

На правах рукописи

Побилат Анна Евгеньевна

**СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЕРМАТОСКОПИИ
И ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ КОНТАКТНОЙ БИОМИКРОСКОПИИ
ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни
14.01.12 – онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» и Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского» (г. Красноярск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор	Прохоренков Виктор Иванович
доктор медицинских наук	Арутюнян Гамлет Арменакович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук	Позднякова Ольга Николаевна
доктор медицинских наук	Красильников Сергей Эдуардович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Омск)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2010 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета ДМ 208.062.06 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «___» _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Новообразования кожи занимают одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний со среднегодовым приростом на 2 – 3 %. Большую часть среди онкологической патологии кожи занимают так называемые «немеланомные» раки, к которым относят базально-клеточный и плоскоклеточный. Ежегодно в мире регистрируется 2,75 млн новых случаев (Marks R., 1995; Кулагин В. И., Умеренков М. Г., 2003; Nouri K., 2009). Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о выраженном увеличении числа больных в данной группе пациентов (Trakatelli M., Ulrich C., Marmol V. et. al., 2007; Bulliard J. L., Panizzon R. G., Levi F., 2009).

В структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации в 2007 г. злокачественные новообразования кожи, за исключением меланомы, заняли второе ранговое место, составив 13,6 % среди онкологических больных женского и 9,8 % среди мужского пола (Злокачественные новообразования..., 2009). Сибирский федеральный округ в 2005 г. по заболеваемости раком кожи вышел на третье место в Российской Федерации (322,5 на 100 тыс населения), а по росту показателя с 1995 по 2005 год – на второе (Кубанова А. А., Мартынов А. А., 2007).

Большинство больных со злокачественными новообразованиями кожи в первую очередь обращаются к дерматологам, от квалификации и онкологической настороженности которых зависит их судьба и жизнь (Конопацкова О. М., Гречишникова Т. В., 2004). В связи с этим дерматоонкология становится важной, приоритетной проблемой современной дерматологии (Богуш П. Г. и др., 2003; Малишевская Н. П., Бакуров Е. А., 2008).

В последние годы предпринимаются активные попытки создания неинвазивных оптических методов диагностики злокачественных опухолей (Рукша Т. Г., Прохоренков В. И., Таксанова Е. И., 2008). Сочетанное применение, дерматоскопии, признанного во всем мире метода дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными пигментными новооб-

разованиями кожи, флюоресцентной диагностики с применением фотосенсибилизаторов, способных специфически накапливаться в опухолевой ткани, является перспективным для обнаружения опухолей, локализующихся в поверхностных слоях кожи.

Цель исследования. Оптимизировать диагностику базально-клеточного рака кожи путем определения прижизненных морфологических критериев для раннего выявления опухоли.

Задачи исследования:

1. Изучить современные тенденции, структуру заболеваемости эпителиальными злокачественными новообразованиями кожи в Красноярском крае.
2. Дать клинико-морфологическую характеристику базально-клеточного рака кожи.
3. Определить частоту встречаемости диагностических критериев базально-клеточного рака кожи при дерматоскопии, оценить клиническую точность, чувствительность и специфичность метода.
4. Найти и изучить критерии для прижизненной диагностики базально-клеточного рака с помощью флюоресцентной контактной биомикроскопии с флюорохромом акридиновым оранжевым.
5. Разработать методику проведения ранней дифференциальной диагностики базально-клеточного рака кожи путем сочетанного применения дерматоскопии, флюоресцентной контактной биомикроскопии с последовательным локальным нанесением флюорохрома акридинового оранжевого и фотосенсибилизатора Аласенс, определить ее точность, чувствительность, специфичность и включить в алгоритм клинической диагностики.

Научная новизна исследования. Получены новые данные, характеризующие современные особенности эпидемиологической ситуации по заболеваемости эпителиальными злокачественными новообразованиями кожи в Красноярском крае: с 1999 по 2007 год заболеваемость характеризовалась приростом с преимущественным поражением женского населения. При сравнении показателей 1999 и 2007 гг. заболеваемость увеличилась в 1,4 раза, наибольший

рост отмечался в г. Красноярске, центральной, южной, западной группах районов Красноярского края.

Выявлено, что наиболее часто встречающимися дерматоскопическими критериями базально-клеточного рака кожи являются разветвленные «древовидные» сосуды, язвы, множественные серо-голубые глобулы.

Впервые выявлено, что с помощью флюоресцентной контактной биомикроскопии кожи с акридиновым оранжевым при базально-клеточном раке кожи определяются прижизненно морфологические признаки эпителиального рака кожи – участки скопления интенсивно флюоресцирующих эпителиальных клеток в дерме.

Впервые применен неинвазивный способ ранней диагностики базально-клеточного рака кожи методом флюоресцентной контактной биомикроскопии кожи, заключающийся в последовательном локальном нанесении на исследуемый участок флюорохрома акридинового оранжевого с целью выявления эпителиального рака кожи по участкам интенсивно флюоресцирующих эпителиальных клеток в дерме и фотосенсибилизатора Аласенс для подтверждения злокачественного характера новообразования при обнаружении флюоресценции красного цвета. Определена диагностическая точность, чувствительность и специфичность метода по сравнению с визуальным осмотром, дерматоскопией.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм ранней дифференциальной диагностики базально-клеточного рака кожи, включающий в себя оценку факторов риска, а также данных, полученных при дерматоскопии, цитологическом исследовании и флюоресцентной контактной биомикроскопии с акридиновым оранжевым и фотосенсибилизатором Аласенс.

Практическая значимость работы. Показано, что сочетанное применение дерматоскопии и флюоресцентной контактной биомикроскопии в диагностике базально-клеточного рака кожи позволяет определить характерные для данного новообразования диагностические критерии при дерматоскопии, выявить эпителиальный рак кожи при флюоресцентной контактной биомикроскопии с флюорохромом акридиновым оранжевым, подтвердить злокачественный

характер новообразования с фотосенсибилизатором Аласенс.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В Красноярском крае с 1999 по 2007 год отмечался рост заболеваемости эпителиальными злокачественными новообразованиями кожи, с преобладанием базально-клеточного рака и преимущественным поражением женского населения.

2. Применение дерматоскопии повышает качество ранней дифференциальной диагностики базально-клеточного рака кожи.

3. Применение метода флюоресцентной контактной биомикроскопии с акридиновым оранжевым при базально-клеточном раке кожи позволяет прижизненно определить морфологические признаки эпителиального рака кожи – участки скопления интенсивно флюоресцирующих эпителиальных клеток в дерме.

4. Сочетанное последовательное применение дерматоскопии, флюоресцентной контактной биомикроскопии при диагностике базально-клеточного рака кожи позволяет дифференцировать его от других новообразований в случае обнаружения характерных диагностических критериев при дерматоскопии, выявить эпителиальный рак кожи при флюоресцентной контактной биомикроскопии с акридиновым оранжевым, подтвердить злокачественный характер новообразования при флюоресцентной контактной биомикроскопии с фотосенсибилизатором Аласенс.

5. Алгоритм ранней клинической диагностики базально-клеточного рака кожи должен включать в себя оценку факторов риска, данных дерматоскопии, цитологического исследования, флюоресцентной диагностики с последовательным локальным нанесением флюорохрома акридинового оранжевого и фотосенсибилизатора Аласенс.

Апробация работы. Материалы диссертации представлены и доложены на Всероссийской юбилейной научно-практической конференции патологоанатомов с международным участием к 100-летию проф. П.Г. Подзолкова (Красноярск, 2008), на Международной научной конференции «Практикующий врач»

(Италия, 2008), на Международной научной конференции «Современные наукоемкие технологии» (Испания, 2008), на Международной научной конференции «Диагностика, терапия и профилактика социально значимых заболеваний человека» (Турция, 2008), на II и III Российских научно-практических конференциях с международным участием «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2008, 2009), на I и II Международных форумах медицины и красоты (Москва, 2008, 2009), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматологии и урогенитальной патологии» (Москва, 2009), на XVII Краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Красноярск, 2008), на заседании Красноярского краевого общества дерматовенерологов (2007), на заседании проблемной комиссии «Инфекционные болезни и дерматовенерология» Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, 2009).

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации внедрены в учебный процесс кафедры кожных и венерических болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, в работу Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» и Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 3 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России. Получено положительное решение от 21.12.09 о выдаче патента на изобретение по заявке № 2008146948/14 (061387) «Способ флуоресцентной диагностики базальноклеточного рака кожи».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований,

заклучения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, приложения. Работа иллюстрирована 35 таблицами, 32 рисунками. Список литературы включает 241 источник (134 отечественных и 107 зарубежных авторов).

Личный вклад автора. Весь материал диссертации собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование уровня и динамики заболеваемости эпителиальными злокачественными новообразованиями кожи (ЭЗНК) проведено на основании данных Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» в период 1999 – 2007 гг. Материалом послужили формы № 35, 7 (годовые) онкологической статистики. На их основе рассчитывались интенсивные показатели, характеризующие уровень заболеваемости и смертности на 100 тыс населения. Полученные результаты сравнивались с аналогичными статистическими показателями по Российской Федерации. Для определения структуры заболеваемости были проанализированы формы № 030-6\У (Контрольная карта диспансеризации наблюдения больного злокачественным заболеванием) за 2005, 2006, 2007 гг. по Красноярскому краю (общее количество – 1781). Данная форма содержит демографическую характеристику больных, сведения о локализации, стадии, морфологический диагноз.

Для определения клинико-морфологической характеристики базально-клеточного рака кожи (БКР) изучению были подвергнуты истории болезни и амбулаторные карты пациентов с ЭЗНК, проходивших лечение в Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского» с 2005 по 2007 г. хирургическим методом (325) и короткодистанционной рентгенотерапией (707).

Клиническая часть работы выполнена на кафедре кожных и венерических болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого и на базе

Красноярского краевого онкологического диспансера им. А. И. Крыжановского в период 2007 – 2008 гг. Экспериментальные и клинические исследования проведены с разрешения локальных этических комитетов Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого и Красноярского краевого онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского.

Изучаемая клиническая группа составила 350 человек в возрасте от 20 до 92 лет. Исследуемая группа: 168 больных с 194 злокачественными опухолями кожи: БКР (n больных = 158, n очагов = 182), ПКР (n больных = 10, n очагов = 12). Мужчины – 32,14 % (54), женщины – 67,86 % (114). Стадия опухолевого процесса определялась в соответствии с принятой в Российской Федерации классификацией по системе TNM Международного Противоракового Союза, клинико-морфологическая форма – в соответствии с МКБ–Х. Группа контроля – 182 человека с 237 доброкачественными новообразованиями кожи, из которых 85,7 % (156) женщин и 14,3 % (26) мужчин.

Критерии включения в исследование: больные с первичными и рецидивными (единичными и множественными) ЭЗНК, поражающие эпидермис и дерму; больные с доброкачественными новообразованиями кожи, которые по клинической картине можно было бы дифференцировать с БКР.

Критерии исключения: возраст младше 20 и старше 95 лет; отягощенный аллергологический анамнез; беременность; соматические заболевания в стадии обострения; больные с III – IV стадией злокачественного процесса, плоскоклеточным, метатипическим раком кожи (флюоресцентная контактная биомикроскопия).

С учетом цели и поставленных задач исследование проводилось поэтапно. На первом этапе все пациенты были обследованы по единой программе: сбор анамнеза, визуальный осмотр и дерматоскопия. Обследовано 431 новообразование, 194 исследуемой группы и 237 – группы контроля. На втором этапе проводилась флюоресцентная контактная биомикроскопия (ФКБ) с последовательным локальным нанесением акридинового оранжевого (АО) и 20 % мази препарата Аласенс, производимого Федеральным государственным унитарным

предприятием «Государственный научный центр «НИОПИК» (5-аминолевулиновая кислота). Исследовано 340 новообразований, 150 у больных исследуемой группы и 190 – группы контроля. Диагноз верифицировался морфологически. Полученная информация заносилась в специально разработанную карту пациента, включающую опросник (с указанием пола, возраста, места проживания, профессии, наличия воздействия избыточной инсоляции, анамнеза по онкологии, давности существования, динамики изменения образования, субъективных ощущений, характера предшествующего лечения) и данные обследования (фототип, локальный статус, диагностические критерии дерматоскопии и ФКБ, патоморфологическое заключение, диагноз, клиническая форма, стадия по TNM).

Дерматоскопия проводилась с помощью ручного дерматоскопа с 10-кратным увеличением (DELTA 20, фирмы Heine Optotechnik, Германия). В качестве иммерсионной жидкости использовался 70 % спирт. С учетом характерных критериев все новообразования распределялись на меланоцитарные и немеланоцитарные (эпителиальные, сосудистые), доброкачественные и злокачественные. Пигментные образования оценивались по правилу ABCD–E, вычислялся общий дерматоскопический индекс.

Флюоресцентная контактная биомикроскопия проводилась на микроскопе серии ЛЮАМ ИЗ, в режиме флюоресценции (возбуждающий фильтр ФС-1(4), запирающий фильтр ЖС-18, ЖС-19, световыделительная пластина зеленая, с областью пропускания 480 – 700 нм, контактные объективы ЛК 10х и ЛК 25х, окуляр 7). На исследуемый участок наносился АО в виде водного раствора в концентрации 1 : 5000 с последующим изучением контактным объективом ЛК 25х. Определялись опухолевые комплексы эпителиального рака кожи по участкам скопления интенсивно флюоресцирующих эпителиальных клеток на фоне зеленого свечения межклеточного вещества и коллагеновых волокон дермы. Затем наносился фотосенсибилизатор – 20 % мазь препарата Аласенс из расчета 0,1 г на 1 см. Мазь помещалась под светонепроницаемую повязку на 2 часа. После удаления мази с поверхности кожи на область поражения уста-

навливался контактный объектив ЛК 10х, исследование проводилось в том же режиме. Задачей исследования ставилось обнаружение флюоресценции красно-оранжевого цвета в очаге, специфичной для злокачественных новообразований. Степень интенсивности флюоресценции визуально оценивалась с присвоением следующих значений: 0 – нет флюоресцирующих комплексов при ФКБ с АО, нет различий по сравнению с окружающей тканью при ФКБ с Аласенс; 1 – сомнительно (при наличии выраженного воспаления, кровоточивости); 2 – положительно на один «+» (1 – 3 флюоресцирующих комплекса при ФКБ с АО, флюоресценция желто-оранжевого цвета при ФКБ с Аласенс); 3 – положительно на два «++» (4 и более флюоресцирующих комплекса при ФКБ с АО, флюоресценция красного цвета при ФКБ с Аласенс).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере IBM PC/AT. Для создания базы и анализа данных использовалась прикладная программа MS Excel 7,0. Для определения нормального распределения в группах использовалась программа Statistica for Windows 6.0. Проверка гипотезы о нормальности распределения – критерий Колмогорова-Смирнова на уровне значимости 0,05. Анализ данных проводился методом вариационной статистики, при котором вычислялось среднее значение и стандартная ошибка ($M \pm m$). Для сравнения показателей при нормальном распределении параметра применялся параметрический критерий t-критерий Стьюдента. При неправильном распределении параметра использовался критерий Манна-Уитни, Пирсона. Сравнение качественных признаков осуществлялось при помощи критерия χ^2 . Значимыми считались различия с доверительной вероятностью $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ динамики заболеваемости ЭЗНК показал, что заболеваемость характеризовалась приростом, увеличившись в 1,4 раза, при сравнении показателей 1999 и 2007 гг., $p < 0,01$ (рис. 1).



Примечания:

1. * уровень статистической значимости различий по отношению к показателю 1999 г. по Российской Федерации, $p < 0,01$.

2. § уровень статистической значимости различий по отношению к показателю 1999 г. по Красноярскому краю, $p < 0,01$.

Рис. 1. Заболеваемость ЭЗНК населения на 100 тыс населения за 1999 – 2007 гг.

Максимального уровня заболеваемость достигла в 2006 г. В структуре онкологической заболеваемости Красноярского края данная патология находилась на 4-м месте. Заболеваемость женского населения выше, чем мужского, статистически значимые различия наблюдались на протяжении всего исследуемого периода, $p < 0,01$. При сравнении значений 1999 г. и 2007 г. показатель заболеваемости увеличился у мужчин в 1,3 раза, у женщин в 1,5 раза. Максимальное количество заболевших мужского пола находилось в возрасте от 64 до 69 лет, женщин – от 70 до 74 лет, при сравнении показателей за 1999 и 2007 гг. среди женского населения прослежена та же тенденция, что и среди мужского – увеличилась заболеваемость населения в возрасте от 45 до 59 лет. При анализе уровня заболеваемости по регионам края отмечалось увеличение показателя в г. Красноярске ($p < 0,01$), центральной ($p < 0,05$) и южной ($p < 0,05$) группах районов в 1,5 раза, западной группе районов в – 1,6 раза ($p < 0,05$). Анализ струк-

туры заболеваемости, проведенный на основе анализа 1781 формы № 030 – 6\У за 2005 – 2007 гг., позволил установить, что в среднем по краю БКР составил 92,2 % (1642), плоскоклеточный рак (ПКР) – 7,4 % (132), метатипический (МТР) – 0,4 % (7). Средний возраст больных с впервые выявленным БКР – $67,87 \pm 0,28$ лет, ПКР – $69,75 \pm 1,13$ лет, МТР – $70,28 \pm 2,21$ лет. Количество больных с I стадией при БКР составило 76,06 % (1249) и было больше, чем при ПКР – 50,76 % (67) и МТР – 28,57 % (2) ($p < 0,05$). ПКР превышал БКР среди больных со II стадией в 1,8 раза, с III – в 3 раза, с IV – в 9,5 раз (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение по стадиям больных с впервые выявленными ЭЗНК
в период 2005 – 2007 гг.**

Нозология	Стадия			
	I (n, %)	II (n, %)	III (n, %)	IV (n, %)
БКР	76,06 %(1249)	21,20 % (348)	2,50 % (41)	0,24 % (4)
ПКР	50,76 %* (67)	39,39 %* (52)	7,56 %* (10)	2,29* (3)
МТР	28,57 %* (2)	28,57 % (2)	42,86%*, ** (3)	0

* различие с показателем БКР при $p < 0,05$; ** различие с показателем ПКР при $p < 0,05$.

Первично-множественная форма при БКР была выявлена в 5,4 % случаев, при ПКР – в 1,5 %. При МТР – все опухоли одиночные. БКР локализовался на коже головы и шеи в 87 %, ПКР в 65,2 %, МТР в 57,1 % случаев. ПКР чаще, чем БКР встречался на коже ушных раковин, туловища ($0,1 > p > 0,05$), конечностей ($p < 0,05$). БКР чаще обнаруживался на коже щек по сравнению с ПКР ($p < 0,001$) и МТР ($p < 0,05$). МТР чаще, чем БКР ($p < 0,001$) и ПКР ($p < 0,001$), локализовался на коже височной области, а также коже туловища ($p < 0,05$). Очаги БКР чаще встречались в области носогубного треугольника – в 38,28 % случаев (402). Проведен анализ историй болезни и амбулаторных карт пациентов с ЭЗНК ($n = 1032$, 89,83 % (927) – БКР, 9,4 % (97) – ПКР и 0,68 % (7) – МТР). Было установлено, что средний размер очага различался в зависимости

от типа опухоли, при БКР ($1,10 \text{ см} \pm 0,05 \text{ см}$) он был меньше, чем при ПКР ($1,52 \text{ см} \pm 0,15 \text{ см}$) ($p < 0,001$) и МТР ($3,76 \text{ см} \pm 1,23 \text{ см}$) ($p < 0,001$). Диагноз был установлен цитологическим методом в 63,57 % случаев (656), гистологическое исследование проведено в 35,67 % случаев (368). Проанализировано 297 морфологических заключений с БКР: солидный – 49,17 % (146), солидно-аденоидный – 13,13 % (39), аденоидный – 9,43 % (28), и сложный – 10,10 % (30), с плоскоклеточной дифференцировкой – 6,40 % (19), пилоидный – 6,72 % (20), мультицентрический – 5,05 % (15).

Клиническое исследование. Исследуемая группа состояла из 168 больных с ЭЗНК от 32 до 92 лет, средний возраст $67,23 \pm 0,90$ лет. Из 158 пациентов с БКР 90,51 % (143) имели солитарную опухоль, 9,49 % (15) – множественные очаги. Исследовано 182 очага у 158 пациентов с БКР (28,5 % (48) – мужчины, 65,5 % (110) – женщины), 12 очагов у пациентов с ПКР: 4,2 % (7) – мужчины, 1,8 % (3) – женщины. Распределение по стадиям заболевания в исследуемой группе было следующим: среди пациентов с БКР I – 85,1 % (143), II – 7,7 % (13), III – 0,6 % (1), IV – 0,6 % (1); с ПКР I – 4,2 % (7), II – 1,8 % (3).

Группа сравнения была представлена 182 больными с 237 доброкачественными новообразованиями кожи, из которых 85,7 % (156) женщин и 14,3 % (26) мужчин в возрасте от 20 до 85 лет. Средний возраст $43,65 \pm 0,95$ лет. Распределение по морфологии было следующим: внутридермальный меланоцитарный невус – 51,9 % (123), сложный невус – 8,9 % (21), эпидермальный меланоцитарный невус – 0,8 % (2), голубой невус – 0,4 % (1), себорейный кератоз – 16,0 % (38), папиллома – 14,8 % (35), фиброма – 5,6 % (13), аденома слюнных желез – 0,4 % (1), гемангиома – 0,4 % (1), инвертирующий фолликулярный кератоз – 0,4 % (1), кератоакантома – 0,4 % (1).

Изучение факторов риска развития БКР эндогенной и экзогенной природы у пациентов исследуемой и контрольной групп позволило установить, что наибольшее значение имела хроническая актиническая травма. Данный фактор достоверно чаще встречался в исследуемой группе среди пациентов с БКР в 58,8 % случаев (93 из 158) по сравнению с 28 % (51) группы контроля ($p < 0,05$).

Контакт с канцерогенными веществами имели 18,4 % (31) исследуемой группы и 3,3 % (6) группы контроля ($p < 0,05$), среди них количество больных с БКР составило 15,8 % (25) из 158, а больных с ПКР – 60,0 % (6) из 10 ($p < 0,05$). Травматизацию участка, на котором в последующем возникло образование, указали 20 % (2) пациентов с ПКР из 10 и 1,9 % (3) с БКР из 158 ($p < 0,05$).

Среди эндогенных факторов, предрасполагающих к развитию БКР, особое значение придается пожилому возрасту, фенотипическим особенностям (I и II фототип по Фитцпатрику), наличию онкологии в анамнезе. Пациенты исследуемой группы в среднем были старше, чем пациенты группы контроля ($67,23 \pm 0,90$ лет и $43,65 \pm 0,95$ лет, соответственно) ($p < 0,001$). В исследуемой группе чаще встречалась светлая кожа: I фототип по Фитцпатрику обнаружен в 26,2 % (44) случаев, в группе контроля в 6 % (11); II фототип – в 56,5 % (95) исследуемой группы (все пациенты с ПКР принадлежали к II фототипу) и в 46,1 % (84) группы контроля, III фототип выявлен в 17,3 % (29) исследуемой группы и 45,6 % (83) группы контроля, IV фототип в исследуемой группе отсутствовал, а в группе контроля наблюдался у 3 пациентов (1,6 %), все различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Онкологические заболевания у родителей указали 39,3 % (66) исследуемой группы и 20,9 % (38) группы контроля ($p < 0,05$). Имели в анамнезе злокачественные новообразования 13 из 158 больных с БКР (5,6 % (9) – БКР и 2,5 % (4) – внекожная локализация). В группе контроля у пациентов онкологических заболеваний не было. Отмечали субъективные ощущения в области новообразования 44,6 % (75) исследуемой группы и 19,8 % (36) группы контроля ($p < 0,05$). Предъявляли жалобы на кровоточивость опухоли 11,3 % (19) пациентов исследуемой группы, в группе контроля эта жалоба не встречалась. Самолечение применяли 32,1 % (54) больных исследуемой группы и 2,2 % (4) группы контроля ($p < 0,05$).

Выявлены статистически значимые различия по средней длительности наличия новообразования у пациента: в исследуемой группе – $2,84 \pm 0,17$ и в группе контроля – $9,71 \pm 0,53$, ($p < 0,001$). Злокачественная опухоль чаще раз-

вивалась на коже головы (98,5 % в исследуемой группе и 55,3 % в группе контроля), чем тела (1,5 % и 44,7 %, соответственно) ($p < 0,05$). Выявлена зависимость величины опухоли от типа новообразования: средний размер очага в исследуемой группе составил $1,06 \pm 0,05$, в группе контроля $0,56 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). Среди 182 очагов с БКР нодулярная форма опухоли выявлена в 47,80 % (87), язвенная – в 35,72 % (65), поверхностная – 11,54 % (21), пигментная – 4,39 % (8), склеродермоподобная – 0,55 % (1). Было представлено 10 (83,3 %) образований с ПКР кожи язвенной разновидностью и 2 (16,7 %) – опухолевой.

После визуального осмотра проводилась дерматоскопия. В 3-х образованиях с поверхностной формой БКР (1,55 %) не было обнаружено ни одного критерия. Определялась частота встречаемости каждого из критериев по результатам сопоставления с морфологическим диагнозом. Наиболее часто при изучении очага с БКР определялись разветвленные «древовидные» сосуды 83,24 % (149) и язвы 65,92 % (118). Реже встречались множественные серо-голубые глобулы – 50,83 % (91), серо-голубые овоидные скопления – 39,26 % (75), симптом «колесных спиц» – 38,54 % (69); еще реже встречались «листопоподобные» структуры – 28,49 % (51). Язвы в очагах ПКР встречались в 91,67 % (11), полиморфные сосуды в 58,33 % (7), «венчик» ороговения в 41,67 % (5).

Визуальный осмотр с последующей дерматоскопией произведен 182 пациентам с 237 доброкачественными новообразованиями группы контроля. Наиболее часто встречались себорейный кератоз, внутридермальные меланоцитарные невусы, дерматофибромы, папилломы. Для себорейного кератоза при дерматоскопии наиболее характерными оказались милиаподобные кисты, выявленные во всех новообразованиях, а также комедоподобные отверстия – 84,21 % (32) и фиссуры – 60,53 % (23), реже встречались экзофитные папиллярные структуры – 34,21 % (13) и «отпечатки пальцев» – 15,79 % (6). Васкулярный компонент преимущественно был представлен «сосудистыми шпильками» – 42,11 % (16). В папилломах чаще всего обнаруживались экзофитные папиллярные структуры – 85,71 % (30), встречались милиаподобные кисты – 14,29 % (5), комедоподобные отверстия – 8,57 % (3) и фиссуры – 5,71 % (2). Из дополнительных крите-

риев – «сосудистые шпильки» в 25,71 % (9). Из основных критериев в дерматофибромах определялись центральный белый шрамоподобный участок – 84,62 % (11) и сетчатые структуры – 76,92 % (10). Для всех меланоцитарных пигментных образований был определен дерматоскопический счет по ABCD-E формуле. Средний ABCD-E индекс для внутридермального меланоцитарного невуса составил $2,33 \pm 0,10$ балла, сложного – $3,54 \pm 0,22$ балла. Было выявлено 2 эпидермальных невуса, где ABCD-E индекс составил 0,7 и 1,7. В сложных невусах чаще определялись точки – 85,71 % (18), сетчатые структуры – 66,67 % (14), бесструктурные поля и глобулы встречались реже, в 42,86 % (9). Частота встречаемости основных критериев в внутридермальных меланоцитарных невусах зависела от их локализации, для невусов на лице (Мишера) наиболее характерными были бесструктурные поля – 58,3 % (72), псевдосетка – 44,71 % (55), для невусов на теле (Унна): точки – 43,90 % (54), глобулы – 31,70 % (39), экзофитные папиллярные структуры – 18,70 % (23).

В дальнейшем методом ФКБ с последовательным локальным нанесением АО и Аласенс исследовано 150 очагов у 123 больных с БКР. Из 123 больных с БКР распределение по стадиям заболевания: I стадия – 90,24 % (111), II стадия – 9,76 % (12). Средний возраст обследованных составил $65,90 \pm 1,08$ лет. Группа с БКР в 31,71 % (39) была представлена мужчинами и в 68,29 % (84) женщинами.

Распределение по степени флюоресценции в опухолевых очагах с БКР при ФКБ с АО было следующим: сомнительный результат наблюдался в 4,67 % (7), положительно на 1 «+» (1 – 3 комплекса) в 42,33 % (62), положительно на 2 «+» (3 и более комплексов) в 54,00 % (81). Распределение по степени флюоресценции в опухолевых очагах с БКР при ФКБ с Аласенс: нет флюоресценции – 0,67 % (1), сомнительный результат – 10 % (15), положительно на 1 «+» (оранжевый цвет) в 57,33 % (86), положительно на 2 «+» (красный цвет) в 32,00 % (48). При ФКБ с АО интенсивно флюоресцирующие комплексы клеток в группе контроля выявлены не были. При ФКБ с Аласенс наблюдалась неспецифиче-

ская флюоресценция. Сомнительный результат был получен в 22,82 % (34) образований, флюоресценция на 1 «+» обнаружена в 2,01 % (3).

При оценке значимости методов выявлено, что при применении дерматоскопии диагностическая чувствительность для БКР возрастала на 18,06 %, специфичность – на 8,33 %, точность – на 13,19 %. Использование ФКБ дополнительно повышало показатель чувствительности на 12,5 %, специфичности на 7,58 %, точности на 10,04 %. Соответственно, при сочетанном применении методик, по сравнению с клиническим методом (визуальный осмотр), диагностическая чувствительность увеличивалась на 30,56 %, специфичность – на 15,91 %, точность – на 23,23 %. Ложноположительный диагноз при сочетании дерматоскопии и ФКБ был установлен в 2,49 %, ложноотрицательный – в 1,56 % случаев. Сравнительная характеристика методов представлена в таблице 2.

Таблица 2

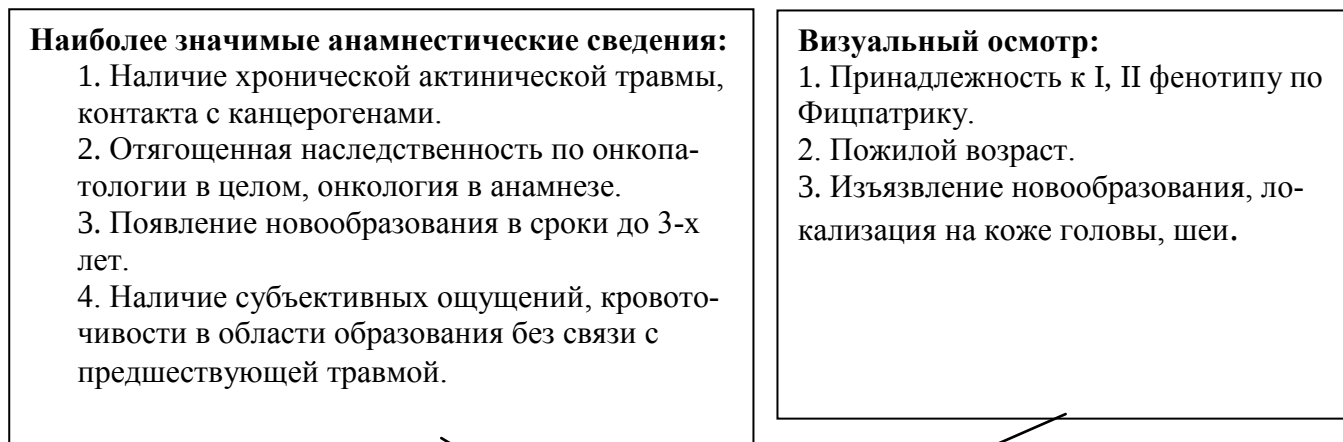
Оценка значимости клинического метода, дерматоскопии, ФКБ для диагностики БКР

Показатели диагностической значимости	Метод диагностики		
	Клинический	Дерматоскопический	ФКБ
Чувствительность	68,75 %	86,81 %	99,31 %
Специфичность	75,00 %	83,33 %	90,91 %
Точность	71,88 %	85,07 %	95,11 %
Индекс подозрения диагноза	0,69	0,87	0,99
Прогностическая ценность положительного теста	97,05 %	98,43 %	99,31 %
Прогностическая ценность отрицательного теста	83,33 %	84,22 %	85,71 %
Отношение правдоподобия положительного теста	2,75	5,21	10,93
Отношение правдоподобия отрицательного теста	0,42	0,16	0,01

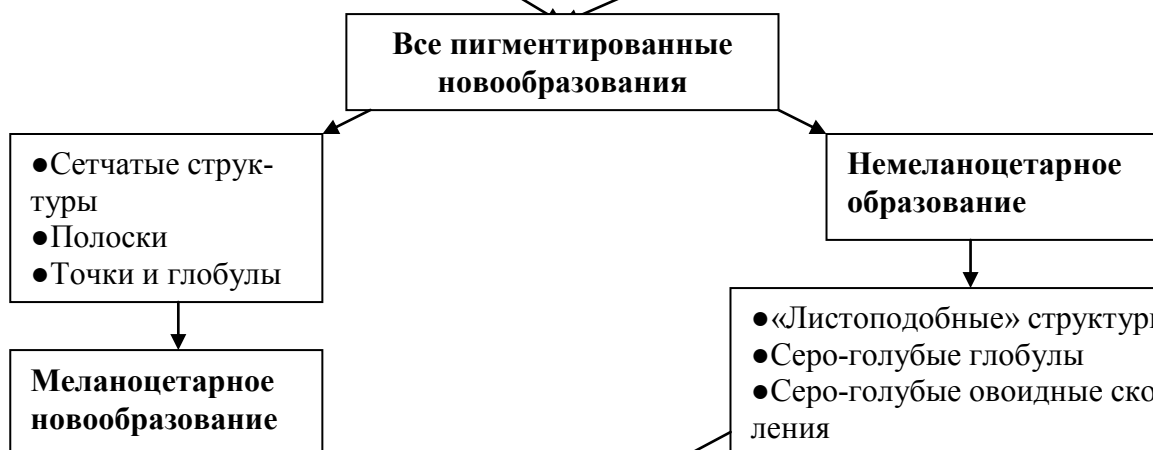
При диагностике доброкачественных новообразований наибольшее значение имели результаты, полученные при дерматоскопии: проведение исследования позволило сократить процент расхождения диагнозов с 45,79 % (87) при визуальном осмотре до 8,42 % (16), последующая ФКБ дополнительно уточнила диагноз лишь на 2,10 % (4). Таким образом, использование ФКБ после проведения дерматоскопии для доброкачественных новообразований не является

целесообразным. На основании полученных данных сформирован диагностический алгоритм (рис. 2).

Этап I



Этап II



Этап III

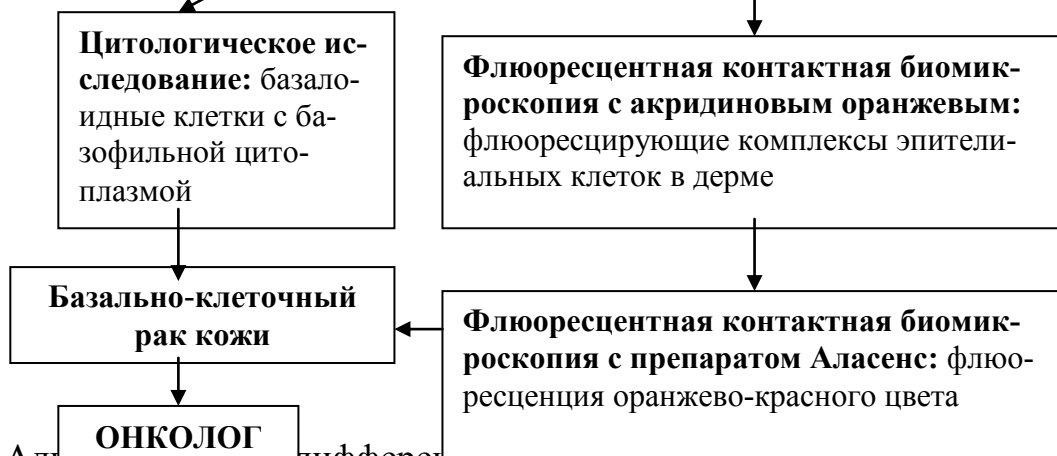


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики БКР

ВЫВОДЫ

1. В Красноярском крае с 1999 по 2007 гг. заболеваемость эпителиальными злокачественными новообразованиями кожи характеризовалась приростом с преимущественным поражением женского населения. Рост заболеваемости превысил средний показатель по Российской Федерации, заболеваемость у мужчин увеличилась в 1,3 раза, у женщин в 1,5 раза, возросла заболеваемость населения в возрасте с 45 до 59 лет. Был отмечен рост заболеваемости в г. Красноярске, центральной, южной группах районов Красноярского края в 1,5 раза, в западной группе районов – в 1,6 раза. Структура заболеваемости эпителиальными злокачественными новообразованиями кожи в Красноярском крае: базально-клеточный рак кожи – 92,2 %, плоскоклеточный рак кожи – 7,4 %, метатипический рак кожи – 0,4 %.

2. Средний возраст больных с впервые выявленным базально-клеточным раком кожи в Красноярском крае составил $67,87 \pm 0,28$ лет. Средняя длительность заболевания – $2,84 \pm 0,17$ года. Пациенты с I стадией при базально-клеточном раке составили 76,06 % от общего числа заболевших. Чаще всего новообразование встречалось в области носогубного треугольника – в 38,28 %. Первично-множественная форма выявлялась в 5,4 % случаев. Среди клинических форм нодулярная составила 47,80 %, язвенная – 35,72 %, поверхностная – 11,54 %, пигментная – 4,39 %, склеродермоподобная – 0,55 %. Наиболее часто встречающимися гистологическими типами опухоли являлись: солидный (49,17 %), солидно-аденоидный (13,13 %), сложный (10,10 %).

3. Частота встречаемости диагностических критериев при дерматоскопии базально-клеточного рака кожи: разветвленные «древовидные» сосуды – 83,24 %, язвы – 65,92 %, множественные серо-голубые глобулы – 50,83 %, серо-голубые овоидные скопления – 39,26 %, симптом «колесных спиц» – 38,54 %, «листоподобные» структуры – 28,49 %. Диагностическая чувствительность метода составила 86,81 %, точность – 85,07 %, специфичность – 83,33 %.

4. Методом флюоресцентной контактной биомикроскопии с флюорохромом акридиновым оранжевым установлено, что в 95,33 % очагов базально-клеточного рака кожи прижизненно диагностирован эпителиальный рак кожи

по участкам скопления интенсивно флюоресцирующих эпителиальных клеток в дерме.

5. Разработанная методика сочетанного применения поверхностной дерматоскопии, флюоресцентной контактной биомикроскопии с последовательным локальным нанесением флюорохрома акридинового оранжевого и фотосенсибилизатора Аласенс позволила достигнуть диагностической чувствительности в 99,31 %, точности – в 95,11 %, специфичности – в 90,91 % случаев, что явилось основанием для ее включения в алгоритм клинической дифференциальной диагностики базально-клеточного рака кожи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для повышения качества ранней дифференциальной диагностики базально-клеточного рака кожи рекомендуется использовать дерматоскопию и флюоресцентную контактную биомикроскопию с последовательным локальным нанесением акридинового оранжевого и фотосенсибилизатора Аласенс.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Побилат А. Е., Прохоренков В. И., Карачева Ю. В., Батухтин Е. Н. Гигантские базалиомы // Клиническая дерматология и венерология.– 2009.– № 1 (перечень ВАК).– С. 37 – 40, автора – 0,13 п.л.

2. Побилат А. Е., Арутюнян Г. А. Заболеваемость раком кожи в Красноярском крае // Бюллетень сибирской медицины.– 2009.– № 3 (перечень ВАК).– С. 143 – 147, автора – 0,3 п.л.

3. Побилат А. Е., Прохоренков В. И., Карачева Ю. В. Применение дерматоскопии в диагностике синдрома Горлина-Гольца // Клиническая дерматология и венерология.– 2009.– № 5 (перечень ВАК).– С. 82 – 84, автора – 0,13 п.л.

4. Малышев А. С., Прохоренков В. И., Яковлева Т. А., Побилат А. Е., Максимов А. С. Диагностические возможности дерматоскопии в дерматологии // Сибирский журнал дерматологии и венерологии.– 2009.– № 10 (II).– С. 35 – 37, автора – 0,08 п.л.

5. Побилат А. Е., Прохоренков В. И., Арутюнян Г. А. Актуальные вопро-

сы дерматоонкологии: базальноклеточный рак кожи в Красноярском крае // Сибирский журнал дерматологии и венерологии.– 2009.– № 10 (II).– С. 31 – 33, автора – 0,13 п.л.

6. Побилат А. Е., Арутюнян Г. А. Анализ заболеваемости раком кожи в Красноярском крае за период с 2005 по 2007 г.г. // Современные наукоемкие технологии.– 2008.– № 8.– С. 60, автора – 0,06 п.л.

7. Побилат А. Е., Клименок М. П. Базальноклеточный рак кожи в Красноярске // Успехи современного естествознания.– 2008.– № 7.– С. 65 – 66, автора – 0,13 п.л.

8. Побилат А.Е. Заболеваемость раком кожи в Красноярском крае// Современные наукоемкие технологии.– 2008.– № 7.– С. 40, автора – 0,13 п.л.

9. Побилат А. Е., Прохоренков В. И., Арутюнян Г. А. К вопросу о эпидемиологии базальноклеточного рака кожи в Красноярском крае // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : тезисы II Российской научно-практической конференции.– Санкт-Петербург, 2008.– С. 59 – 60, автора – 0,08 п.л.

10. Побилат А. Е. Метатипический рак кожи в Красноярском крае // Актуальные вопросы современной патологии : сборник научных трудов Всероссийской юбилейной научно-практической конференции патологоанатомов с международным участием.– Красноярск, 2008.– С. 324 – 326, автора – 0,38 п.л.

11. Побилат А. Е., Бажов Ю. С., Малышев А. С. Поверхностная микроскопия кожи в практике дерматовенеролога // Актуальные вопросы медицины и новые технологии – 2009 : сборник научных трудов конференции молодых ученых и специалистов, посвященной имени академика Б. С. Гракова.– Красноярск, 2009.– С. 193 – 199, автора – 0,3 п.л.

12. Побилат А. Е., Прохоренков В. И., Арутюнян Г. А. Применение дерматоскопии для дифференциальной диагностики новообразований кожи // I международный форум медицины и красоты : материалы научных трудов.– Москва, 2008.– С. 216 – 217, автора – 0,08 п.л.

13. Побилат А. Е., Прохоренков В. И., Кузьмин С. Г. Сочетанное приме-

нение акридинового оранжевого и препарата Аласенс для флюоресцентной диагностики базальноклеточного рака кожи // Актуальные вопросы дерматологии и урогенитальной патологии : материалы Всероссийской научно-практической конференции.– Москва, 2009.– С. 39 – 41, автора – 0,13 п.л.

14. Побилат А. Е., Арутюнян Г. А. Сравнительная характеристика групп пациентов с раком кожи в зависимости от метода лечения // Актуальные вопросы дерматологии и урогенитальной патологии : тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции.– Москва, 2009.– С. 37 – 39, автора – 0,19 п.л.

15. Побилат А. Е. Флюоресцентная микроскопия с акридиновым оранжевым и Аласенсом в диагностике базальноклеточного рака кожи // II международный форум медицины и красоты: материалы научных трудов.– Москва, 2009.– С. 99-100, автора – 0,25 п.л.

16. Побилат А. Е., Прохоренков В. И. Флюоресцентная контактная микроскопия *in vivo* в диагностике базальноклеточного рака кожи // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : тезисы III Российской научно-практической конференции.– Санкт-Петербург, 2009.– С. 55 – 56, автора – 0,13 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БКР	– базально-клеточный рак кожи
ПКР	– плоскоклеточный рак кожи
МТР	– метатипический рак кожи
ЭЗНК	– эпителиальные злокачественные новообразования кожи
АО	– акридиновый оранжевый
ФКБ	– флюоресцентная контактная биомикроскопия