

К ВОПРОСУ ПАТОГЕНЕЗА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Л.Я. Розенко, Е.М. Франциянц, Ф.Р. Джабаров, К.В. Макарова

*«ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Росмедтехнологий», г. Ростов-на-Дону
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63, e-mail: rnioi@list.ru*

Проанализированы параметры антиокислительной (АО) системы организма у 48 пациентов с базально-клеточным раком кожи (БКРК) без рецидивов и у 21 больного, имевшего рецидивирующее течение БКРК. Установлено, что при рецидивах имеется исходно низкое содержание витаминов Е и А в лимфоцитах, разнонаправленный их уровень в нейтрофилах крови. Коэффициент накопления витамина А в лимфоцитах, нейтрофилах и эритроцитах крови больных II группы после лечения остается существенно выше нормативных значений соответственно в 2,6, в 4,9 и в 1,6 раза, а по отношению к показателям больных I группы соответственно в 2,2, 4,3 и 2 раза. Эти изменения коррелируют с показателями ферментов в ткани опухоли. Целесообразно более радикальное лечение у больных с БКРК, имеющих выявленные нарушения.

Ключевые слова: базально-клеточный рак кожи, антиоксидантная система.

TO THE PROBLEM OF PATHOGENESIS OF BASAL-CELL SKIN CANCER RECURRENCES

*L.Ya. Rosenko, E.M. Frantziyantz, F.R. Dzhabarov, K.V. Makarova
Rostov Cancer Research Institute of Russian Medical Technologies, Rostov-on-Don
14, Line Street, 63, 344037, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru*

Parameters of antioxidant system of the organism have been analyzed in 48 patients with basal-cell skin cancer without recurrences and in 21 patients matched for clinical parameters but having basal-cell skin cancer with long-term follow-up recurrence. In the group with recurrences, initially low concentration of vitamins E and A in lymphocytes and their alternate level in neutrophils have been determined. After treatment, coefficient of accumulation of vitamin A in lymphocytes, neutrophils and erythrocytes of blood of group II patients remains 2,6; 4,9 and 1,6 times higher than the normal limits, respectively and 2,2; 4,3 and 2 times higher compared to group I patients. These changes correlate with enzyme parameters in tumor tissue. More radical treatment is advisable for patients with basal-cell skin cancer having revealed deviations.

Key words: basal-cell skin cancer, antioxidant system.

Базально-клеточный рак кожи (БКРК) характеризуется многообразием клинических проявлений, в частности склонностью к рецидивированию, которое варьирует в достаточно больших пределах от 2–7 % до 13,6–21,6 % [4, 5, 10, 11, 15] и практически не зависит от метода лечения. Опухоль рецидивирует у 40 % больных в течение 10 лет после лечения, и нередко случаи длительного (годами) неэффективного лечения базалиомы [9]. Факторами, способствующими развитию рецидивов, являются: большие размеры опухоли, инфильтративно-язвенный тип роста с глубокой инвазией и периневральным распространением, локализация БКРК на коже носа, носогубного треугольника либо на коже нижнего века с вовлечением интермаргинального пространства [5–7, 12]. Частота рецидивирования повышается при развитии злокачественного очага на фоне факультативных

предраков кожи. Склонность к рецидивированию БКРК имеет место при морфологических вариантах, характеризующихся повышенным синтезом опухолевыми клетками фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) наряду с повышением пролиферативной (p53, Ki-67) и понижением их антиапоптотической (bcl-2) активности [12]. Известные этиопатогенетические моменты не позволяют однозначно объяснить причины развития локализованного процесса или возникновения клинической формы с упорно рецидивирующим течением. Канцерогенные агенты, ультрафиолетовое облучение, длительный стресс, любые другие неблагоприятные воздействия на организм активируют процессы антиокислительной системы (АО), являющиеся неотъемлемой частью метаболизма организма. Считается доказанным, что нарушения механизмов и интенсивность сдвигов активности АО

системы соответствуют характеру течения заболевания, а в организме-опухоленосителе создан заведомо неблагоприятный фон [1–3, 14].

Целью исследования явилось изучение ряда показателей состояния АО системы организма у больных с различными вариантами течения БКРК.

Материал и методы

В ретроспективное исследование вошли 69 больных с морфологически верифицированным БКРК стадии $T_{1-2}N_0M_0$, которые были распределены на 2 группы независимо от варианта использованного лечения. В I группу были включены 48 больных с пролеченным локализованным очагом рака без признаков рецидивирования (БР) процесса в течение 3 лет. Вторую (II) группу составил 21 пациент с 2–4-кратным морфологически установленным рецидивом (Р) локализованного очага поражения БКРК, развивавшимся через 9–12 мес в зоне любого лечебного воздействия.

У сопоставимых по возрасту больных первичный очаг в подавляющем большинстве случаев локализовался на коже лица, включая орбитальную зону и веки, в том числе в I группе у 37 из 48 (77,1 %), во II – у 15 из 21 (71,4 %) пациента. На коже туловища и конечностей – у 10,4 % и 14,3 % больных соответственно. В остальных случаях очаги поражения располагались на коже волосистой части головы, на шее и ушных раковинах. В I группе с $T_1N_0M_0$ и $T_2N_0M_0$ было соответственно – 66,7 % и 33,3 %, во II группе – 57,1 % и 42,9 % больных. В I и II группах нодулярный (крупно- и мелкоузловой) рост опухоли имелся соответственно у 43,8 % и у 42,9 % больных; поверхностная (экземоподобная или рубцово-атрофичная) форма – у 33,3 % и 38,1 %; инфильтративно-язвенное поражение – у 14,6 % и 9,5 % пациентов; с включением пигмента – у 8,3 % и 9,5 % больных. Гистологические варианты БКРК были также однотипны: поверхностный мультицентрический – у 31,3 % больных в I группе, у 47,6 % – во II. Соответственно по группам солидно-аденоидный вариант (нодулярный) – в 60,4 % и в 42,9 % случаев. С придатковой дифференцировкой – у 8,3 % и у 9,5 % человек соответственно.

До начала и через 2 мес после проведения любого варианта лечения у всех больных с

БКРК в плазме, эритроцитах, лимфоцитах и нейтрофилах крови больных по стандартным методикам определяли уровень витаминов А и Е как показатель активности неферментативного звена АО защиты. Параллельно были вычислены коэффициенты их накопления. Лимфоциты и нейтрофилы выделяли из гепаринизированной крови в градиентах плотности фикал-верографин с последующим подсчетом клеток в камере Горяева. При анализе показателей ферментативного звена исследовали: активность супероксиддисмутазы (СОД); суммарную перекисную активность (СПА); активность каталазы. Контрольную группу по АО системе организма составили 20 здоровых доноров соответствующего возраста. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критериям Стьюдента и углового преобразования Фишера.

Результаты и обсуждение

У всех больных с БКРК, вошедших в исследование, были проанализированы основные параметры АО системы. На основании ретроспективного клинического анализа больные были разделены на указанные выше группы. Динамика показателей неферментативного звена АО системы в сравниваемых группах представлена в табл. 1. Установлено, что до лечения содержание витамина Е в лимфоцитах и нейтрофилах крови больных I группы существенно превышало нормативные значения соответственно в 2,3 и в 2,7 раза. Во II группе, напротив, было выявлено существенное снижение этих показателей в лимфоцитах в 4,8 раза и в нейтрофилах в 1,7 раза по отношению к норме и соответственно в 11 и в 4,6 раза в сравнении с группой без рецидивов. При этом во II группе наблюдалось снижение содержания витамина Е и в эритроцитах в 1,8 и в 2,5 раза соответственно в отношении как нормы, так и показателей I группы пациентов.

В группе с «Р» уровень витамина А в лимфоцитах был существенно ниже нормы и показателей в I группе, а в нейтрофилах, наоборот, выше соответствующих показателей в среднем

Таблица 1

Уровни витаминов Е и А и коэффициенты их накопления в плазме и форменных элементах крови больных с различными вариантами течения рака кожи

Показатели	Группы больных				Норма
	Без рецидива		Рецидивирующие		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Витамин Е					
Лимфоциты	17,6 ± 1,8^	7,4 ± 1,7*	1,6 ± 0,3^#	4,2 ± 1,1^*#	7,7 ± 1,2
Нейтрофилы	24,7 ± 3,1^	10,8 ± 2,6*	5,4 ± 1,2^#	6,3 ± 0,9	9,2 ± 1,4
Плазма (пл)	0,51 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,53 ± 0,06	0,51 ± 0,08	0,53 ± 0,07
Эритроциты	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,7 ± 0,07^#	1,0 ± 0,1*	1,3 ± 0,3
Витамин А					
Лимфоциты	8,2 ± 1,8	6,1 ± 0,9	3,9 ± 0,8^#	4,7 ± 0,4	5,1 ± 0,4
Нейтрофилы	3,7 ± 0,9	4,0 ± 0,9	8,3 ± 1,2^#	6,2 ± 1,0	4,0 ± 0,8
Плазма (пл)	0,36 ± 0,07^	0,93 ± 0,06*	0,36 ± 0,07^	0,34 ± 0,05^#	1,1 ± 0,08
Эритроциты	0,6 ± 0,1^	0,83 ± 0,07*	0,5 ± 0,04^	0,6 ± 0,08^#	0,97 ± 0,07
Коэффициент накопления витамина Е					
Лимфоциты /пл	37,5 ± 4,9^	12,8 ± 1,9	3,1 ± 0,9^#	8,1 ± 2,0*	14,0 ± 3,3
Нейтрофилы/пл	55,0 ± 5,9^	18,0 ± 2,5	11,2 ± 1,6#	12,1 ± 1,9#	18,4 ± 3,8
Эритроциты/пл	2,1 ± 0,8	2,3 ± 0,5	1,3 ± 0,2^	1,97 ± 0,3	1,98 ± 0,2
Коэффициент накопления витамина А					
Лимфоциты/пл	29,8 ± 4,6^	6,7 ± 1,1	10,8 ± 2,1^#	14,6 ± 2,3^#	5,7 ± 1,2
Нейтрофилы/пл	11,3 ± 1,8^	4,1 ± 0,9	24,0 ± 2,3^#	17,5 ± 3,1^#	3,6 ± 0,8
Эритроциты/пл	1,8 ± 0,1^	0,89 ± 0,09	1,5 ± 0,09^#	1,8 ± 0,09^#	0,92 ± 0,07

Примечания: единицы измерения показателей: лимфоциты и нейтрофилы – мг белка/10⁶, плазма и эритроциты – ед/мл; * – различия статистически значимы внутри группы до и после лечения (p<0,05); [^] – различия статистически значимы по сравнению с показателями у доноров (p<0,05); # – различия статистически значимы по сравнению с группой больных без рецидивов (p<0,05).

в 2 раза. При этом в обеих группах содержание витамина А было существенно ниже нормативных значений в плазме и эритроцитах, что может свидетельствовать о том, что в их мембранах имеют место глубокие структурно-функциональные нарушения.

После проведенного лечения отмечена тенденция к нормализации показателей неферментативного звена АО системы в крови больных «БР». Напротив, у больных с «Р» сохранялось низкое содержание витамина Е в лимфоцитах соответственно по отношению к норме и I группе в 1,8 раза, а витамина А в эритроцитах в 1,6 раза и в 1,4 раза.

Известно, что для нормального функционирования организма, прежде всего, имеет значение не абсолютное содержание каких-либо веществ, а сложные системы их взаимосвязи и взаимная регуляция. С этих позиций было интересно изучить коэффициенты накопления (Кн) витаминов А и Е в форменных элементах крови,

определяемые как отношение содержания данных витаминов в клетках крови к их уровню в плазме (табл. 1). Выявлено, что в конце лечения Кн витаминов антиоксидантов в иммунокомпетентных клетках больных «БР» полностью нормализовались. Этого не произошло в группе пациентов с развившимся впоследствии рецидивом БКРК. Так, Кн витамина А в лимфоцитах, нейтрофилах и эритроцитах крови больных с «Р» остался существенно выше нормативных значений соответственно в 2,6, 4,9 и 1,6 раза, а по отношению к показателям больных «БР» соответственно в 2,2, 4,3 и 2 раза. Кн витамина Е в нейтрофилах остался в конце лечения на 32,8 % ниже значения аналогичного показателя в I группе, который в этот срок находился в пределах нормы.

Итак, по исходным данным отличительной особенностью больных с рецидивным течением процесса является исходно низкое содержание витаминов Е и А в лимфоцитах, разнонаправлен-

Таблица 2

Показатели ферментативного звена в плазме и форменных элементах крови больных с различным вариантом течения рака кожи

Показатели	Группы больных				Норма
	Без рецидива		Рецидивирующие		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Каталаза					
Лимфоциты	3,5 ± 0,5	5,1 ± 1,1	2,9 ± 0,4	3,1 ± 0,3	4,6 ± 0,8
Нейтрофилы	4,1 ± 0,7	5,3 ± 0,8	3,2 ± 0,2	3,6 ± 0,3#	5,0 ± 1,0
Плазма	98,1 ± 8,4^	67,4 ± 6,6	84,7 ± 7,2	92,5 ± 6,9#	76,85 ± 5,8
Эритроциты	3642,6 ± 166,3^	3347,4 ± 170,2^	3572,3 ± 164,1^	3605 ± 152,9^	1772,7 ± 15
Суммарная пероксидазная активность (СПА)					
Лимфоциты	0,02 ± 0,009	0,02 ± 0,005	0,03 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,03 ± 0,004
Нейтрофилы	0,07 ± 0,001	0,05 ± 0,01	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,02^*#	0,049 ± 0,008
Плазма	2,9 ± 0,9	1,9 ± 0,6	7,6 ± 1,9 ^#	5,5 ± 1,8^#	1,8 ± 0,5
Супероксиддисмутаза (СОД)					
Лизат	155,8 ± 14,7	146,1 ± 7,7^	139 ± 13,5^	145 ± 13,1^*	171,5 ± 1,1
Лимфоциты	0,04 ± 0,005^	0,08 ± 0,003^	0,1 ± 0,04^	0,04 ± 0,003^*#	0,38 ± 0,05
Нейтрофилы	0,38 ± 0,07	0,36 ± 0,08	0,08 ± 0,01^	0,52 ± 0,06^*	0,3 ± 0,05
Значения коэффициента СОД/СПА					
Лимфоциты	2,7 ± 0,9^	4,2 ± 0,5^	3,5 ± 0,6^	1,4 ± 0,07^*#	9,1 ± 1,0
Нейтрофилы	5,5 ± 1,4^	7,2 ± 1,4	1,1 ± 0,4^#	4,3 ± 0,6^*	7,3 ± 0,9

Примечания: единицы измерения показателей: лимфоциты и нейтрофилы – мг белка/10⁶, плазма и эритроциты – ед/мл; * – различия статистически значимы внутри группы до и после лечения (p<0,05); ^ – различия статистически значимы по сравнению с показателями у доноров (p<0,05); # – различия статистически значимы по сравнению с группой больных без рецидивов (p<0,05).

ный их уровень в нейтрофилах крови, что может являться отражением нарушения метаболизма иммунокомпетентных клеток, которым отводится вполне определенная роль в патогенезе опухолевого роста. При этом рост большинства опухолей у человека сопровождается низким содержанием антиоксидантов в крови. В конце лечения показатели неферментативного звена оказываются на высоком уровне, характерном для исходных данных больных I группы. При этом отмечался диссонанс между уровнем витамина А и коэффициентом его накопления в соответствующих клетках крови. Задержание этого витамина мембранами лимфоцитов и нейтрофилов может приводить к изменению их функций, поскольку витамин А необходим для реализации специфического действия иммунокомпетентных клеток [8]

Уже установлена тесная связь ферментативного и неферментативного звеньев системы АО защиты как единого функционального образования. Экспериментальными исследованиями установлено, что активность СОД снижается в

организме животных, начиная с ранних стадий опухолевого роста, и достигает минимального значения к моменту их гибели [13].

Показатели ферментативного звена АО системы (табл. 2) свидетельствуют об определенных различиях, имеющих у больных сравниваемых групп. Было установлено, что в целом до лечения для всех больных с БКРК было характерно достоверное повышение активности каталазы в эритроцитах по сравнению с нормой, в среднем, в 2 раза и существенное снижение активности СОД в лимфоцитах – в 9,5 раза в I группе и в 3,8 раза во II группе. При этом в случаях с рецидивным процессом отмечено существенное повышение СПА в плазме – выше показателей у доноров в 4,2 раза и в 2,6 раза по сравнению с показателями «БР». За счет очень низкой активности СОД исходное соотношение СОД/СПА в нейтрофилах у больных с «Р» было почти в 7 раз ниже нормы и в 5 раз ниже значений больных «БР». У больных I группы после лечения наступила либо нормализация большинства показателей ферментативного звена, либо сохране-

Таблица 3

**Показатели ферментативных и неферментативных антиоксидантов
в ткани здоровой кожи и БКРК**

Показатели	БКРК без рецидива (n=25)	Ткань рецидива БКРК (n=18)	Здоровая кожа (контроль) (n=20)
Витамин Е	2,1 ± 0,3	8,5 ± 0,5 ^{^*}	1,8 ± 0,3
Витамин А	0,7 ± 0,1 4	2,7 ± 0,6 ^{^*}	0,6 ± 0,1
СОД	1,6 ± 0,4	4,5 ± 0,5 ^{^*}	2,7 ± 0,8
СПА	15,9 ± 1,1 [^]	9,2 ± 0,9 ^{^*}	28,5 ± 1,6
СОД/СПА	0,15 ± 0,02	0,6 ± 0,1 ^{^*}	0,12 ± 0,03
Каталаза	13,8 ± 1,4	17,0 ± 1,1	12,2 ± 1,1

Примечания: * – различия статистически значимы по сравнению с группой больных без рецидивов (p<0,05); ^ – различия статистически значимы по сравнению с показателями у доноров (p<0,05).

ние их исходного уровня. В противоположность этому во II группе после лечения сохранялся дисбаланс в работе ферментативного каскада АО-ферментов, проявляющийся в дальнейшем падении соотношения СОД/СПА в лимфоцитах ниже нормы в 6,5 раза, в 3 раза от показателей I группы и в 2,5 раза от исходных значений. При этом восстановление СОД/СПА в нейтрофилах произошло лишь на 25 %.

После оперативных вмешательств нами для анализа особенностей АО статуса была исследована ткань 20 образцов здоровой кожи, 25 очагов БКРК и 18 образцов повторно иссеченных рецидивов рака (табл. 3). Обнаружено, что в ткани рецидива содержание витаминов А и Е было выше по сравнению со здоровой кожей в 4,5 и 4,7 раза соответственно. Показатели звеньев АО системы в ткани больных I группы не отличались от контрольных значений. В рецидивной ткани активность СОД была на 66,7 % выше, чем в здоровой коже, а СПА, напротив, в 3,1 раза ниже. Коэффициент СОД/СПА был ниже, в среднем, в 2 раза, чем в I группе и нормативных данных.

Таким образом, впервые выявлены существенные различия накопления ферментативных и неферментативных антиоксидантов в тканях с различными вариантами течения БКРК, имеющих, по-видимому, важное патогенетическое значение в формировании рецидива рака кожи. Анализируя результаты настоящего исследования, можно отметить, что развитие рецидивов БКРК связано с активацией антирадикальной

и антиокислительной активности ткани, обусловливающей повышенную пролиферативную способность элементов дермы, нарушающей как процессы клеточного деления, так и процессы контактного торможения, связанные с конформационными переходами в мембранах клеток. Такое состояние АО статуса ткани сопряжено со снижением уровня антиокислительных факторов в клетках периферической крови, участвующих в реализации иммунного ответа организма, может способствовать состоянию иммуносупрессии, что, в свою очередь усугубляет течение злокачественного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Прокопенко В.М., Бурмистров С.О. и др. Свободнорадикальные процессы в сыворотке крови, печени и тонкой кишке при канцерогенезе, индуцируемом 1,2-диметилгидразином у крыс // Вопросы онкологии. 1997. Т. 43, № 6. С. 618–622.
2. Барсуков В.Ю., Темников Р.А., Чеснокова Н.П. Состояние процессов липопероксидации у больных при раковом поражении прямой кишки // Тезисы докладов V Международной конференции «Биоантиоксидант». М., 1998. С. 197–198.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов биологических мембран. М.: Медицина, 1972.
4. Доможирова А.С., Васильченко М.В. Лучевое лечение базально-клеточного рака кожи лица // Стандартизация в онкологии. Челябинск, 2002. С. 67–69.
5. Курдина М.И., Тымчишина М.В. Выявление злокачественных опухолей кожи при диспансеризации // Тезисы I съезда онкологов. СПб.; М., 1996. Ч. II. С. 402.
6. Панова И.Е., Усова Р.А., Семенова Л.Е. и др. Тактика лечения различных клинических форм базально-клеточного рака периокулярной локализации // Стандартизация в онкологии. Челябинск, 2002. С. 44–46.
7. Панова И.Е. Рецидивирование базально-клеточного рака кожи век // РМЖ. Приложение Клиническая офтальмология. 2006. Т. 7, № 1. С.11–14.

8. Плещитый К.Д., Лидак М.Ю. Витамин А и синтетические ретиноиды в иммунологии и онкологии. Рига, 1984.

9. Рындин В.Д., Петрович П.И., Красницкий Ю.Н. и др. Длительное рецидивирующее течение базалиомы с метастазами в легкое // Клиническая медицина. 1988. № 12. С. 101–103.

10. Савельева А.Е. Факторы риска развития рецидивов базально-клеточного рака кожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 24 с.

11. Усова Р.А. Базально-клеточный рак кожи век: эпидемиология, клинико-морфологическая характеристика: Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2002.

12. Чупров И.Н. Особенности рецидивирования базально-клеточного рака кожи // Материалы Всероссийской конференции

с международным участием: 100-летие Российского общества патологоанатомов. СПб., 2009. С. 345–347.

13. Avila M.A., Fuchs A.J., Lusshg E.B. Total liver superoxide dismutase and serum ceruloplasmin oxidase activities along with murine mammary tumor growth // J. Exp. Clin. cancer. Res. 1988. Vol. 7 (3). P. 187–191.

14. Ebbelhof E., Langkjer S.T. Comparison between different parameters of cell viability. In vitro studies in a human cervix cancer cell line // J. Exp. Clin. Cancer Res. 1995. Vol. 14 (1). P. 95–101.

15. Randle H.W. Basal cell carcinoma. Identification and treatment of the high-risk patient // Derm. Surg. 1996. Vol. 22 (3). P. 255–261.

Поступила 10.02.10