

CD45 в клетках меланомы кожи как проявление опухолевого атипизма

М.Б. Аксененко¹, Л.А. Шестакова², Т.Г. Рукша¹

¹Кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова (зав. — д-р мед. наук Т.Г. Рукша); ²кафедра патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова (зав. — канд. мед. наук Л.А. Шестакова) Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

Проанализированы данные о возможности экспрессии маркера гемопоэтических клеток — CD45 в клетках меланомы кожи 96 больных (40 мужчин и 56 женщин). Экспрессию CD45 выявили у 17,5% больных. Преимущественно данную группу составили пациенты с IV и V уровнями инвазии опухоли по Кларку, со средней толщиной опухоли по Бреслоу $3,7 \pm 1,09$ мм. Приведены данные о взаимосвязи экспрессии данного маркера с клинико-морфологическими критериями заболевания, а также обсуждены вопросы, связанные с особенностями дифференциальной диагностики меланомы кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, CD45, некротизация

CD45 IN CUTANEOUS MELANOMA CELLS AS A MANIFESTATION OF TUMOR ATYPIA

M.B. Aksenenko, L.A. Shestakova, T.G. Ruksha

V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

The expression of CD45 (hemopoietic cell marker) in cutaneous melanoma cells was studied in 96 patients (40 men and 56 women). The expression was detected in 17.5% patients, mainly with Clark's tumor invasion levels IV and V and Breslow's thickness of the tumor 3.7 ± 1.09 mm. Data on the relationship between this marker's expression and clinical morphological characteristics of the disease are presented. The differential diagnosis of cutaneous melanoma is discussed.

Key words: cutaneous melanoma, CD45, necrotization

Меланома кожи характеризуется высокой способностью к быстрому метастазированию в любые органы и ткани, а также возможностью имитировать другие типы доброкачественных и злокачественных неоплазий. Кроме того, для метастатической меланомы характерно наличие зон выраженной некротизации в опухолевом очаге [1]. Таким образом, при дифференциальной диагностике меланомы кожи достаточно часто возникают затруднения. Идентификация нескольких иммуногистохимических маркеров в значительной степени позволила оптимизировать дифференциальную диагностику меланомы кожи. В первую очередь для дифференциальной диагностики с немеланоцитарными новообразованиями в рутинной практике используют S-100, который обнаруживают в 97% меланом, а также Melan-A и HMB-45, выявляемые соответственно в 80 и 71% случаев [2]. Цитокератины AE1/AE3 и тироглобулины применяют для идентификации некротических опухолей [3]. Более того, показано, что экспрессия цитокератинов при метастатической меланоме кожи указывает на неблагоприятный прогноз и поэтому может быть использована как прогностический фактор [4]. Вместе с тем в литературе описаны случаи полного отсутствия S-100, HMB-45, Melan-A в первичной ме-

ланоме кожи [5]. Имеются также данные о том, что метастатическая меланома, происходящая из множественных первичных очагов, а также множественная рецидивирующая меланома теряют способность экспрессировать антиген меланомы Melan-A [6]. Говоря о некротической меланоме, следует отметить, что имеются данные о возможности полного отсутствия экспрессии маркеров меланомы в тех областях, где имелся коагуляционный некроз ткани [7]. Помимо этого, в литературе описаны случаи выявления в опухолевых клетках положительной реакции на антигены, не характерные для меланомы кожи, в частности CD45 [7]. CD45 является маркером гемопоэтических опухолей и в клетках меланомы кожи обычно не выявляется [8].

Цель исследования — анализ образцов меланомы кожи на наличие экспрессии CD45 клетками опухоли в связи с широким использованием CD45 как маркера гемопоэтических клеток.

Материалы и методы

Проведено исследование биоптатов кожи 96 больных (40 мужчин, средний возраст $52,16 \pm 4,02$ года, и 56 женщин, средний возраст $49,12 \pm 2,52$ года, меланомой кожи. У 21 (22,6%) больного меланома была локализована в об-

Сведения об авторах:

Аксененко Мария Борисовна — ассистент (aksenenko_mariya@mail.ru); Шестакова Людмила Анатольевна — кандидат мед. наук, доцент (patholog-ian@yandex.ru); Рукша Татьяна Геннадьевна — доктор мед. наук (tatyana_ruksha@mail.ru).

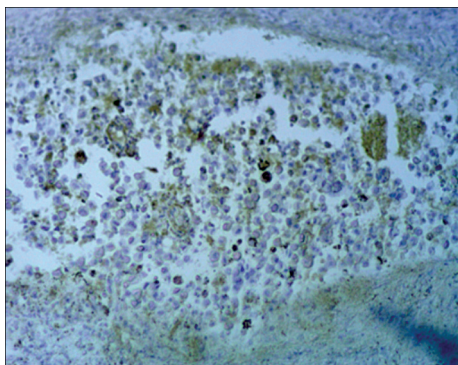


Рис. 1. Узел пигментной меланомы, поля некрозов опухолевых клеток, активно экспрессирующих CD45. Ув. 400.

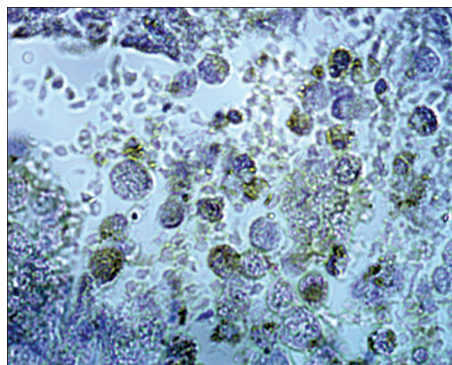


Рис. 2. Экспрессия CD45 опухолевыми клетками меланомы. Ув. 600.

ласти головы и шеи, у 20 (20,6%) — верхних конечностей, у 28 (28,8%) — туловища, у 27 (25%) — нижних конечности. В 1-ю группу ($n = 25$) вошли пациенты с поверхностно-распространяющейся меланомой, во 2-ю группу ($n = 24$) — с узловой меланомой, в 3-ю группу ($n = 24$) — с меланомой лентиго, в 4-ю группу ($n = 23$) — с акрально-лентигозной меланомой. Все пациенты находились на лечении в Красноярском краевом онкологическом диспансере.

Образцы кожи фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине. Срезы толщиной до 5 мкм подвергали иммуногистохимическому исследованию по стандартной методике с моноклональными антителами к CD45 ("Сорбент", Россия). Для визуализации использовали систему детекции Novo Link Polymer Detection System ("Leica", Великобритания). В дальнейшем срезы докрашивали гематоксилином. Подсчет положительно окрашенных клеток производили при увеличении 400 с помощью микроскопа Olympus BX-41.

Провели качественную оценку наличия экспрессии CD45 в гистологических препаратах. Кроме того, устанавливали взаимосвязь между экспрессией CD45 и прогностическими факторами заболевания (возраст, пол, локализация новообразования, гистологический подтип опухоли, толщина опухоли по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку, выраженность инфильтрации опухоли лимфоцитами, наличие изъязвления опухоли).

Статистический анализ полученных данных провели с помощью программы Statistica 6,0. Результаты исследования проверили на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. В случае нормального распределения использовали t -критерий Стьюдента. Для оценки качественных признаков применяли точный односторонний критерий Фишера, для оценки факта наличия корреляционных связей, их силы и направленности — коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Экспрессию CD45 в клетках меланомы определили у 17,5% больных. При оценке клинко-морфологических параметров получили следующие результаты. Распределение пациентов по полу было равномерным: в $52,9 \pm 2,13\%$ случаев экспрессия CD45 в клетках меланомы определялась у женщин и в $47,1 \pm 3,7\%$ случаев — у мужчин в возрасте от 44 лет до 81 года. Преимущественно данную группу составили пациенты с IV и V уровнями инвазии по Кларку ($53,2 \pm 5,4$ и $35,2 \pm 1,6\%$ соответственно), со средней толщиной опухоли по Бреслоу $3,7 \pm 1,09$ мм. Распределение пациентов по клинко-морфологической форме заболевания было следующим: поверхностно-распространяющаяся меланома оказалась у 17,6% больных, узловая меланома — у 35,2%, ленти-

го-меланома — у 17,6%, акрально-лентигозная меланома — у 29,4%. Новообразования локализовались в области нижних конечностей у 29,4% больных, верхних конечностей у 35,2%, головы и шеи у 23,5%, туловища у 11,7%. Не выявлено корреляционной взаимосвязи ни с одним из изучаемых прогностических признаков заболевания, таких как толщина опухоли по Бреслоу ($r = 0,32$; $\alpha = 0,05$), инвазия опухоли по Кларку ($r = 0,24$; $\alpha = 0,02$), локализация новообразования ($r = 0,36$; $\alpha = 0,02$), морфологическая форма заболевания ($r = 0,44$; $\alpha = 0,01$), пол ($r = 0,18$; $\alpha = 0,02$), возраст ($r = 0,25$; $\alpha = 0,02$), выраженность лимфоцитарного инфильтрата ($r = 0,38$; $\alpha = 0,05$).

Установлено, что наличие CD45-положительных опухолевых клеток наблюдается преимущественно в зонах некротизации опухоли (рис. 1, 2) у больных с IV и V уровнями инвазии по Кларку независимо от клинко-морфологической формы заболевания, а также пола, возраста, локализации опухоли, выраженности лимфоцитарного инфильтрата и наличия изъязвления опухоли. В литературе [9] указывается, что при массивной некротизации злокачественные опухоли (в частности, меланома) могут приобретать способность экспрессировать CD45. По данным литературы, некроз опухоли может рассматриваться в качестве морфологического маркера тканевой гипоксии, который коррелирует с увеличением толщины опухоли, а также со степенью инвазии узловой меланомы кожи. Кроме того, не исключена возможность активации в опухолевых клетках меланомы кожи при некрозе других внутриклеточных сигнальных путей посредством аутокринных механизмов.

Таким образом, появление экспрессии CD45 в клетках меланомы кожи может быть проявлением антигенного атипизма, способствующего дальнейшему прогрессированию опухоли, а также быть косвенным признаком нестабильности генома в клетках новообразования. Данные о возможной экспрессии CD45 в клетках меланомы кожи можно использовать при проведении дифференциальной диагностики меланомы кожи со злокачественными новообразованиями системы кроветворения.

Исследование выполнено в рамках проекта, поддержанного грантом Президента РФ для поддержки молодых российских ученых—докторов наук (МД-901.2013.7.Р.Т.Г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stoeter D., de Liguori Carino N., Marshall E., Poston G.J., Wu A. Extensive necrosis of visceral melanoma metastases after immunotherapy. *World J. Surg. Oncol.* 2008; 6: 30. doi: 10.1186/1477-7819-6-30.
2. Bachmann I.M., Ladstein R.G., Straume O., Naumov G.N., Akslen L.A. Tumor necrosis is associated with increased alpha-v beta-3 integrin expression and poor prognosis in nodular cutaneous melanomas. *BMC Cancer.* 2008; 8: 362. doi: 10.1186/1471-2407-8-362.
3. Judkins A.R., Roberts S.A., Livolsi V.A. Utility of immunohistochemistry in the evaluation of necrotic thyroid tumors. *Hum. Pathol.* 1999; 30(11): 1373—6.
4. Chen N., Gong J., Chen X., Xu M., Huang Y., Wang L., et al. Cytokeratin expression in malignant melanoma: potential application of in-situ hybridization analysis of mRNA. *Melanoma Res.* 2009; 19(2): 87—93.
5. Aisner D.L., Maker A., Rosenberg S.A., Berman D.M. Loss of S-100 antigenicity in metastatic melanoma. *Hum. Pathol.* 2005; 36(9): 1016—9.
6. Saleh F.H., Crotty K.A., Hersey P., Menzies S.W., Rahman W. Autonomous histopathological regression of primary tumors associated with specific immune responses to cancer antigens. *J. Pathol.* 2003; 200(3): 383—95.
7. Nonaka D., Laser J., Tucker R., Melamed J. Immunohistochemical evaluation of necrotic malignant melanomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 127(5): 787—91.
8. Taetle R., Ostergaard H., Smedsrud M., Trowbridge I. Regulation of CD45 expression in human leukemia cells. *Leukemia.* 1991; 5(4): 309—14.
9. Judkins A.R., Montone K.T., Livolsi V.A., van de Rijn M. Sensitivity and specificity of antibodies on necrotic tumor tissue. *Am. J. Clin. Pathol.* 1998; 110(5): 641—6.

Поступила 15.02.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.5-006.81.03-053.1-053.2

Врожденные невусы у детей

О.В. Дегтярев¹, В.В. Думченко², А.А. Шашкова², Э.Р. Алиева², Ю.Х. Хайрулин¹

¹ГБОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия; ²ГБУЗ АО Областной кожно-венерологический диспансер, Астрахань

Дан обзор литературы по врожденным порокам развития кожи у детей. Описаны редкие клинические случаи врожденного папилломатозного невуса и веррукозного эпидермального невуса у детей.

Ключевые слова: врожденный папилломатозный, веррукозный эпидермальный невус, клиника, этиология, лечение

CONGENITAL NEVUSES IN CHILDREN

O.V.Degtyarev¹, V.V.Dumchenko², A.A.Shashkova², E.R.Alieva², Yu. Kh. Khairulin¹

¹Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russia; ²Regional Dermatovenereological Center, Astrakhan, Russia

The authors review published data on congenital malformations of the skin in children. Rare clinical cases with congenital nevus papillomatosis and verrucous marginal nevus in children are presented.

Key words: congenital papillomatosis, verrucous marginal nevus, clinical picture, etiology, treatment

Термин "невус", означающий родимое пятно, впервые применил R. Virchow (1863 г.) для обозначения родимых пигментных пятен кожи. Более широкое толкование дал J. Jadasson (1914), включив в эту группу пороки развития и некоторые доброкачественные опухоли кожи (цит. по [1]).

Истинное значение термина "невус" предполагает наличие в новообразованиях меланоцитов или невусных клеток. Невус обычно развивается в первые годы жизни и особенно интенсивно — в юношеском возрасте. Все варианты истинных невусов являются производными меланоцитов — клеток, продуцирующих пигмент меланин, чем и объясняется цвет этих

новообразований [2]. Термин папилломатозный порок развития принадлежит А.К. Апатенко. Эти заболевания относят к порокам развития эпидермиса и по классификации ВОЗ причисляют к гамартомам, что подчеркивает их дисэмбриональное происхождение [1].

Клиническая картина папилломатозного порока развития характеризуется возникновением бородавчатых, папилломатозных разрастаний на любом участке кожного покрова, у лиц обоего пола в раннем детском возрасте. По данным А.Н. Шанина, они могут встречаться у членов одной семьи. Различают две клинические формы: ограниченную и диссеми-

Сведения об авторах:

Дегтярев Олег Владимирович — доктор мед. наук, профессор (nad502185@yandex.ru); Думченко Вадим Викторович — кандидат мед. наук; Шашкова Алла Анатольевна — врач-дерматовенеролог (shashkova.aa@mail.ru); Алиева Эмира Ренатовна — врач-дерматовенеролог; Хайрулин Юрий Халифович — кандидат мед. наук, доцент.