Методы диагностики базально-клеточного рака кожи

А.И. ЮРЧЕНКО[1], Н.И. ИНДИЛОВА[1], Н.Н. ПОТЕКАЕВ[2], Л.В. ЧЕРВОННАЯ[3], С.Б. ТКАЧЕНКО[1], А.А. КОЛОБЯКОВ[1], Т.С. КУЗЬМИНА[1]

[1]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; [2]ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии»; [3]Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Methods of diagnostics of basal cell skin cancer

A.I. YURCHENKO, N.I. INDILOVA, N.N. POTEKAEV, L.V. CHERVONNAYA, S.B. TKACHENKO, A.A. KOLOBYAKOV, T.S. KUZMINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Moscow Research and Practical Centre of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow Health Department; State educational institution of higher professional education «Russian Medical Academy of Postrgraduate Education», Moscow

Представлены данные об эпидемиологии, классификации, клинико-патоморфологических особенностях базально-клеточного рака кожи. Рассмотрены современные методы его диагностики, в частности, неинвазивные, к которым относится лазерная конфокальная сканирующая микроскопия.

Ключевые слова: базалиома, классификация, диагностика, лазерная конфокальная сканирующая микроскопия.

The data on epidemiology, classification, clinical and pathomorphological features of basal cell skin cancer are presented. Also considered are modern methods for the diagnostics of this pathology with special reference to non-invasive modalities, such a laser confocal scanning microscopy (LKSM).

Key words: basalioma, classification, diagnostics, laser confocal scanning microscopy (LKSM).

Базалиома (синонимы: базально-клеточный рак — БКР, базально-клеточная эпителиома, карциноид кожи, базально-клеточная карцинома, кориумкарцинома, ulcus rodens) является самым распространенным злокачественным образованием кожи. Заболеваемость базалиомами высока во всем мире. Отмечается отчетливая тенденция к росту числа больных, темп которой соответствует общему росту заболеваемости злокачественными опухолями. В Австралии рак кожи диагностируется у 40 человек на 100 тыс. населения, в Европе и США — у 12—14, в России — у 25—27. По данным зарубежных авторов, базалиома наблюдается в 69—78% эпителиальных опухолей кожи. По данным отечественных источников (Госкомстат РФ, Московский НИИ косметологии МЗ РФ), базалиомы составляют 15,3% всех эпителиальных новообразований кожи.

Классическая диагностика базально-клеточного рака кожи (БКРК) включает гистологический метод, являющийся «золотым стандартом» диагностики базалиомы, и цитологию мазков, позволяющие верифицировать диагноз на основании обнаружения специфических патоморфологических признаков.

Биопсия опухоли при раке кожи обязательна, она позволяет установить гистологический тип опухоли и уменьшить число диагностических ошибок. Ее можно выполнять до проведения терапии, на амбулаторном этапе обследования больного и во время лечения, например при криодеструкции опухоли. Материал для гистологического исследования обычно берут из уплотненного края опухолевой язвы на границе с неизмененной тканью. Характерной гистологической структурой базалиомы является клеточный комплекс, состоящий из мелких, так называемых базалиоидных, интенсивно окрашенных клеток. Их ядра компактные, имеют округлую или овальную форму, гиперхромны при окрашивании гематоксилином, структура хроматина и ядрышки обычно незаметны, цитоплазма скудная и, как правило, базофильная. По периферии клеточных комплексов отмечается зона радиально расположенных более крупных клеток высокой призматической формы с овальными или слегка вытянутыми ядрами, так называемый частокол, или палисад, наличие которого является одним из главных гистологических признаков базалиомы. Опухолевые клетки не имеют межклеточных мостиков, чем и отличаются от клеток базального слоя нормального эпидермиса. В базалиомах нередко встречаются митозы, обычно правильные. Клеточно-волокнистая соединительнотканная строма опухоли формирует пучковые

© Коллектив авторов, 2012

Klin Dermatol Venerol 2012;2:24

[1]e-mail: anna@spamedia.ru
[2]e-mail: klinderma@mail.ru
[3]e-mail: rmapo@rmapo.ru

структуры, содержит мукоидную субстанцию, окрашивающуюся метахроматично толуидиновым синим, в ней часто видны инфильтраты из лимфоцитов и плазматических клеток. Между эпителиальными опухолевыми комплексами и стромой часто выявляются щели (характерный признак БКРК), которые многие авторы расценивают как артефакт фиксации, хотя не отрицается вероятность воздействия избыточной секреции гиалуронидазы.

Гистологическая картина БКР характеризуется чрезвычайным многообразием структур. В опухолях часто обнаруживаются признаки разной клеточной дифференцировки, наличие зернистости или пигмента, что явилось причиной появления множества гистологических классификаций.

В нашей стране пользуются классификацией, предложенной А.П. Апатенко. Автором были выделены следующие группы базалиом:

1. Недифференцированные или малодифференцированные базалиомы:

А) недифференцированная базалиома преимущественно солидного строения (иногда с наличием едва уловимой железистой или пилоидной дифференцировки);

Б) пигментированная базалиома;

В) поверхностная мультицентрическая базалиома.

2. Дифференцированные базалиомы:

А) с железистой дифференцировкой (аденоидная);

Б) с пилоидной дифференцировкой (трихобазалиома);

В) с сальной дифференцировкой;

Г) с плоскоэпителиальной (эпидермоидной) дифференцировкой;

Д) сложного строения (с наличием разных типов дифференцировки).

3. Особые формы базалиом:

А) склеродермоподобная (или «морфеа»);

Б) базалиома типа фиброэпителиальной опухоли Пинкуса;

В) базалиома, возникшая в стенке эпидермальной кисты.

Разделение базалиом на недифференцированные и дифференцированные формы, а дифференцированных — на отдельные морфологические варианты в соответствии с типом дифференцировки носит в известной мере условный характер. «Чистые» морфологические варианты встречаются достаточно редко. Как правило, в каждой опухоли в том или ином количестве обнаруживаются недифференцированные и дифференцированные структуры, а также различные их сочетания.

Из более поздних классификаций следует упомянуть две. Классификация, предложенная T. Wade и A. Ackerman, в которой авторы выделяют 26 самостоятельных гистологических вариантов базалиомы, не объединяя их в какие-либо группы, что облегчает дифференциальную диагностику БКР, отражает все их возможное разнообразие. В 1991 г. L. Lowe и R. Rapini разработали классификацию, основанную главным образом на морфологических признаках, имеющих прогностическое значение. Следует иметь в виду, что в настоящее время в морфологической диагностике применяется широкий спектр иммуногистохимических маркеров, позволяющих уточнить индивидуальный прогноз опухоли (в частности, маркеры пролиферации — Ki-67, PCNA, ген-супрессор малигнизации P53 и ряд других).

Частота встречаемости разных типов базалиом, по данным отделения патоморфологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, представлена в таблице (данные 1997 г.).

Цитологическое исследование позволяет быстро, в амбулаторных условиях морфологически верифицировать рак кожи. Оно легко выполнимо, безболезненно, не вызывает осложнений и имеет высокую точность (88—90%). Как правило, делают соскобы с поверхности опухоли с помощью скальпеля и тонким слоем наносят материал на обезжиренное предметное стекло. Перед тем как взять материал, с поверхности опухоли удаляют некротические ткани. При отсутствии изъязвления эпидермиса можно выполнить пункцию опухоли с аспирацией ткани и нанести ее на предметное стекло. Отрицательные данные однократного цитологического исследования опухоли при клиническом подозрении на рак кожи не должны служить причиной отказа от дальнейших исследований. Так, заживление узелково-язвенной формы БКР часто может проходить нормальным эпидермисом, тогда как в глубине очага сохраняются атипичные клетки.

Основным недостатком гистологического и цитологического методов является отсроченность получения результатов.

В настоящее время появляются новые методики диагностики, позволяющие с максимально возможной вероятностью верифицировать диагноз базалиомы.

Распределение БКР по гистологическим типам

Тип опухоли	Количество	
	абс.	%
Солидный	106	45,8
Аденоидный	26	9,5
Солидно-аденоидный	32	13,8
Поверхностный мультицентрический	22	9,5
Склеродермоподобный	16	6,9
Солидный с участками «морфеа»	7	3,2
С пиелоидной дифференцировкой	8	3,4
С сальной дифференцировкой	10	4,3
Метатипический рак кожи	35	10,4

Необходимо признать, что верификация клинического диагноза с помощью классического гистологического метода в некоторых случаях бывает очень сложной и субъективной. Решение этой проблемы лежит в привлечении дополнительного высокодостоверного, объективного исследования — компьютерной плоидометрии. Этот метод основан на определении количественных показателей ДНК в пересчете на плоидность в ядрах так называемых базалиоидных клеток исследуемых новообразований.

Известно, что нарушение созревания клеток при дисплазии и при злокачественной их трансформации связано с количественными изменениями ДНК и характеризуются полиплоидией и анеуплоидией, что приводит к выраженному увеличению количества ДНК в ядрах опухолевых клеток. Следовательно, по этому показателю можно судить о нарушении созревания клеток, их анаплазии, что можно считать критерием биологических особенностей опухолевых клеток.

Согласно закону Г.Г. Автандилова (2006), первое удвоение содержания ДНК в ядрах опухолевых клеток свидетельствует о предраковых изменениях, а второе — о возникновении злокачественной опухоли.

Компьютерная плоидометрия позволяет получать данные количественного содержания ДНК в плоидометрическом выражении в базалиоидных клетках и может использоваться для уточнения дифференциальной диагностики.

Компьютерное микроспектрофотометрическое исследование срезов проводится на анализаторе изображений. Компьютерный анализатор Имаджер-медиа, отличительной особенностью которого являются унификация алгоритма распознавания изображений, обнаружение и классификация объектов по яркости и геометрическим параметрам, позволяет проводить качественную дифференциальную диагностику. Метод Г.Г. Автандилова по сравнительной микроспектрофотометрии в плоидометрическом выражении позволяет объективизировать дифференциальную диагностику БКР.

На серийных парафиновых срезах, окрашенных по методике Фейльгена (без окрашивания фона), исследуют поля зрения препарата при увеличении микроскопа в 400. Изучают клетки в типичных участках: с нормальным гистологическим строением, с признаками гиперплазии, легкой, умеренной и тяжелой степеней дисплазий, а также участки БКР.

По средней интегральной яркости лимфоцитов, присутствующих в исследованных срезах, получают значение «тканевого стандарта плоидности», соответствующее двойному набору хромосом. Данные о плоидности интерфазных ядер изучаемых опухолей рассчитывают путем деления средних показателей интегральной яркости этих клеток на полученный стандарт.

В отличие от непосредственных измерений целых ядер клеток в цитологических мазках, при изучении одинаковых по толщине и окраске гистологических срезов, получают косвенную информацию о средних значениях содержания ДНК в ядрах клеток по выборкам целых ядер и их фрагментов, используя специальную математическую обработку результатов измерений ядер клеток ростковых зон новообразований.

Далее проводят микроспектрофотометрическое исследование ядер базалиоидных клеток путем автоматического деления интегральной яркости ядер исследуемых клеток на интегральную яркость, соответствующую единице плоидности. Толщина препарата, условия освещения и пороги яркости измеряемых объектов сохраняют одинаковыми для всех измерений.

На экран монитора компьютера и на печать выводятся результаты измерений: площадь оптического сечения ядер клеток (в пикселях), их плоидность (в единицах «с») значения лимитов показателей, средние арифметические: простые (М) и $М_{взвешенные}$ ($М_{взв}$ – «ИНДНК» — «индекс накопления ДНК»), среднеквадратические отклонения (σ) и ошибки выборок (m), а также гистограммы распределения показателей плоидности выделенных ядер клеток. В зависимости от плоидности ядра клеток и количество клеток (столбики на гистограммах) представляют разными псевдоцветами. Гистограммы распределения клеток по плоидности их ядер характеризуют клеточный состав на разных стадиях развития новообразований. Эквивалентом пролиферативной активности клеток считают среднее количество синтезированной в ядрах ДНК, превышающее значения диплоидного уровня.

При постановке гистоплоидометрического диагноза руководствуются требованиями патента РФ на изобретение №224099 от 10.08.04 «Способ дифференциальной диагностики стадий канцерогенеза» и положения закономерности ступенчатой стадийности развития новообразований (Диплом на открытие №300 РФ, от 27.01.06).

Дифференциальные диагностические плоидометрические показатели позволяют объективно распознавать БКР, что имеет большое практическое значение при диагностике и выборе адекватного метода лечения. Эти показатели носят стабильный характер и в значительной степени повышают точность гистологических заключений, обоснованность и адекватность лечебных мероприятий.

Перспективными являются неинвазивные методы диагностики, которые используют как для скрининговых исследований, так и для наблюдения после проведенного лечения. Развитие современной дерматологии позволяет также усовершенствовать классические методы диагностики с помощью компьютерных технологий, что значительно повышает эффективность диагностических мероприятий.

Наиболее интересным и перспективным среди неинвазивных методов является лазерная конфокальная сканирующая микроскопия (ЛКСМ), которая позволяет получить изображение кожи с разрешением, приближенным к традиционной световой микроскопии. С помощью ЛКСМ проводится послойное изучение горизонтальных плоскостей ткани до 5 мкм с возможностью оценивать толщину и архитектонику каждого слоя кожи, анализа их клеточного состава, площади распространения и степени инвазии опухолевого конгломерата до верхних уровней сетчатого слоя дермы.

Конфокальная лазерная микроскопия является перспективным методом диагностики БКРК, широко применяемым зарубежными коллегами. Чувствительность и специфичность этого метода при диагностике БКРК составляет 93 и 98% соответственно.

БКРК имеет определенные критерии ЛКСМ, коррелирующие с основными гистологическими признаками данной нозологии. Наиболее важный и постоянный признак БКРК — наличие удлиненных мономорфных ядер клеток, которые являются характерным признаком так называемых атипичных базалиоидных клеток, отличающихся от окружающих клеток большим размером. Помимо размеров, характерным также является расположение удлиненных ядер относительно друг друга. Они поляризованы вдоль одной оси, т.е. всегда располагаются параллельно друг другу, образуя так называемый палисадник. Также постоянным признаком является присутствие округлых клеток, соответствующее инфильтрации воспалительными клетками перитуморальной стромы.

Критерии ЛКСМ БКРК имеют четкую корреляцию с дерматоскопическими и гистологическими критериями, что также позволяет определить этот метод диагностики для оптимального скрининга данной опухоли кожи и помощи в ходе дифференциального диагностирования в затруднительных клинических случаях. Конфокальная микроскопия является также безопасным методом, с помощью которого можно проводить многократные исследования с целью наблюдения за пациентами после удаления опухоли для выявления раннего рецидива.

БКР имеет сравнительно медленный рост, при своевременном и адекватном лечении редко рецидивирует и не метастазирует. Однако распространенные, запущенные опухоли с глубокой инвазией и деструкцией тканей имеют злокачественное течение и способны метастазировать, при этом прогноз значительно ухудшается. Своевременное выявление характерных признаков этого новообразования с помощью классических и новых методик диагностики, позволяющих с максимально возможной точностью верифицировать диагноз, а также проведение профилактического лечебного воздействия позволяют избежать негативных последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Автандилов Г.Г., Баскаков В.Е., Саниев К.Б.* Анализатор изображений «Имаджермедиа» для медицинской диагностики. Диагностическая медицинская морфометрия. М 2002;152—158.
2. *Автандилов Г.Г., Казанцева И.А., Червонная Л.В.* Закономерность накопления ДНК в ядрах клеток ростковой популяции при дисплазии и злокачественном росте тканей человека. Научное открытие, диплом №68. М 1998.
3. *Автандилов Г.Г.* Основы количественной патологической анатомии. М: Медицина 2002; 238.
4. *Автандилов Г.Г., Червонная Л.В.* Морфометрия в оценке пролиферативного процесса. Новые приложения и математическое моделирование в медико-биологических исследованиях 1990; 8: 14—17.
5. *Апатенко А.К.* Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. М: Медицина 1973.
6. *Богатырева И.И.* Дифференциальная диагностика и клинико-морфологические параллели при базалиоме (базально-клеточном раке) и метатипическом раке кожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1988.
7. *Кондрашин Н.И., Сапелкина И.М.* О морфологических изменениях в гемангиомах после криотерапии. Вопр онкол 1980; 5: 1: 83—89.
8. *Кузьмина Т.С., Варданян К.Л., Василевская Е.А.* Сравнительная характеристика классического гистологического исследования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии как методов изучения морфофункционального состояния кожи. Клин дерматол и венерол 2009; 1: 23—27.
9. *Мордовцев В.Н., Цветкова Г.М.* Патология кожи. М: Медицина 1993.
10. *Напалков Н.П., Мерабишвили В.М.* Злокачественные опухоли. Л 1986; 54—73.
11. Статистические информационные материалы Госкомстата СССР. Вопр онкол 1988; 9: 1050.
12. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др.* Дерматология. Атлас-справочник. Пер. с англ. М: Практика 2001.
13. *Штенталь В.В., Пустынский И.Н., Малаев С.Г.* Рак кожи. Клин мед 2001; 4: 23—27.
14. *Asch P.H., Basset P., Roos M. et al.* Expression of stromelysin 3 in keratoarcanthoma and squamous cell carcinoma. Am J Dermatol 1999; 21: 2: 146—150.
15. *Baker S.R., Swanson N.A., Grekin R.C.* An interdisciplinary approach to the management of basal cell carcinoma of the head and neck. J Dermatol Surg Oncol 1987; 13: 10: 1095—1106.
16. *Langley R.G., Walsh N., Sutherland A.E. et al.* The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermascopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. Dermatology 2007; 215: 4: 365—372.
17. *Habet J.M.* Cutaneous Oncology. Eds S. Miller, M. Maloney. Oxford 1998; 599—601.
18. *Jacobs G.H., Rippey J.J., Altini M.* Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. Cancer 1982; 49: 3: 533—537.
19. *Koseki S., Ansai S., Aoki T. et al.* E-cadherin expression in skin tumors using an AMeX immunohistostaining method. J Dermatol 2000; 27: 5: 307—311.
20. *Lagge D.* Therapeutic arterial embollzatlon In children. Eur J Radlol 1984; 4: 1: 89—92.
21. *Lang P.G., Maize J.C.* Basal cell carcinoma in Cancer of the skin. Eds. R. Fridman, D. Rigel et al. Philadelphia 1991; 35—73.
22. *Maloney M.E., Jones D.B., Sexton M.* Pigmented basal cell carcinoma: investigation of 70 cases. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 1: 74—78.
23. *Miller S.J.* Pathogenesis (basal cell carcinoma). In: Cutaneous. Eds. M.E. Maloney, S.J. Miller. Oncology 1998; 581—585.
24. *Nori S., Rius-Díaz F., Cuevas J. et al.* Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 6: 923—930.