Z., Shikel T.A. et al. *Early-onset basal cell carcinoma and indoor tanning: a population-based study // Pediatrics.* 2014 – Vol. 134 - № 1 - p. 4-12.
 9. Cheng J., Zens M., Duell E., Perry A. et al. *History of allergy and Atopic Dermatitis in Relation to Squamous Cell and Basal Cell Carcinoma of the Skin // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015 – Vol. 24 - № 4 – p. 749-754.
 10. Khalesi M., Whiteman D.C., Rosendahl C., Johns R. et al. *Basal cell carcinomas on sun-protected vs. sun-exposed body sites: a comparison of phenotypic and environmental risk factors // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2015 – Vol. 31 - № 4 – p. 202-211.
 11. Pratenda G., Grimaldi M., Lombardi M., Pratenda G. et al. *Basal cell carcinoma: differences according to anatomic location and clinical-pathological subtypes // G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2014 – Vol. 149 - № 4 – p. 423-426.
 12. Antony du Vivier. *Atlas of clinical dermatology. Fourth edition. ELSEVIER.* 2013. 724 p.
 13. Lallas A., Apalla Z., Argenziano G., Longo C. et al. *The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma // Dermatology practical & Conceptual.* 2013 – Vol. 4 - № 3 – p. 11 – 24.
 14. Atwood S.X., Whiston R.J., Oro A. *Advanced Treatment for Basal Cell Carcinoma // Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 – Vol. 4 - № 7.
 15. Ortiz A.E., Anderson R.R., Avram M.M. *1064 nm long-pulsed Nd:Yag Laser treatment of basal cell carcinoma // Lasers Surg. Med.* 2015 – Vol. 47 - № 2 – p. 106-110.