

УДК 616-006; 616-5

И. Н. Чупров

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗНЫХ ТИПОВ РОСТА БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) представляет собой гетерогенную по клиническим проявлениям группу опухолей [1, 2]. Неоднократно отмечалось, что по биологическому поведению разные виды БКРК можно условно разделить на неагрессивные и агрессивные (рецидивирующие, проникающие, метастазирующие) формы [3].

В современной морфологической классификации опухолей кожи ВОЗ (Lyon, 2006) [4] кроме традиционных гистологических форм впервые присутствуют формы роста БКРК. По этому параметру принято выделять поверхностный, нодулярный, микронодулярный и инфильтративный БКРК. Их приоритетное расположение в классификации приближает последнюю по своей сути к клинико-морфологической, что является давно назревшей необходимостью. С нашей точки зрения, такие формы роста уместно именовать как *гистотопографический вариант*. По сути, они складываются из комплекса особых топографических соотношений и организации опухолевой паренхимы и стромы, что в совокупности формирует тот или иной тип роста опухоли.

Поверхностный БКРК характеризуется медленным интраэпидермальным ростом, гистологически представляя длительно существующие булавовидные базалоидные пролифераты, происходящие из эпидермиса, без нарушения целостности базальной мембраны.

Нодулярный вариант роста связан с формированием четко очерченной бляшковидной опухоли, из солидных, аденоидных, кистозных гистологических структур, организованных в мелко- или крупнонодулярный гистотопографический тип. Опухолевый узел располагается, как правило, не ниже уровня придатков кожи, характеризуется экспансивным ростом, без склонности к инвазии и разрушению тканей. Рецидивы после удаления практически отсутствуют. Именно с такими формами связан термин «базалиома». Нодулярный БКРК в некоторых случаях может переходить частично или полностью в инфильтративный тип, особенно в нижней, инвазивной своей части, что и становится определяющим в его прогнозе.

Инфильтративный вид БКРК характеризуется неправильными и нечеткими контурами с небольшим «жемчужным» валиком. Микроскопически мелкие солидные опухолевые комплексы составляют инфильтративно-рассеянный тип роста с выраженной фибропластикой опухолевых клеток, более глубоким уровнем инвазии. Отмечается повышенный риск развития рецидивов. Крайним проявлением этого вида является деструктирующий вариант БКРК, связанный с большими начальными размерами, значительной длительностью существования, распространением опухоли в подлежащие ткани с их разрушением, стойким

изъязвлением, регулярным рецидивированием. Такой вариант определяет групповой термин «базальноклеточный рак».

Целью работы явилась клинико-морфологическая оценка различных гистотопографических вариантов (типов роста) БКРК.

Материалы и методы. Изучены 1912 БКРК от 1869 больных (991 женщина и 878 мужчин). Возраст пациентов колебался от 19 до 95 лет (средний — $72,3 \pm 5,9$ года). Проведена оценка образований по различным группам клинических, морфологических, иммуногистохимических показателей с использованием методов вариационной статистики.

Клиническими характеристиками БКРК явились: локализация и диаметр образования, длительность существования опухоли, наличие изъязвления, частота и быстрота развития рецидивов, соотношение с окружающими тканями.

Группа морфологических показателей БКРК включала в себя гистотопографический вариант (тип роста), выраженность нарушения целостности базальной мембраны, уровень тканевой и частота периневральной инвазии, степень пролиферативной и антиапоптотической активности, наличие структур опухоли в крае резекции, выраженность и характер клеточного инфильтрата и ангиоматоза.

Иммуногистохимическая реакция проводилась в 47 случаях БКРК с различными гистотопографическими вариантами (поверхностных — 4, крупнонодулярных — 20, мелконодулярных — 13, инфильтративных — 10). Возраст пациентов колебался от 43 до 82 лет (средний — $68,7 \pm 2,3$ года).

Полученный материал после обычной процедуры приготовления микроскопических препаратов и установления диагноза при окраске гематоксилином-эозином с уточнением гистологического и гистотопографического варианта подвергался иммуногистохимическому исследованию авидин-биотин-пероксидазным методом с применением моноклональных антител к p53, Ki-67, bcl-2 («Novocastra», Великобритания), CD4, CD8, CD68, CD34, collagen IV («Dako», Дания). Для фоновой окраски использовался гематоксилин. Были поставлены положительные и отрицательные контроли. Оценка уровня экспрессии проводилась в процентах окрашенных ядер в гнездах опухолевых клеток. Выраженность клеточной инфильтрации в БКРК вычислялась посредством подсчета клеток инфильтрата (CD4, CD8, CD68-положительных) в 10 полях зрения при увеличении 100, произвольно взятых из разных участков опухоли. Площадь сосудов (в процентном отношении к площади опухоли) подсчитывалась как в пределах самого опухолевого узла, так и в пограничной с окружающей стромой зоне с использованием иммуногистохимического маркера CD34.

Статистическую обработку данных осуществляли с применением методов вариационной статистики программы Microsoft Excel XP. Значимость различий между отдельными группами оценивали с помощью χ^2 критерия Фишера и считали статистически достоверной при значении p не больше 0,05. Выявлялись корреляционные связи между признаками. Статистически значимыми считались данные при величине абсолютного значения коэффициента корреляции r не менее 0,4.

Результаты исследования. Основные клинические характеристики БКРК. Из 1733 БКРК подавляющее большинство локализовалось в области лица и шеи — 1542 (89,0 %), реже отмечались поражения туловища — 146 случаев (8,4 %), верхней конечности — 29 (1,7 %), нижней конечности — 16 (0,9 %).

Диаметр опухоли, за который принималось максимальное расстояние от одного края до другого, колебался от 2 до 150 мм (в среднем $14,2 \pm 2,1$ мм). Длительность существования

опухоли до ее удаления составила от 2 до 276 месяцев (в среднем $29,3 \pm 4,2$ месяца). Рецидивы развивались в среднем в 7,8 % случаев, о которых было известно. Сроки развития рецидивов колебались от 4 до 157 месяцев (в среднем $34,7 \pm 5,1$ месяца). В 253 БКРК (13,2 %) имелось изъязвление эпидермиса и поверхностных отделов дермы.

Основные морфологические показатели БКРК. Среди исследованных БКРК оказалось 132 поверхностных (6,9 %), 1193 нодулярных (62,4 %), 587 инфильтративных (30,7 %) с разной глубиной инвазии и деструкции подлежащих тканей.

Уровень инвазивного роста БКРК определялся по аналогии с предложенной Clark для меланомы кожи: 1 уровень соответствовал внутриэпидермальному росту, 2 — в пределах сосочковой дермы, 3 — в пределах ретикулярной дермы, 4 — уровень придатков кожи, 5 — прорастание в подлежащие ткани. Среди 1843 БКРК, в которых удалось определить этот параметр, 1 уровень инвазии был у 132 (7,2 %) опухолей, 2 — у 241 (13,1 %), 3 — у 334 (18,2 %), 4 — у 851 (46,2 %), 5 — у 285 (15,5 %) образований.

В 113 БКРК (5,9 %) имелись остатки опухолевой ткани в краях резекции, в 231 случае (12,1 %) — признаки периневральной инвазии.

Для поверхностного БКРК отмечена положительная экспрессия p53 в $16,75 \pm 2,31$ % единичных, не связанных друг с другом клеток, тяготеющих, впрочем, к базальному палисадообразному слою. В небольших солидных гнездах мелконодулярного варианта в $21,44 \pm 4,02$ % окрашивались палисадообразные клеточные структуры. В пластах крупнонодулярного БКРК иммунопозитивны были $31,63 \pm 5,67$ % клеток, равномерно распределенных по всему образованию. В инфильтративном варианте положительная экспрессия p53 присутствовала в $63,29 \pm 9,88$ % клеток с акцентом на периферию ядра.

Экспрессия Ki67 носила мозаичный характер, отличаясь в разных гистотопографических видах БКРК. В поверхностном варианте выявлялось $21,35 \pm 3,97$ % иммунопозитивных клеток, в мелконодулярном — $27,33 \pm 4,12$ %, в крупнонодулярном — $33,61 \pm 6,02$ %, инфильтративном — $55,71 \pm 8,73$ %.

Таким образом, в инфильтративном БКРК отмечался повышенный уровень пролиферативной активности по экспрессии p53 ($p = 0,015$) и Ki-67 ($p = 0,011$).

Экспрессия протоонкогена bcl-2 проявлялась как в виде интенсивной и равномерной окраски ядер, так и в виде тонкого ободка. В большинстве опухолевых гнезд положительно окрашивались группы клеток базального палисадообразного слоя, что составило для поверхностной формы $36,85 \pm 6,31$ %. Менее выраженная экспрессия отмечалась в нодулярном варианте — $20,56 \pm 3,32$ % клеток. В инфильтративном БКРК число иммунопозитивных опухолевых клеток составило абсолютный минимум из всех типов опухоли — $13,24 \pm 1,32$ %. Снижение уровня антиапоптотической активности в инфильтративном БКРК оказалось статистически достоверно ($p = 0,023$).

Изменения базальной мембраны, оцененные с помощью антител к коллагену IV типа, в той или иной степени имелись в каждом случае БКРК. Состояние базальной мембраны оценивалось как целостное, имеющее разрывы, отсутствующее. В поверхностном БКРК целостность базальной мембраны была сохранена. Базальная мембрана имела разрывы или полностью отсутствовала в $11,32 \pm 1,03$ % случаев нодулярного БКРК. Максимально повреждена базальная мембрана в $43,22 \pm 4,72$ % случаев инфильтративного БКРК, причем отсутствие базальной мембраны встречалось даже чаще, чем нарушение ее целостности.

В поверхностном БКРК скопления клеток инфильтрата располагались в основном в верхних отделах дермы, соответственно булавовидным выростам опухолевых клеток. В среднем обнаружено $43,2 \pm 6,86$ клетки на поле зрения. Для нодулярного и инфильтративного

БКРК эти показатели составили соответственно $32,2 \pm 4,54$ и $29,2 \pm 3,11$ клетки на поле зрения.

В поверхностном БКРК ввиду особенности этой формы подсчет производился только в пограничной области и выявил довольно большую плотность сосудов — $19,7 \pm 0,1$ %. В нодулярном БКРК вне зависимости от гистологического варианта опухоли площадь сосудов в пределах опухолевого узла составила $21,2 \pm 0,7$ %, несколько превышая таковой в пограничной зоне ($20,5 \pm 0,6$ %). В инфильтративном варианте БКРК площадь сосудов в зоне опухоли и в пограничной зоне составила соответственно $6,3 \pm 0,2$ и $10,7 \pm 0,4$ %.

Результаты корреляционного анализа. Корреляционные соотношения между основными клиническими и морфологическими показателями БКРК отражены в табл. 1.

Таблица 1

Корреляционные связи между клиническими и морфологическими показателями БКРК (r)

Клинический показатель	ГТВ	УИР	ОКР	ПНИ	КИ	АМ
Локализация	0,74*	0,11	0,07	0,14	0,09	0,13
Размер опухоли, мм	0,54*	0,14	0,14	0,67*	0,11	0,49*
Темп роста, мес.	-0,63*	0,27	0,13	-0,15	0,07	-0,53*
Частота рецидивов, %	0,77*	0,81*	0,60*	0,55*	0,10	0,09
Время развития рецидивов, мес.	-0,68*	0,22	0,21	0,21	0,20	-0,08
Наличие изъязвления	0,77*	-0,21	0,24	-0,23	0,17	0,19

Примечание. Морфологические параметры: ГТВ — гистотопографический вариант, УИР — уровень инвазивного роста, ОКР — наличие структур опухоли в краях резекции, ПНИ — перинеуральная инвазия, КИ — клеточный инфильтрат стромы, АМ — ангиоматоз. Здесь и в табл. 2 звездочкой отмечены статистически достоверные данные.

Как видно из таблицы, более крупные размеры образования оказались у нодулярного БКРК ($r = 0,54$; $p = 0,05$) и при локализации вне головы и шеи ($r = 0,58$; $p = 0,041$). В области головы и шеи гораздо чаще встречался инфильтративный вариант БКРК ($r = 0,74$; $p = 0,005$). Наименьшая длительность существования образования также присуща инфильтративному варианту БКРК ($r = -0,63$; $p = 0,007$). Частота развития рецидивов после хирургического удаления БКРК закономерно коррелировала с наличием остатков опухолевой ткани в краях резекции ($r = 0,81$; $p = 0,004$), уровнем инвазивного роста ($r = 0,60$; $p = 0,018$) и инфильтративным вариантом ($r = 0,77$; $p = 0,007$). Для инфильтративного БКРК было характерно раннее развитие рецидивов ($r = -0,68$; $p = 0,04$) и частое изъязвление опухоли ($r = 0,77$; $p = 0,009$). Более выраженный ангиоматоз сочетался с быстрым ростом опухоли ($r = -0,53$; $p = 0,01$) и большими ее размерами ($r = 0,49$; $p = 0,03$). Перинеуральная инвазия чаще наблюдалась в крупных ($r = 0,67$; $p = 0,006$) и склонных к рецидивированию ($r = 0,55$; $p = 0,04$) БКРК. Выраженность и характер клеточной инфильтрации также не имели существенных отличий в разных типах БКРК.

Корреляционные соотношения между уровнем экспрессии использованных иммуногистохимических маркеров и основными клинико-морфологическими показателями БКРК отражены в табл. 2.

Как следует из таблицы, повышение уровня пролиферативной активности опухолевых клеток (Ki-67 и p53) коррелировало с более частыми рецидивами: $r = 0,74$ и $r = 0,63$ соответственно. Кроме того, уровень Ki-67 сочетался с быстрым темпом роста опухоли ($r = -0,61$) и ранним рецидивированием ($r = -0,71$). Аналогичная, но обратно пропорциональная корреляция обнаружена для антиапоптотической

Таблица 2

Корреляционные связи между уровнем экспрессии иммуногистохимических маркеров и клинико-морфологическими показателями БКРК (r)

Клинический параметр	Ki-67	p53	bcl-2	Collagen IV
Локализация	0,08	0,13	-0,20	0,04
Размеры опухоли, мм	0,09	0,15	0,17	0,22
Темп роста, мес.	-0,61*	-0,18	0,63*	-0,15
Частота рецидивов, %	0,74*	0,63*	0,06	0,09
Время развития рецидива, мес.	0,71*	0,23	-0,53*	-0,06
Наличие изъязвления	0,13	-0,21	0,17	0,08

активности: повышение уровня bcl-2 коррелировало с медленным ростом опухоли ($r = 0,63$), поздними рецидивами ($r = -0,53$). Не выявлено достоверных корреляционных связей между основными клинико-морфологическими показателями БКРК и уровнем экспрессии коллагена IV типа.

Обсуждение результатов. Значительное, статистически достоверное повышение экспрессии p53 и Ki-67 является неблагоприятным маркером агрессивности БКРК, что особенно выражено при инфильтративном типе роста. Схожие данные приводятся и другими авторами [5, 6]. Обнаруженное нами снижение уровня антиапоптотической активности в инфильтративном БКРК также подтверждается другими исследованиями [4]. Таким образом, по мере повышения пролиферативной и снижения антиапоптотической активности нарастают агрессивные проявления БКРК — глубокий инвазивный рост, частое и быстрое развитие рецидивов.

Сохранность базальной мембраны в поверхностном БКРК соответствует представлениям о длительном существовании этого варианта без инвазивного роста. Выраженное повреждение базальной мембраны в инфильтративном БКРК, отмечаемое и другими авторами [7], по-видимому, облегчает инвазивный рост опухоли. Местная клеточная реакция, имея тенденцию к снижению интенсивности в последовательности: поверхностный — нодулярный — инфильтративный БКРК, по всей вероятности отражает меньшую эффективность клеточной реакции при агрессивном варианте роста опухоли. Вполне закономерно выявленное усиление ангиоматоза в БКРК с быстрым темпом роста и крупными размерами образования [8].

В заключение можно сделать следующие выводы. Комплексное клинико-морфологическое исследование со статистической достоверностью установило ряд маркеров, имеющих прогностическое значение: глубокий инвазивный рост опухоли и вовлечение в опухолевый рост периферических нервов, повышение экспрессии пролиферативных маркеров p53 и Ki-67 и снижение антиапоптотического маркера bcl-2.

Гистотопографический вариант является определяющим в классификации БКРК, максимально отвечая современному клинико-морфологическому принципу патоморфологии. При клинико-морфологическом анализе представляется рациональным выделять по крайней мере три гистотопографических варианта БКРК, различающихся по своим макро-, микроскопическим характеристикам и биологическим потенциям. К ним относятся поверхностный, нодулярный и инфильтративный БКРК. Наиболее агрессивной формой БКРК является инфильтративная, которая сочетается с целым рядом морфологических маркеров, имеющих неблагоприятное прогностическое значение.

Морфологическое заключение по БКРК должно включать в себя гистотопографический вариант, гистологическую форму, уровень инвазивного роста, наличие периневрального роста, изъязвления и остатков опухолевой ткани в краях резекции.

Литература

1. Молочков В. А., Снарская Е. С., Франк Г. А., Завалишина Л. Э. Иммуногистохимические особенности базально-клеточного и метатипического рака кожи // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. 2005. № 1. С. 4–8.
2. Снарская Е. С., Молочков В. А. Базалиома. М., 2003. 324 с.
3. Asilian A., Tamizifar B. Aggressive and neglected basal cell carcinoma // Dermatol. Surg. 2005. Vol. 31. № 11. P. 1468–1471.
4. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Skin Tumour / Eds. P. E. Le Boit, G. Burg, D. Weedon, A. Sarasain. Lyon, 2006. 457 p.
5. Ansarin H., Daliri M., Soltani-Arabshahi R. Expression of p53 in aggressive and non-aggressive histologic variants of basal cell carcinoma // Eur. J. Dermatol. 2006. Vol. 16. № 5. P. 543–547.
6. Auepemukiat S., Boonyaphiphat P., Thongsuksai P. p53 expression related to the aggressive infiltrative histopathological feature of basal cell carcinoma // Histopathology. 2002. Vol. 40. № 6. P. 568–573.
7. Cernea C. R., Ferraz A. R., de Castro I. V. Evaluation of basement membrane status in aggressive skin carcinomas with skull base invasion: a case-control study // Ann. Diagn. Pathol. 2005. Vol. 9. № 3. P. 130–133.
8. Cernea C. R., Ferraz A. R., de Castro I. V. Angiogenesis and skin carcinomas with skull base invasion: a case-control study // Head Neck. 2004 Vol. 26. № 5. P. 396–400.

Статья принята к печати 17 декабря 2008 г.