

## Аденокарцинома сальной железы века

Е.Е. Гришина, Е.В. Бондаренко, А.М. Богатырев

Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ), Москва

### РЕФЕРАТ

Аденокарцинома мейбомиевой железы относится к редким злокачественным опухолям века, отличается многообразием клинических проявлений и часто маскируется под другие опухоли или воспалительные заболевания века.

**Цель.** Анализ клинической картины и особенностей течения аденокарциномы мейбомиевой железы.

**Материал и методы.** С января 2015 г. по декабрь 2020 г. диагностировано 6 пациентов с раком сальной железы (5 пациентов с аденокарциномой мейбомиевых желез, 1 – аденокарциномой сальных желез Цейса), из них 4 женщины и 2 мужчин в возрасте от 59 до 89 лет.

**Результаты.** От момента появления первых симптомов до адекватного лечения прошло 6-12 месяцев. Согласно 8-го пересмотра Т-классификации злокачественных опухолей века AJCC у двух больных имелся рак сальной железы T2b, у трех – T3b, у одного пациента – T3c стадии. Безболезненное уплотнение в толще хряща века и утолщение края века у двух женщин сопровождалось разрастанием на конъюнктиве желтоватых плотных масс, у одного пациента опухоль распространилась на кожу века. К моменту диагностики первичной опухоли ни у одного больного не выявлено метастазирования

в региональные лимфатические узлы и гематогенные отдаленные метастазы.

Широкое иссечение опухоли с одномоментной пластикой века выполнено 4 больным, 3 – после эксцизионной биопсии была проведена локальная дистанционная лучевая терапия на область пораженного века (СОД 60Гр.). 2 – выполнена экзентерация орбиты. Срок наблюдения за больными составил от 3 мес. до 49 мес. Одна пациентка 86 лет умерла от не связанной с опухолью причины. Одна больная через 44 мес. после окончания лечения умерла от метастазов аденокарциномы сальных желез Цейса. У одной больной через 24 мес. после эксцизионной биопсии и лучевой терапии возник рецидив опухоли, и появился метастаз в предушной лимфатический узел.

**Заключение.** Рак сальной железы века представляет трудности для диагностики, выявляется поздно. Проллиферативная активность опухоли (Ki67) не зависит от размеров опухоли, однако большие размеры опухоли относятся к неблагоприятным факторам прогноза заболевания. Все больные раком сальной железы после лечения нуждаются в наблюдении не менее 5 лет с проведением ПЭТ/КТ всего тела 1 раз в год.

**Ключевые слова:** рак сальной железы, аденокарцинома мейбомиевой железы, аденокарцинома железы Цейса, себaceous carcinoma века. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;3: 100–103.

### ABSTRACT

#### Sebaceous carcinoma of the eyelid

E.E. Grishina, E.V. Bondarenko, A.M. Bogatyrev

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow

Sebaceous carcinoma belongs to rare malignant tumors of the eyelids, is characterized by a variety of clinical manifestations and is often disguised as other tumors or inflammatory diseases of the eyelids.

The purpose of the work is to analyze the clinical picture and features of the course of sebaceous carcinoma.

**Material and methods.** From January 2015 to December 2020, 6 patients were diagnosed with cancer of the sebaceous gland (5 patients with adenocarcinoma of the meibomian glands, 1 with adenocarcinoma of the Zeiss sebaceous glands). 4 were women and 2 were men aged from 59 to 89 years.

**Results.** From the moment the first symptoms appeared to adequate treatment, 6-12 months passed. According to the 8th revision of the T-classification of malignant tumors of the AJCC eyelids, two patients had T2b, three had T3b, and one patient had T3c stage. A painless thickening of the eyelid cartilage and the eyelid margin was accompanied by the growth of yellowish dense masses on the conjunctiva in two women; the tumor spread to the eyelid skin in one patient. By the time the primary tumor was diagnosed, none of the

patients had metastases to regional lymph nodes and hematogenous metastases.

Wide excision of the tumor with simultaneous plastic surgery of the eyelid was performed in 4 patients. After excisional biopsy, 3 patients underwent local external beam radiation therapy to the area of the affected eyelid (Total dose 60 Gy.). Orbital exenteration was performed in two patients. The observation period for the patients: 3 months – 49 months. One patient died of a cause unrelated to the tumor. One patient died of metastases of Zeiss glands adenocarcinoma. Relapse of the tumor developed and metastasis to the preauricular lymph node appeared in one patient.

**Conclusion.** Diagnosis of the sebaceous gland cancer of the eyelids is difficult, it is detected late. Ki67 does not depend on the size of the tumor, however, the large size of the tumor is an unfavorable factor in the prognosis of the disease. All patients with cancer of the sebaceous gland after treatment need to be followed up for at least 5 years with whole body PET/CT once a year.

**Key words:** sebaceous carcinoma of the eyelids, adenocarcinoma of the meibomian glands, adenocarcinoma of the Zeiss sebaceous glands. ■

Point of View. East – West. 2021;3: 100–103.

Рак сальной железы век включает аденокарциному мейбомиевой железы, аденокарциному сальной железы Цейса, рак слезного мясца. Преобладает аденокарцинома мейбомиевой железы [1, 2]. Распространенность опухолей имеет географические особенности. Рак сальной железы составляет 1,5–5,5% от всех злокачественных опухолей век в европейских странах и США [3]. В странах Азии и Индийского полуострова частота опухоли гораздо выше: от 28% до 60% [3-6].

Аденокарцинома мейбомиевой железы часто маскируется под другие опухоли или заболевания век, в том числе на первых порах своего развития нередко напоминает халязион или блефарит [7-9]. Диагностические ошибки приводят к задержке лечения, что неблагоприятно сказывается на витальном прогнозе пациентов. Описание клинической картины опухоли представляет интерес для офтальмологов.

### ЦЕЛЬ

Анализ клинической картины аденокарциномы мейбомиевой железы и особенностей течения опухоли.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С января 2015 г. по декабрь 2020 г. в Московском областном научно-исследовательском институте им. М.Ф. Владимирского прошли лечение 6 пациентов с аденокарциномой сальной железы, из них 4 женщины и 2 мужчин в возрасте от 59 до 89 лет (медиана 69 лет, средний возраст 71,3 года). У 5 пациентов наблюдалось поражение мейбомиевых желез. У одной пациентки рост новообразования начался у корня ресниц, и оно было расценено как опухоль из желез Цейса.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагностика рака сальной железы вызывала затруднения у офтальмологов первичного звена. Два пациента до поступления в институт были неоднократно оперированы в ЛПУ по месту жительства по поводу рецидивирующего халязиона. Интервал вре-



Рис. 1. Разрастание аденокарциномы мейбомиевой железы на конъюнктиве в виде плотных желтоватых масс. А) пациент №4; Б) пациент №5

мени от момента последней операции до развития рецидива опухоли составил около 6 месяцев. У остальных 5 больных опухоль появилась впервые. От момента появления симптомов до направления на лечение в наш институт прошло 6-12 месяцев.

Со слов больных, в начале заболевания аденокарцинома мейбомиевой железы выглядела как безболезненное уплотнение в толще хряща века, которое быстро увеличивалось в размерах, вызывая деформацию хряща, утолщение края века и развитие трихиаза. У двух женщин опухоль в толще века сопровождалась разрастанием на конъюнктиве желтоватых плотных масс (рис. 1 а, б). У одного пациента рак мейбомиевой железы распространился на кожу века, вследствие чего она приобрела бугристый вид и желтоватый оттенок (рис. 2). У всех пациентов было выявлено поражение верхнего века. Опухоли были средних или больших размеров. Согласно 8-го пересмотра Т-классификации злокачественных опухолей век AJCC [10] у двух больных имелся рак сальной железы T2b, у трех – T3b, у одного пациента – T3c стадии. Информация о пациентах представлена в *таблице*.

Для уточнения стадии заболевания всем больным раком сальной железы проводились пальпация и/или ультразвуковое исследование региональных лимфатических узлов. При подозрении на метастазирование в региональные лимфатические узлы была выполнена МРТ головы и шеи с контрастным усилением, а также ПЭТ/КТ всего тела для исключения гематогенного метастазирования рака сальной железы или наличия второй злокаче-



Рис. 2. Распространение аденокарциномы мейбомиевой железы на кожу века

ственной опухоли – Muir-Torre синдромом. У одной пациентки при развитии 4-го рецидива опухоли был выявлен метастаз в региональный лимфатический узел. В момент диагностики первичной опухоли поражения внутренних органов не выявлено ни у одного больного.

Инцизионная биопсия опухоли века в предоперационном периоде не выполнялась. Лишь одной пациентке с раком слезных желез Цейса в связи с нетипичной клинической картиной была произведена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли. На основании данных цитологического исследования был установлен ошибочный диагноз беспигментной меланомы кожи (пациентка 2), что определило дальнейшую тактику лечения. С учетом размеров опухоли и ее морфогенеза была произведена экзентерация орбиты. Данная опе-

Таблица

Характеристика пациентов с аденокарциномой слезной железы век

№	Пол	Возраст	Размер опухоли, в мм	Ki 67 в %	Локализация опухоли	Характеристика опухоли при обращении	Лечение	Судьба пациента
1	ж	89	15x15x10	21	хрящ в/в OS	4 рецидив	широкое иссечение	умерла через 24 месяца
2	ж	59	24x10x10	35	реберный край в/в OS	первичная	эксцентрация левой орбиты	умерла через 44 месяца
3	м	59	24x15x8	14	хрящ с инвазией кожи в/в OD	первичная	широкое иссечение, отказ от лучевой терапии	неизвестна
4	м	71	15x15x8	15	хрящ с инвазией конъюнктивы OD	первичная	широкое иссечение + лучевая терапия	жива, срок наблюдения – 49 месяцев
5	ж	69	23x25x10 35x30x20	47 30	хрящ с инвазией конъюнктивы OS	2-й рецидив, через 2 года 3-й рецидив	эксцизионная биопсия + лучевая терапия эксцентрация левой орбиты	жива, метастаз в региональные лимфатические узлы, срок наблюдения – 26 месяцев
6	ж	81	25x20x10	49	хрящ с инвазией конъюнктивы OS	первичная	широкое иссечение + лучевая терапия	жива, срок наблюдения – 3 месяца

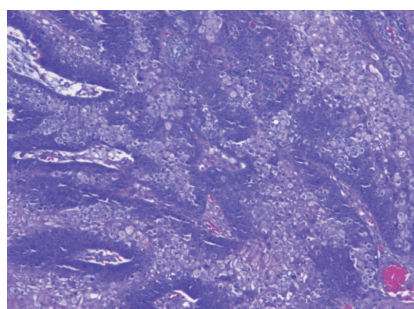


Рис 3. Аденокарцинома железистого строения с солидным типом роста с клетками с оптически «пустой» цитоплазмой (окраска гематоксилин-эозином ув. x250)

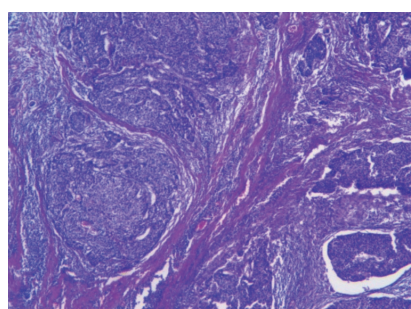


Рис 4. Аденокарцинома слезной железы дольчатого (узлового) строения с клеточным полиморфизмом (окраска гематоксилин-эозином ув. x100)

рация была произведена еще одной пациентке с обширной рецидивной опухолью верхнего века (пациентка 5). Широкое иссечение опухоли с одномоментной пластикой века выполнено 4 больным. Отступ от видимых границ опухоли составил не менее 5 мм. Трём пациентам после эксцизионной биопсии была проведена локальная дистанционная лучевая терапия на область пораженного века (СОД 60Гр.) Один больной отказался от об-

лучения из-за боязни потери зрения единственного глаза.

При макроскопическом исследовании операционного материала после фиксации в 10%-м забуферном нейтральном формалине во всех случаях определялось образование плотно-эластичной консистенции с нечеткими границами серо-желтого цвета, размеры которого варьировали от 1 до 4,1 см. Микроскопически опухоли меньшего размера имели со-

лидный тип роста (рис. 3), тогда как в образованиях более 1,2 см определялись фиброзные тяжи, придающие дольчатость (рис. 4). Во всех случаях наблюдался клеточный полиморфизм с участками из клеток с оптически «пустой» цитоплазмой. При проведении иммуногистохимического исследования индекс Ki-67 в опухолях более 2 см индекс был выше 25%, что считается фактором неблагоприятного прогноза. Можно констатировать, что с учетом малой выборки нет возможности определения корреляции индекса пролиферации (Ki-67) и размера образования.

Необходимо отметить, что в одном из наблюдений зафиксирован рецидив образования. Индекс пролиферации в первичном материале был выше, чем при повторной операции, что наиболее вероятно связано с проводимым лечением – локальной дистанционной лучевой терапией (рис. 5 а, б).

Срок наблюдения за больными составил от 3 до 49 месяцев. Одна пациентка, 86 лет, умерла от не связанной с опухолью причины. Один пациент сразу после окончания лечения уехал



из Московской области, и его дальнейшая судьба неизвестна. Одна больная через 44 месяца после окончания лечения умерла от метастазов аденокарциномы сальных желез Цейса. У одной больной через 24 месяца после эксцизионной биопсии и лучевой терапии возник рецидив опухоли и появился метастаз в предушный лимфатический узел.

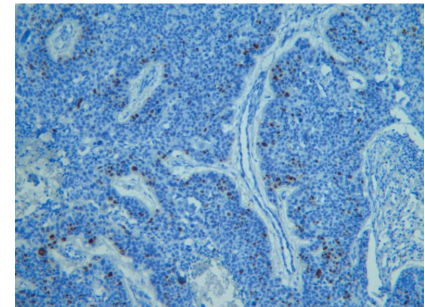
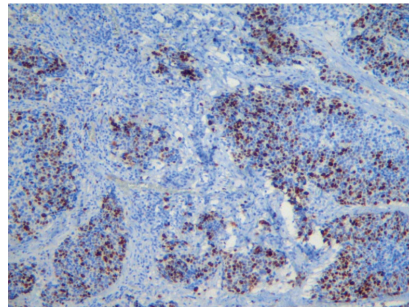
## ОБСУЖДЕНИЕ

Аденокарцинома сальных желез век относится к медленно растущим, но чрезвычайно злокачественным опухолям. У лиц белой расы опухоль встречается редко, маскируется под другие опухоли и воспалительные заболевания век. Ситуация осложняется многообразием клинических проявлений. Считается, что в европейских странах преобладает диффузная форма аденокарциномы сальной железы, в то время как в азиатской популяции чаще встречается нодулярная форма [11].

Действительно, 2 из 7 наших больных по месту жительства был ошибочно установлен диагноз рецидивирующего «халазиона». У всех пациентов от появления первых симптомов до назначения адекватного лечения проходило более 6 месяцев, а аденокарцинома сальной железы была диагностирована в стадии T2b – T3c. Поздняя диагностика и задержка лечения приводит к тому, что смертность от рака сальных желез век сопоставима со смертностью от кожной меланомы [12, 13]. Тем не менее, ранняя диагностика и своевременное хирургическое лечение сальной карциномы века приводит к лучшему исходу и более высоким показателям выживаемости, чем ранее предполагалось [7].

К неблагоприятным прогностическим факторам аденокарциномы сальной железы век относятся большие размеры опухоли, распространение опухоли на спайки век, периваскулярная инвазия опухоли, а также тенденция к эпителиальному (педжетоидному) распространению и индекс пролиферации Ki 67 более 25% [14-16].

Необходимо отметить возможность сочетания аденокарциномы сальной железы век и других злокачественных опухолей, прежде всего,



**Рис. 5.** Иммуногистохимическая реакция с антителами к протеину ядер пролиферирующих клеток: а) Первичный операционный материал аденокарциномы сальной железы. Равномерное распределение пролиферирующих клеток. Ki-67 47% в «горячих» точках (ув. x100); б) Рецидивный материал аденокарциномы сальной железы. Неравномерное распределение пролиферирующих клеток. Ki-67 15% в «горячих» точках (ув. x100)

рака легкого и рака тонкого и толстого кишечника. Это так называемый синдром Muir-Torre. У таких больных выявляется ген несоответствия репарации ДНК MSH2 – DNA mismatch repair gene [17, 18]. Пациентам с диагностированным раком сальной железы век целесообразно проводить ПЭТ/КТ всего тела для исключения гематогенного метастазирования аденокарциномы сальной железы и наличия синдрома Muir-Torre.

Таким образом, аденокарцинома сальной железы относится к редким злокачественным опухолям век, характеризуется многообразием клинических проявлений, часто маскируется под другие опухоли или воспалительные заболевания век. Рак сальной железы век представляет трудности для диагностики, выявляется поздно: в T2-T3 стадиях. Большие размеры опухоли относятся к неблагоприятным факторам прогноза заболевания. Все больные раком сальной железы после лечения нуждаются в наблюдении не менее 5 лет с проведением ПЭТ/КТ всего тела 1 раз в год.

## ЛИТЕРАТУРА

- Shields J.A., Demirci H., Marr B.P., Eagle Jr. R.C., Shields C.L. Sebaceous carcinoma of the eyelids: personal experience with 60 cases. *Ophthalmology*. 2004; 111: 2151–2157.
- Shields J.A., Shields C.L., Marr B.P., Eagle RC Jr. Sebaceous carcinoma of the caruncle. *Cornea*. 2006; 25: 858–859.
- Wang J.K., Liao S.L., Jou J.R. et al. Malignant eyelid tumours in Taiwan. *Eye*. 2003; 17: 216–220.
- Abdi U., Tyagi N., Maheshwari V. et al. Tumours of eyelid: a clinicopathologic study. *J. Indian Med. Assoc.* 1996; 94: 405–409.
- Sihota R., Tandon K., Betharia S.M., Arora R. Malignant eyelid tumors in an Indian population. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114: 108–109.
- Shields J.A., Demirci H., Marr B.P. et al. Sebaceous carcinoma of the ocular region: a Review. *Surv. Ophthalmol.* 2005; 50: 103–122.
- Zrcher M., Hintschich C.R., Garner A. et al. Sebaceous carcinoma of the eyelid: a clinicopathological study. *B. J. Ophthalmol.* 1998; 82: 1049–1055.
- Wolfe J.T., Yeatts R.P., Wick M.R. et al. Sebaceous carcinoma of the eyelid. Errors in clinical and pathologic diagnosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1984; 8: 597–606. DOI:10.1097/0000478-198408000-00003
- Wright P., Collin J.R.O., Garner A. The masquerade syndrome. *Trans Ophthalmol. Soc. UK* 1981; 101: 244–250.
- Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L. et al. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
- Watanabe A., Sun M.T., Pirbhai A. et al. Sebaceous carcinoma in Japanese patients: clinical presentation, staging and outcomes. *Br. J. Ophthalmol.* 2013; 97: 1459–1463.
- Dasgupta T., Wilson L.D., Yu J.B. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. *Cancer*. 2009; 115: 158–165.
- Song A., Carter K.D., Syed N.A., Song J., Nerad J.A. Sebaceous cell carcinoma of the ocular adnexa: clinical presentations, histopathology, and outcomes. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2008; 24: 194–200.
- Kaliki S., Ayyar A., Dave T.V. et al. Sebaceous gland carcinoma of the eyelid: clinicopathological features and outcome in Asian Indians. *Eye*. 2015; 29: 958–963.
- LeBoit P.E. Pathology and genetics of skin tumours. IARC, 2006.
- Calonje J.E. et al. *McKee's Pathology of the Skin*, 2 Volume Set E-Book. Elsevier Health Sciences, 2018.
- Rishi K., Font R.L. Sebaceous gland tumors of the eyelids and conjunctiva in the Muir-Torre syndrome: A clinicopathologic study of five cases and literature review. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 20: 31–36.
- Demirci H., Nelson C., Shields C.L. et al. Eyelid sebaceous carcinoma associated with Muir-Torre syndrome in two cases. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2007; 23: 77–79.