

# Немеланомные злокачественные новообразования КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Под редакцией Фарука Риффата,  
Карстена Э. Пальме,  
Майкла Венесса

Перевод с английского под редакцией  
академика РАН А.Д. Каприна,  
профессора А.П. Полякова



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2021

---

# Содержание

|   |            |
|---|------------|
| Предисловие к изданию на русском языке . . . . .  | 7          |
| Предисловие к изданию на английском языке . . . . .   | 8          |
| Вступительное слово . . . . .   | 9          |
| Авторы. . . . .   | 10         |
| Список сокращений и условных обозначений . . . . .  | 14         |
| <b>1 Эпидемиология и этиология немеланомных злокачественных новообразований кожи. . . . .</b>   | <b>17</b>  |
| Зубайр Хасан, Фарук Риффат  |            |
| <b>2 Заключение патоморфологических исследований при немеланомных злокачественных новообразованиях кожи в Институте клинической патологии и медийских исследований, Уэстмидская больница. . . . .</b> | <b>28</b>  |
| Хедли Коулман, Жанна Томлисон   |            |
| <b>3 Обследование, стадирование и прогноз . . . . .</b>   | <b>43</b>  |
| Зубайр Хасан, Карстен Пальме, Фарук Риффат  |            |
| <b>4 Немеланомные злокачественные новообразования кожи: первичное консервативное лечение и стратегии профилактики . . . . .</b>   | <b>57</b>  |
| Малкольм Э. Бьюкенен, Бретт Левин, Майкл Венесс   |            |
| <b>5 Техника Моса и лоскутная пластика лица. . . . .</b>  | <b>74</b>  |
| Дэн Робинсон, Джейсон Рот   |            |
| <b>6 Карцинома Меркеля. Рак придатков кожи. Базальноклеточный рак. . . . .</b>  | <b>87</b>  |
| Майкл Венесс, Джули Хоул  |            |
| <b>7 Значение биопсии сторожевых лимфатических узлов при немеланомных злокачественных новообразованиях кожи головы и шеи . . . . .</b>  | <b>104</b> |
| Джеймс Уайкс, Джонатан Кларк, Нейвин Найлз  |            |
| <b>8 Метастатический плоскоклеточный рак кожи головы и шеи . . . . .</b>  | <b>114</b> |
| Кэролин Джеймсон, Гэри Морган, Карстен Э. Пальме, Майкл Венесс  |            |
| <b>9 Периневральная инвазия и поражение основания черепа . . . . .</b>  | <b>140</b> |
| Тимоти Э. Уоррен, Бенедикт Паницца  |            |
| <b>10 Плоскоклеточный рак височной кости. . . . .</b>   | <b>156</b> |
| Шейн Андерсон, Параг Патель, Бенедикт Паницца   |            |

- 11 Реконструктивная хирургия лица . . . . . 170**  
Эшлин Дж. Элегзендер, Синклер М. Гор, Джонатан Кларк
- 12 Ведение пациентов в критическом состоянии после операций  
на голове и шее . . . . . 198**  
Винеет Навьяр
- 13 Перспективные направления лечения немеланомных  
злокачественных новообразований кожи . . . . . 223**  
Джерард Адамс, Сандро В. Порчедду

---

# 1. Эпидемиология и этиология немеланомных злокачественных новообразований кожи

**Зубайр Хасан, Фарук Риффат<sup>1</sup>**

---

## Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи подразделяются на меланому и немеланомные ЗНО. Наиболее распространенные ЗНО кожи — плоскоклеточный рак (ПКР) и базальноклеточный рак (БКР). Кроме того, возможны более редкие ЗНО, в частности карцинома Меркеля (КМ) и ЗНО придатков кожи. Безусловно, немеланомные ЗНО кожи — наиболее часто диагностируемые злокачественные опухоли, нередко выявляемые в системе первичной врачебной помощи, с чем связано их значение для здоровья населения. Их лечение требует междисциплинарного подхода, представляя интерес для врачей различных специальностей [терапия, общая врачебная практика (семейная медицина), отоларингология, хирургия головы и шеи, пластическая хирургия, дерматология, лучевая терапия (ЛТ)].

При условии ранней диагностики немеланомные ЗНО кожи обычно легко поддаются лечению, не требующему госпитализации в силу низкого риска, и связаны с низкой смертностью. В большинство онкологических реестров мира обычно не включают сведения о немеланомных ЗНО кожи, что затрудняет получение точных эпидемиологических данных. Однако вследствие общей высокой заболеваемости немеланомные ЗНО кожи, особенно на поздних

---

<sup>1</sup> З. Хасан, бакалавр терапии, бакалавр хирургии, магистр международного общественного здоровья, магистр естественных наук, отделение отоларингологии и хирургии головы и шеи, Уэстмидская больница, Университет Нового Южного Уэльса, Сидней, штат Новый Южный Уэльс, Австралия. E-mail: zubairhasan\_112@hotmail.com.

Ф. Риффат, бакалавр естественных наук, бакалавр терапии, бакалавр хирургии, член Королевской коллегии хирургов Австралии, отделение отоларингологии и хирургии головы и шеи, Уэстмидская больница, Университет Нового Южного Уэльса, Сидней, штат Новый Южный Уэльс, Австралия. E-mail: faruque.riffat@health.nsw.gov.au.

© Faruque Riffat, Carsten E. Palme, Michael Veness, Rehan Kazi, Raghav C. Dwivedi. Springer India/Byword Books, 2015.

F. Riffat et al. (eds.). Non-melanoma Skin Cancer of the Head and Neck, Head and Neck Cancer Clinics. DOI 10.1007/978-81-322-2497-6\_1.

стадиях, оборачиваются значительными бременем болезни и экономическими издержками. Соответственно, понимание эпидемиологии немеланомных ЗНО кожи позволяет оценить масштаб проблемы и определить будущие приоритеты планирования и исследовательской деятельности. Голова и шея — область, наиболее часто поражаемая немеланомными ЗНО кожи. Это неудивительно, учитывая, что голова и шея максимально подвержены воздействию солнца, а ультрафиолетовое излучение (УФ-излучение), как давно известно, является самым важным этиологическим фактором патогенеза немеланомных ЗНО кожи. Однако на развитие немеланомных ЗНО кожи влияет и множество других генетических и этиологических факторов.

---

## Эпидемиология

Несмотря на распространенность заболевания, особенно среди светлокожего населения Европы, Северной Америки и Австралии, эпидемиология немеланомных ЗНО кожи демонстрирует выраженные географические различия [1]. Немеланомные ЗНО кожи более распространены, чем любые другие ЗНО, а БКР в 2 раза более распространен, чем ПКР [2]. В Австралии, стране с самой высокой заболеваемостью в мире, распространенность БКР и ПКР растет [2–4]. Тенденция сохраняется, несмотря на масштабные кампании последних десятилетий (например, SunSmart), призывающие носить защитную одежду, использовать солнцезащитные средства с SPF 30+ и избегать излишнего солнечного излучения, особенно в часы активного солнца [5]. Немеланомные ЗНО кожи считаются в общем легко поддающимися лечению, но налагают значительное бремя на пациентов и систему здравоохранения в связи с высокой заболеваемостью. Ожидается, что в ближайшие годы, с увеличением среднего возраста населения, это бремя будет расти [4].

Онкологические реестры обычно не содержат эпидемиологических данных, но серия исследований методом «поперечного среза» (1985, 1990, 1995, 2002 гг.) позволяет периодически оценивать заболеваемость немеланомными ЗНО кожи [2]. В последнем исследовании (2002 г.) стандартизованная по возрасту заболеваемость немеланомными ЗНО кожи оценивалась как 1170 случаев на 100 тыс. человек [2]. Для сравнения: заболеваемость меланомой кожи в 2012 г. оценивалась как 62,7 и 39,9 случая на 100 тыс. человек у мужчин и женщин, соответственно [6]. Немеланомные ЗНО кожи поражают все возрастные группы, но редко диагностируются в возрасте <40 лет при отсутствии других факторов риска. Заболеваемость существенно повышается с возрастом, причем риск значительно увеличивается после 70 лет [2].

Исследование 2002 г. также показало, что в предшествующем году приблизительно 1,8% населения получали лечение от немеланомных ЗНО кожи, и подтвердило, что частота БКР и ПКР выше в северной части Австралии, более подверженной воздействию солнечного излучения, у австралийцев, родившихся в Австралии, и у тех, чья кожа плохо загорает [2]. Медианный возраст в Дании составил 68 лет для БКР и 78 лет для ПКР [7]. Мужчины

обычно заболевают чаще женщин, особенно в старших возрастных группах. Часты множественные опухоли ( $\approx 25\%$  пациентов с БКР и ПКР).

У людей с более темной кожей немеланомные ЗНО кожи, напротив, встречаются редко. Например, заболеваемость в Индии оценивается в 0,5–2 случая на 100 тыс. человек [8]. У монголоидной и негроидной рас ПКР встречается чаще, чем БКР, и развивается более агрессивно, чаще на защищенных от солнца, чем на открытых, постоянно травмируемых и изъязвленных участках кожи [8–11].

Смертность от немеланомных ЗНО кожи относительно низка (по сравнению с другими ЗНО). В 1998–2005 гг. В Австралии регистрировали в среднем 382 смертельных исхода в год, то есть приблизительно 1–3 смертельных исхода на 100 тыс. человек, или  $<1\%$  смертельных исходов злокачественных онкологических заболеваний за этот период [3]. При этом нельзя сказать, что немеланомные ЗНО кожи не имеют значимых отрицательных последствий с точки зрения здоровья и выживаемости. Общая высокая заболеваемость оборачивается серьезными медицинскими расходами [12]. Негативными последствиями немеланомных ЗНО кожи являются нетрудоспособность и субъективное снижение качества жизни. Операция в области головы и шеи может ухудшить качество жизни пациента из-за косметического дефекта [13]. Более того, недавний систематический обзор литературы об издержках осложнений немеланомных ЗНО кожи и смертности от этой группы заболеваний показал существенные издержки вследствие преждевременной смерти и нетрудоспособности, предотвращение которых требует раннего выявления и профилактики [14].

---

## Рост заболеваемости

Несмотря на то что немеланомные ЗНО кожи уже являются наиболее распространенными ЗНО у светлогокожего населения мира, данные, накопленные за последние два-три десятилетия, показывают, что заболеваемость немеланомными ЗНО кожи продолжает расти. В Австралии между исследованиями 1985 и 2002 гг. наблюдался статистически значимый ( $p < 0,0005$ ) рост заболеваемости ПКР и БКР, стандартизованной по возрасту, — в 2,1 и 1,3 раза по сравнению с уровнем 1985 г., соответственно [2]. Данные Medicare Australia по оплате лечения немеланомных ЗНО кожи методами иссечения, кюретажа, лазерной терапии или криотерапии также показывают устойчивый ежегодный рост количества случаев таких ЗНО, леченных этими методами в 1997–2010 гг., более выраженный в старших возрастных группах ( $>55$  лет) [4]. Предлагаются различные объяснения этого феномена:

- 1) старение населения;
- 2) улучшение диагностики;
- 3) изменение досуговой активности на открытом воздухе;
- 4) стиль одежды;
- 5) разрушение озонового слоя [12, 15].

Аналогичные тенденции отмечаются в Европе и Северной Америке, что позволяет говорить об «эпидемии» немеланомных ЗНО кожи. Тем не менее масштабы заболеваемости на этих континентах меркнут по сравнению с абсолютными числами в Австралии [15]. Получение точной статистики осложнено схожими проблемами при сборе эпидемиологических данных. Страховые требования Medicare 1994–2006 гг. показывают, что заболеваемость немеланомными ЗНО кожи в США почти удвоилась [16]. В Северной Ирландии заболеваемость ПКР и БКР в 1993–2004 гг. составляла 23–46 случаев на 100 тыс. человек и 72–94 случая на 100 тыс. человек, а количество образцов кожи с ЗНО в патоморфологических лабораториях за этот период возросло на 62% [17]. Статистика некоторых других европейских стран также свидетельствует о росте заболеваемости [12].

Его значение станет ощутимым в ближайшие десятилетия, когда придется реагировать на изменение востребованности лечения ЗНО, уже налагающего значительное экономическое бремя на системы здравоохранения по всему миру. Расходы, связанные с лечением отдельных случаев немеланомных ЗНО кожи, относительно невелики: по данным Medicare (США), затраты на лечение немеланомных ЗНО кожи из расчета на случай составляют 5–10% затрат на лечение других злокачественных онкологических заболеваний, но стоимость лечения в целом занимает 5-е место среди ЗНО [18]. Соответствующие затраты в Австралии оцениваются приблизительно в 700 долларов на случай. Если учитывать высокую заболеваемость немеланомными ЗНО кожи в Австралии, неудивительно, что в целом это наиболее дорогое в лечении злокачественное онкологическое заболевание, обходящееся системе здравоохранения в 264 млн долларов (9% всех расходов на лечение ЗНО) [19]. Большое количество пациентов с немеланомными ЗНО кожи получают лечение амбулаторно, но важно обратить внимание на существенную стоимость стационарного лечения: в 2010–2011 гг. В Австралии зарегистрировано приблизительно 95 тыс. госпитализаций — больше, чем для каких-либо иных ЗНО [6].

---

## Этиология

### Факторы риска

Наиболее важный этиологический фактор в патогенезе немеланомных ЗНО кожи — повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) под воздействием УФ-излучения [1]. Немеланомные ЗНО редко развиваются у представителей рас с темной кожей, так как меланин играет защитную роль при воздействии УФ-излучения на клетки кожи [20]. Существует сильная корреляция между патогенезом ПКР и кумулятивным воздействием УФ-излучения, в частности УФ-излучения типа В (290–320 нм). Среднее воздействие, напротив, более значимо для развития БКР. Как следствие, немеланомные ЗНО кожи поражают преимущественно голову, шею и другие области максимального воздействия солнечного излучения, например руки

и спину [21]. В Австралии повышенному риску немеланомных ЗНО кожи соответствуют следующие факторы:

- 1) проживание в северной части страны, где воздействие солнечного излучения максимально;
- 2) плохо загорающая светлая кожа;
- 3) высокое кумулятивное солнечное воздействие.

Кроме того, мужчины заболевают чаще женщин, а светлокотее — чаще негроидов и монголоидов. Риск развития немеланомных ЗНО кожи ощутимо увеличивается с возрастом [2].

К другим факторам риска относятся инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), химические канцерогены, врожденная или приобретенная иммуносупрессия [22]. Табакокурение — определенно фактор риска ПКР, но не БКР [23]. Мышьяк — химический канцероген, хроническое воздействие которого сильно связано с развитием различных кожных проявлений и злокачественных заболеваний, в том числе ПКР и БКР [24]. С хроническим воспалением и повреждением также связана предрасположенность к ПКР, которая, как известно, развивается при хронических язвах Маржолена, свищевых ходах и повреждениях [25].

## **Иммуносупрессия и немеланомные злокачественные новообразования кожи**

Немеланомные ЗНО кожи составляют значимое число осложнений трансплантации и иммуносупрессивной терапии при аутоиммунных заболеваниях с повышением риска на фоне длительной иммуносупрессии [26, 27]. В этой группе пациентов повышен риск ЗНО кожи и системных ЗНО. Риск развития ПКР в этой группе особенно высок. При трансплантации солидного органа риск развития ПКР возрастает приблизительно в 100 раз, а риск развития БКР — в 10–16 раз [28]. В группе австралийских реципиентов сердца суммарная заболеваемость немеланомными ЗНО кожи составила 43% в течение 10 лет [29], тогда как в группе итальянских реципиентов сердца — 35% [30]. Немеланомные ЗНО кожи в этой когорте пациентов могут быть особенно агрессивными, проявляясь как рецидивирующее, многоочаговое или метастатическое заболевание и, следовательно, затрудняя лечение по сравнению с пациентами, не подвергавшимися иммуносупрессии [31]. Риск смертельного исхода составляет приблизительно 5% при ПКР после трансплантации почки [32]. С увеличением числа трансплантаций и выживаемости пациентов в будущем бремя болезни в этой когорте, вероятно, увеличится.

## **Генетические мутации**

Как и при других ЗНО, определенную роль в патогенезе немеланомных ЗНО кожи играют приобретенные и унаследованные изменения генетического кода. Ген *p53*, находящийся на хромосоме 17, подавляет опухолеобразование. Существует сильная корреляция между его мутациями и развитием ряда ЗНО, в том



числе ПКР и БКР. Ген *p53* имеет важное значение для регуляции клеточного цикла, восстановления ДНК, апоптоза [21]. При изменении пиримидиновых димеров под воздействием УФ-излучения может произойти дезактивация гена с последующей дерегуляцией клеточного цикла, отсутствием апоптоза, образованием опухоли [33].

Другой ген, имеющий отношение к патогенезу БКР, — *PTCH1*. Ген *PTCH1*, расположенный на хромосоме 9, участвует в сигнальном каскаде *SHH*. Его значение для патогенетического процесса впервые установлено при аутосомно-доминантном синдроме базальноклеточного невуса [25]. При этом синдроме отмечаются специфические дефекты пути *SHH* и такие проявления, как множественные базалиомы, одонтогенные кисты, костные аномалии, вдавления на ладонной, подошвенной поверхности, обызвествление серпа большого мозга [25]. Однако мутации также присутствуют в отдельных случаях БКР. *PTCH1* — антионкоген, который, связываясь с трансмембранным белком SMOH, способствующим клеточному росту, подавляет его. Мутации гена *PTCH1* препятствуют этому и приводят к патологическому клеточному росту [34].

Предрасположенность к немеланомным ЗНО кожи обуславливают и другие состояния, например пигментная ксеродерма (*xeroderma pigmentosum*). Пигментная ксеродерма (ПК) — аутосомно-рецессивное заболевание, при котором снижается способность клеток к восстановлению после повреждения, вызванного УФ-излучением, что приводит к образованию множественных плоскоклеточных эпителиом и других ЗНО кожи. В результате соответствующей мутации нарушается эксцизионная репарация нуклеотидов, ферментативное восстановление ДНК, поврежденной под воздействием УФ-излучения [21]. Другое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором восприимчивость к вирусному онкогенезу на фоне инфекции, вызванной ВПЧ, приводит к образованию бородавок, а затем к возникновению ПКРК, — бородавчатой эпидермодисплазии (*epidermodysplasia verruciformis*) [35].

---

## Другие злокачественные новообразования кожи головы и шеи

### Карцинома Меркеля

КМ — редкая, но высокозлокачественная нейроэндокринная опухоль. Ее этиологию также объясняют воздействием солнечного излучения, но, кроме того, за последнее время установлена связь с полиомавирусом и иммуносупрессией [36]. Как и другие немеланомные ЗНО кожи, наиболее часто поражает кожу головы [37]. Эпидемиология КМ недостаточно изучена. Однако онкологический реестр Западной Австралии за 1993–2007 гг. свидетельствует о наиболее высокой зарегистрированной заболеваемости КМ в мире [38]. Мужчины заболевают чаще женщин (1 случай на 100 тыс. мужчин против 0,63 случая на 100 тыс. женщин) при медианном возрасте 77 лет [38]. Кроме того, КМ часто страдают заболевающие ПКР и БКР. Прогноз в целом

неблагоприятный, особенно для метастатической формы, с 5-летней выживаемостью 75, 59 и 25% при местном, регионарном и отдаленном распространении соответственно [37].

## **Злокачественные новообразования придатков кожи**

ЗНО придатковых структур с апокринной, эккринной, фолликулярной или сальной дифференцировкой редки и составляют <1% ЗНО кожи шеи и головы [25, 39]. Несмотря на низкую заболеваемость ( $\approx$ 1 случай на 1 млн человек), карцинома сальной железы является высокозлокачественным новообразованием [40]. Возможная локализация не ограничена веком, но в периокулярной области опухоль развивается чаще (мейбомиевые железы, железы Цейса). Она встречается преимущественно в возрасте 60–80 лет и в большей степени поражает представителей монголоидной, чем какой-либо другой расы [41]. Сообщается, что заболеваемость среди женщин в целом выше, чем среди мужчин. Однако это спорный вывод, так как 54% из 1349 участников исследования были мужчинами [42]. Значение других этиологических факторов остается неясным, однако для аутосомно-доминантного наследственного синдрома Муира–Торре характерны опухоли сальных желез и висцеральные новообразования после воздействия излучения [41, 42].

Dermatofibrosarcoma protuberans: взбухающая дерматофибросаркома (dermatofibrosarcoma protuberans; ДФСП) — мезенхимальное новообразование со средним потенциалом злокачественности. Эта редкая опухоль кожи является наиболее распространенной саркомой кожи. ДФСП демонстрирует агрессивный местный рост с высокой вероятностью рецидива, несмотря на хирургическое иссечение [43]. По данным онкологического реестра, заболеваемость ДФСП в США составила приблизительно 4 случая на 1 млн человек с небольшой, но статистически значимой разницей между женщинами и мужчинами (4,4 vs 4,2) [44].

ДФСП обычно развивается на коже туловища, в 10–15% случаев — на коже головы и шеи (как правило, на волосистой части головы и в надключичной ямке) [43, 44]. Этиология ДФСП неясна, но последние открытия в области молекулярного патогенеза опухоли показывают, что >90% случаев обусловлены реципрокной транслокацией между хромосомами 17 и 22. Результирующий ген появляется при слиянии субъединицы тромбоцитарного фактора роста и коллагена 1A1, что ведет к повышению уровня белка тромбоцитарного фактора роста, предположительно лежащего в основе патогенеза ДФСП [45, 46]. Эффективность против ДФСП недавно показал иматиниб, ингибитор тромбоцитарного фактора роста [47, 48]. По некоторым данным, существует связь с предшествующей травмой поражаемой области [43].

## **Ангиосаркома**

Ангиосаркома головы и шеи — исключительно редкое, но крайне агрессивное ЗНО сосудистого происхождения. Информации об ангиосаркоме головы и шеи недостаточно. Приблизительно половина ангиосарком развивается

в области головы и шеи, причем на коже волосистой части головы чаще, чем на какой-либо другой части тела [49]. Мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины [50, 51]. Одна из крупнейших групп пациентов с ангиосаркомой головы и шеи, описанных в литературе, — серия случаев из Реестра опухолей штата Коннектикут за 1980–2001 гг. [52]. Из 54 пациентов, изучавшихся в течение 21-летнего периода, у 29 пациентов была ангиосаркома головы и шеи со средним возрастом диагностики 71 год. По данным авторов, смертность в течение года составила 48%, а в течение 5 лет — 28%. В этой серии был представлен и один случай семейной ангиосаркомы головы и шеи. Зафиксированные факторы риска включают в себя воздействие химических веществ (винилхлорид, торий, мышьяк) и излучения [53–55].

## Резюме

Точные эпидемиологические данные по немеланомным ЗНО кожи головы и шеи отсутствуют. Тем не менее очевидно, что бремя немеланомных ЗНО кожи растет по всему миру и может приводить к значительным личным и общественным расходам. Несмотря на многообразие этиологических факторов, приводящих к немеланомным ЗНО кожи, наиболее важным в их патогенезе, особенно у светлокотых мужчин, проживающих в экваториальных широтах, остается воздействие УФ-излучения.

## Литература

1. Krickler A., Armstrong B.K., English D.R. Sun exposure and non-melanocytic skin cancer // *Cancer Causes Control*. 1994. Vol. 5. P. 367–392.
2. Staples M.P., Elwood M., Burton R.C. et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985 // *Med. J. Aust.* 2006. Vol. 184. P. 6–10.
3. Melissa Goodwin; Australian Institute of Health and Welfare; Cancer Australia. Nonmelanoma Skin Cancer: General Practice Consultations, Hospitalisation and Mortality. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2008.
4. Fransen M., Karahalios A., Sharma N. et al. Non-melanoma skin cancer in Australia // *Med. J. Aust.* 2012. Vol. 197. P. 565–568.
5. Montague M., Borland R., Sinclair C. Slip! Slop! Slap! and SunSmart, 1980–2000: skin cancer control and 20 years of population-based campaigning // *Health Educ. Behav.* 2001. Vol. 28. P. 290–305.
6. Australian Institute of Health and Welfare, Australasian Association of Cancer Registries. *Cancer in Australia: an overview 2012*. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare and Australasian Association of Cancer Registries, 2012.
7. Jensen A.O., Lamberg A.L., Jacobsen J.B. et al. Non-melanoma skin cancer and ten-year all-cause mortality: a population-based cohort study // *Acta Derm. Venereol.* 2010. Vol. 90. P. 362–367.
8. Laishram R.S., Banerjee A., Punyabati P. et al. Pattern of skin malignancies in Manipur, India: a 5-year histopathological review // *J. Pak. Assoc. Dermatol.* 2012. Vol. 20. P. 4.
9. Deo S.V., Hazarika S., Shukla N.K. et al. Surgical management of skin cancers: experience from a regional cancer centre in North India // *Indian J. Cancer.* 2005. Vol. 42. P. 145–150.

10. Panda S. Non-melanoma skin cancer in India: current scenario // *Indian J. Dermatol.* 2010. Vol. 55. P. 373–378.
11. Mora R.G., Perniciaro C. Cancer of the skin in blacks. I. A review of 163 black patients with cutaneous squamous cell carcinoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1981. Vol. 5. P. 535–543.
12. Trakatelli M., Ulrich C., del Marmol V. et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions // *Br. J. Dermatol.* 2007. Vol. 156, suppl. 3. P. 1–7.
13. Rhee J.S., Matthews B.A., Neuburg M. et al. Creation of a quality of life instrument for nonmelanoma skin cancer patients // *Laryngoscope.* 2005. Vol. 115. P. 1178–1185.
14. Guy G.P., Ekwueme D.U. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature // *Pharmacoeconomics.* 2011. Vol. 29. P. 863–874.
15. Donaldson M.R., Coldiron B.M. No end in sight: the skin cancer epidemic continues // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2011. Vol. 30. P. 3–5.
16. Rogers H.W., Weinstock M.A., Harris A.R. et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006 // *Arch. Dermatol.* 2010. Vol. 146. P. 283–287.
17. Hoey S.E., Devereux C.E., Murray L. et al. Skin cancer trends in Northern Ireland and consequences for provision of dermatology services // *Br. J. Dermatol.* 2007. Vol. 156. P. 1301–1307.
18. Housman T.S., Feldman S.R., Williford P.M. et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003. Vol. 48. P. 425–429.
19. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). Health system expenditures on cancer and other neoplasms in Australia 2000–01. Canberra: AIHW, 2005.
20. Yamaguchi Y., Beer J.Z., Hearing V.J. Melanin mediated apoptosis of epidermal cells damaged by ultraviolet radiation: factors influencing the incidence of skin cancer // *Arch. Dermatol. Res.* 2008. Vol. 300, suppl. 1. P. S43–S50.
21. de Grujil F.R., van Kranen H.J., Mullenders L.H. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer // *J. Photochem. Photobiol. B.* 2001. Vol. 63. P. 19–27.
22. Glover M.T., Deeks J.J., Raftery M.J. et al. Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients // *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 398.
23. Rollison D.E., Iannacone M.R., Messina J.L. et al. Case-control study of smoking and nonmelanoma skin cancer // *Cancer Causes Control.* 2012. Vol. 23. P. 245–54.
24. Yu H.S., Liao W.T., Chai C.Y. Arsenic carcinogenesis in the skin // *J. Biomed. Sci.* 2006. Vol. 13. P. 657–666.
25. Ouyang Y.H. Skin cancer of the head and neck // *Semin. Plast. Surg.* 2010. Vol. 24. P. 117–126.
26. Ramsay H.M., Reece S.M., Fryer A.A. et al. Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in UK renal transplant recipients // *Transplantation.* 2007. Vol. 84. P. 437–439.
27. Long M.D., Herfarth H.H., Pipkin C.A. et al. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 8. P. 268–274.
28. Stoff B., Salisbury C., Parker D. et al. Dermatopathology of skin cancer in solid organ transplant recipients // *Transplant. Rev. (Orlando).* 2010. Vol. 24. P. 172–189.
29. Ong C.S., Keogh A.M., Kossard S. et al. Skin cancer in Australian heart transplant recipients // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999. Vol. 40. P. 27–34.

30. Caforio A.L., Fortina A.B., Piaserico S. et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy // *Circulation*. 2000. Vol. 102, N 19, suppl. 3. P. III222–III227.
31. Berg D., Otley C.C. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 47. P. 1–17; quiz P. 18–20.
32. Sheil A.G., Disney A.P., Mathew T.H. et al. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation // *Transplant. Proc.* 1993. Vol. 25. P. 1383–1384.
33. Kanjilal S., Strom S.S., Clayman G.L. et al. p53 mutations in nonmelanoma skin cancer of the head and neck: molecular evidence for field cancerization // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55. P. 3604–3609.
34. Iwasaki J.K., Srivastava D., Moy R.L. et al. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012. Vol. 66. P. e167–e178.
35. Molho-Pessach V., Lotem M. Viral carcinogenesis in skin cancer // *Curr. Probl. Dermatol.* 2007. Vol. 35. P. 39–51.
36. Kaae J., Hansen A.V., Biggar R.J. et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers // *J. Natl Cancer Inst.* 2010. Vol. 102. P. 793–801.
37. Agelli M., Clegg L.X. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003. Vol. 49. P. 832–841.
38. Girschik J., Thorn K., Beer T.W. et al. Merkel cell carcinoma in Western Australia: a population-based study of incidence and survival // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165. P. 1051–1057.
39. Güerriiss J.O., Quiroga J.P. Adnexal carcinomas of the head and neck // *Indian J. Plast. Surg.* 2008. Vol. 41. P. 229–234.
40. Dores G.M., Curtis R.E., Toro J.R. et al. Incidence of cutaneous sebaceous carcinoma and risk of associated neoplasms // *Cancer*. 2008. Vol. 113. P. 3372–3381.
41. Nelson B.R., Hamlet K.R., Gillard M. et al. Sebaceous carcinoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995. Vol. 33. P. 1–15; quiz P. 16–18.
42. Dasgupta T., Wilson L.D., Yu J.B. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma // *Cancer*. 2009. Vol. 115. P. 158–165.
43. Gloster Jr H.M. Dermatofibrosarcoma protuberans // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996. Vol. 35. P. 355–374; quiz P. 375–376.
44. Criscione V.D., Weinstock M.A. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002 // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. Vol. 56. P. 968–973.
45. McArthur G. Dermatofibrosarcoma protuberans: recent clinical progress // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14. P. 2876–2886.
46. Dimitropoulos V.A. Dermatofibrosarcoma protuberans // *Dermatol. Ther.* 2008. Vol. 21. P. 428–432.
47. Stacchiotti S., Pedeutour F., Negri T. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans-derived fibrosarcoma: clinical history, biological profile and sensitivity to imatinib // *Int. J. Cancer*. 2011. Vol. 129. P. 1761–1772.
48. McArthur G.A., Demetri G.D., van Oosterom A. et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: imatinib target exploration consortium study B2225 // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 866–873.
49. Mark R.J., Tran L.M., Sercarz J. et al. Angiosarcoma of the head and neck. The UCLA experience 1955 through 1990 // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993. Vol. 119. P. 973–978.

50. Aust M.R., Olsen K.D., Lewis J.E. et al. Angiosarcomas of the head and neck: clinical and pathologic characteristics // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1997. Vol. 106. P. 943–951.
51. Lydiatt W.M., Shaha A.R., Shah J.P. Angiosarcoma of the head and neck // *Am. J. Surg.* 1994. Vol. 168. P. 451–454.
52. McIntosh B.C., Narayan D. Head and neck angiosarcomas // *J. Craniofac. Surg.* 2005. Vol. 16. P. 699–703.
53. Williamson I.G., Ramsden R.T. Angiosarcoma of maxillary antrum — association with vinyl chloride exposure // *J. Laryngol. Otol.* 1988. Vol. 102. P. 464–467.
54. Chen K.T., Hoffman K.D., Hendricks E.J. Angiosarcoma following therapeutic irradiation // *Cancer.* 1979. Vol. 44. P. 2044–2048.
55. Narula A.A., Vallis M.P., el-Silimy O.E. et al. Radiation induced angiosarcomas of the nasopharynx // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1986. Vol. 12. P. 147–152.

---

## 2. Заключение патоморфологических исследований при немеланомных злокачественных новообразованиях кожи в Институте клинической патологии и медицинских исследований, Уэстмидская больница

*Хедли Коулман, Жанна Томлисон<sup>1</sup>*

---

### Введение

Широко известно, что в Австралии отмечается наиболее высокая заболеваемость ЗНО кожи [1], а приблизительно у двух третей австралийцев рак кожи будет диагностирован до наступления возраста 70 лет [2]. Немеланомные ЗНО кожи — наиболее часто диагностируемая форма ЗНО в Австралии (приблизительно 430 тыс. новых случаев в 2008 г.) [3].

Необходимо, чтобы при патоморфологическом исследовании кожи головы и шеи заключения содержали всю релевантную информацию в виде минимальных наборов данных. Информация, представленная в этих

---

<sup>1</sup> Х. Коулман, бакалавр стоматологической хирургии, магистр стоматологии, член Южно-Африканской коллегии патологоанатомов, член отделения стоматологической патологии Королевской коллегии патологоанатомов Австралазии, отделение гистопатологии и онкологической диагностики. Институт клинической патологии и медицинских исследований, патологоанатомическая служба штата Новый Южный Уэльс, Сидней, штат Новый Южный Уэльс, Австралия. E-mail: hedley.coleman@health.nsw.gov.au.

Ж. Томлисон, бакалавр терапии, бакалавр хирургии, магистр делового администрирования, член Королевской коллегии патологоанатомов Австралазии, член Международной академии цитологии, отделение гистопатологии и онкологической диагностики, Институт клинической патологии и медицинских исследований, Уэстмидская больница, Сидней, штат Новый Южный Уэльс, Австралия. E-mail: tomkinson@austpath.com.au.

© Faruque Riffat, Carsten E. Palme, Michael Veness, Rehan Kazi, Raghav C. Dwivedi. Springer India/Byword Books, 2015.

F. Riffat et al. (eds.). Non-melanoma Skin Cancer of the Head and Neck, Head and Neck Cancer Clinics. DOI 10.1007/978-81-322-2497-6\_2.

заклЮчениях, играет ключевую роль при рациональном планировании лечения пациентов, впоследствии определяющем клинические решения [4, 5]. Подготовка структурированных заклЮчений при ЗНО, в частности немеланомных ЗНО кожи, патологоанатомами направлена на стандартизацию таких заклЮчений, улучшение их полноты и пригодности для использования клиницистами и, таким образом, позволяет повысить их значение при лечении ЗНО [6–8]. ВклЮчение степени злокачественности, стадии и других релевантных сведений позволяет получить единообразную и точную информацию о стадии и прогнозе заболевания в условиях междисциплинарного подхода, обеспечивая высокие стандарты оказываемой помощи и назначение соответствующего лечения [4, 5]. А клиницисты смогут рекомендовать подходящую адъювантную терапию и предоставлять точную прогностическую информацию [5].

## **Рекомендации по лабораторной подготовке при иссечении образца кожи**

Для обеспечения единообразия заклЮчений лабораторная подготовка всех образцов ткани при подозрении на ЗНО кожи должна выполняться по стандартной методике. В отделении гистопатологии и онкологической диагностики Института клинической патологии и медицинских исследований (ICPMR) при Уэстмидской больнице следуют протоколу на основе профильных стандартов и массивов данных Королевской коллегии патологоанатомов (см. ниже) [6–8].

При лабораторной подготовке образца производят его общий замер и, особенно при эксцизионной биопсии, указывают три измерения. Отмечают присутствие поверхностных изменений или патологических особенностей, а измерения должны включать в себя максимальный диаметр и вертикальный размер [6–8].

При подозрении на ЗНО желательно и целесообразно для последующего рассмотрения междисциплинарным консилиумом сфотографировать образцы полностью до резки. Можно описать и оценить общую структуру опухоли, ее положение относительно краев резекции, взятие материала опухоли и краев [5].

Хирургический край маркируют тушью. Маркировка иссеченного образца кожи тушью позволяет точно оценить хирургические края и таким образом определить достаточность иссечения опухоли и отступ от краев (рис. 2.1). При окончательной гистологической оценке образца всегда следует принимать во внимание, что краситель может растекаться, изменяя очертания границ [6–8].

Если патологический очаг четко определяется на поверхности кожи, взятие материала с противоположных краев эллипса производят выборочно, исходя преимущественно из положения очага (<1–2 мм от края или менее по короткой [поперечной] оси) [6–8].

Если очаг не определяется, а также в сомнительных случаях материалом исследования является весь образец. При этом исследуют противоположные концы длинной оси эллипса. В некоторых очень крупных образцах помимо





**Рис. 2.1.** Образец иссеченной кожи, маркированный тушью, с прикрепленным шовным материалом для облегчения ориентации и оценки хирургического края

патологического очага можно взять материал с границ на 3, 6, 9 и 12 ч, но в таких случаях лечащий врач должен соблюдать отступы [6–8].

Обычно не представляется возможным маркировать тушью мелкие фрагментарные образцы при кюретаже или бритвенной биопсии. Для исключения ошибки отбора в таких случаях рекомендовано по меньшей мере трехуровневое исследование [6–8].

## Протокол гистологического исследования

В 7-м издании Американского объединенного комитета по раку (AJCC) немеланомные ЗНО кожи рассматриваются в двух главах с отдельными системами стадирования [9]:

- ПКР кожи и другой рак кожи (в том числе БКР);
- КМ.

Таким образом, в целях настоящего обзора под немеланомными ЗНО кожи мы понимаем две эти широкие категории. Кроме того, кратко рассматривается стандартный протокол шейной диссекции в случае немеланомных ЗНО кожи головы и шеи, так как эти опухоли могут проявляться метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Минимальные наборы получаемых данных соответствуют стандартам Королевской коллегии патологоанатомов [6–8, 10] и Королевской коллегии патологоанатомов Австралии, а также шаблонам заключений о ЗНО [5].

## Плоскоклеточный рак и другой рак кожи

Из 430 тыс. случаев немеланомных ЗНО кожи в Австралии на БКР приходится не менее двух третей, а на ПКР — большинство других [11]. Известно о 445 смертельных исходах немеланомных ЗНО кожи в 2010 г. [12]. БКР редко метастазирует в другие органы, но может быть высокоинвазивным и приводить к значительному повреждению местных тканей. ПКР также инвазивен, но метастазирует с более высокой вероятностью, чем БКР. Однако истинная

заболеваемость БКР и ПКР в Австралии неизвестна, так как информация о немеланомных ЗНО кожи не вносится в соответствующие региональные и национальные онкологические реестры [11]. Таким образом, общее количество БКР и ПКР кожи волосистой части головы, лица и шеи остается неустановленным, но считается, что оно меньше предполагаемой общей заболеваемости.

## Плоскоклеточный рак кожи

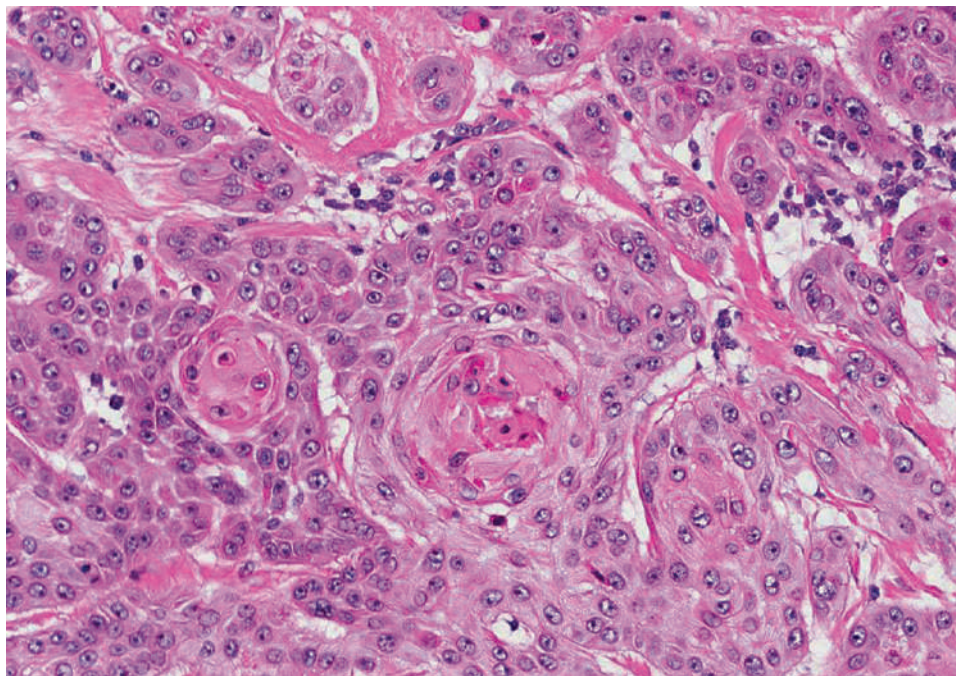
Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) обычно поражает поврежденную солнцем кожу головы и шеи, часто — нижней губы [13, 14]. Кроме того, высокая заболеваемость ПКР наблюдается при генетически обусловленных нарушениях, например альбинизме и ПК, а также при системной иммуносупрессии [14]. При патоморфологическом исследовании необходимо различать новообразования оволосенной поверхности губы и красной каймы губ, так как на них распространяется система стадирования TNM для губы и полости рта [9]. В 7-м издании AJCC область века также исключена из стадирования ПКРК [9].<sup>1</sup> По неопубликованным данным, в 2007–2009 гг. В отделении зарегистрировано 80 случаев первичного ПКРК лица и шеи за исключением волосистой части головы и метастатических опухолей околоушной железы.

Гистологически опухоль при ПКР состоит из островков мелких эпителиальных клеток в эпидермисе кожи, поврежденной под воздействием солнечного излучения, или на фоне солнечного кератоза с инвазией в нижележащую дерму. В отдельных опухолевых клетках присутствует эозинофильная цитоплазма с крупными плеоморфными везикулярными ядрами, содержащими митотические фигуры. Может наблюдаться кератинизация отдельных клеток и образование роговых жемчужин (рис. 2.2). Степень плеоморфизма и отличия от нормального плоского эпителия традиционно используют для субъективного деления ПКР на высоко-, умеренно- и низкодифференцированный [13, 14]. Островки и тяжи опухолевых клеток могут вызывать десмопластическую реакцию стромы с разнообразным воспалительным компонентом, в том числе эозинофильным. Кроме того, возможна инфильтрация опухолевых клеток по ходу нервов и лимфососудистая инвазия (ЛСИ) [13, 14].

Иммуногистохимическое окрашивание имеет ограниченное практическое значение за исключением веретенчатого типа ПКР, для подтверждения которого может потребоваться коктейль цитокератинов широкого спектра, например MNF116; целесообразным может быть и применение p63 [15]. Кроме того, равномерно отрицательное окрашивание на Her-EP4 позволяет провести дифференциальную диагностику с ороговевающим БКР, для которого характерно диффузно положительное окрашивание [15].

---

<sup>1</sup> В настоящее время в клинической онкологии применяется стадирование злокачественных новообразований по системе TNM AJCC (8-е издание). — *Примеч. ред.*



**Рис. 2.2.** Умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак кожи с везикулярными ядрами и роговыми воронками (А+О)

В «Патологии и генетике опухолей кожи» (2006) Всемирной организации здравоохранения описано несколько гистологических вариантов ПКР [13].

- **Акантолитический ПКР.** Часто поражает область головы и шеи. Вследствие центрального акантолиза островки опухолевых клеток приобретают железистый вид [13, 15].
- **Веретенноклеточный ПКР** развивается редко (как правило, на поврежденной под воздействием инсоляции и ранее облученной коже). Для веретенообразных опухолевых клеток характерны крупные везикулярные ядра с многократным митозом и скудная эозинофильная цитоплазма [13, 15]. Для исключения других веретенноклеточных ЗНО, например веретенноклеточной меланомы и атипичной фибросантомы, проводят иммуногистохимическое окрашивание.
- **Бородавчатая (веррукозная) карцинома** — характерная высокодифференцированная форма ПКР, которая может развиваться на коже головы и шеи, но чаще поражает полость рта [13, 15].
- **Псевдососудистый ПКР** — агрессивная форма с выраженным акантолизом [13, 15].
- **Железисто-плоскоклеточный рак** — редкая форма с образованием желез, выделяющих муцин [13, 15].
- **Другие варианты:** прозрачноклеточный, перстневидно-клеточный, инфильтративный, рабдоидный (табл. 2.1) [13, 15].

**Таблица 2.1.** Диагностическое заключение: плоскоклеточный рак

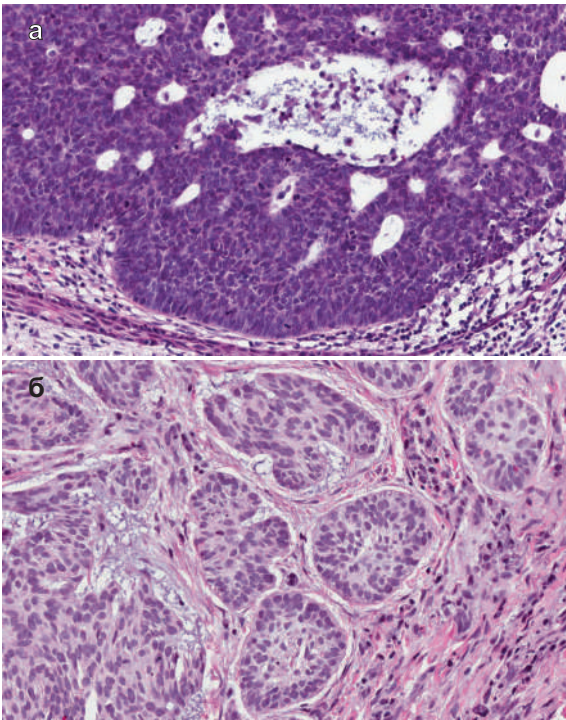
| <b>Макроскопически</b>   |  |
|--|--|
| Локализация, тип, размер образца                                       | За исключением красной каймы губ и века  |
| Максимальный диаметр новообразования                                   |  |
| <b>Микроскопически</b>   |  |
| Гистологический подтип   | Высокий риск: инвазивный ПКР <i>in situ</i> (болезнь Боуэна), акантолитический, десмопластический, веретенклеточный варианты |
| Степень дифференцировки (по наиболее низкодифференцированному участку) | Высокая, умеренная, низкая. При низкой дифференцировке стадия повышается с pT1 до pT2  |
| Толщина опухоли (от зернистого слоя)                                   | <2 мм, 2–4 мм, >4 мм.<br><2 мм низкий риск метастазирования.<br>>10 мм высокий риск метастазирования                         |
| Уровень инвазии  | Инвазия жировой ткани, костей лица/ черепа, мышечной ткани — pT3.<br>Инвазия основания черепа — pT4                          |
| Периневральная инвазия   | В основание черепа — pT4.<br>Высокий риск местного рецидива и смертельного исхода  |
| Лимфососудистая инвазия  | Зафиксировать присутствие  |
| Край   | 0 мм — поражение, <1 мм — близко, >1 мм — отрицательный  |
| <b>Иммуногистохимия</b>  | Цитокератин, например MNF116, положительный при веретенклеточном варианте  |
|  | Вег-EP4 отрицательный  |
| <b>Лимфатические узлы</b>  |  |
| Уровень и число пораженных узлов                                       | Первичная детерминанта pN  |
| Максимальный размер метастаза  | Детерминанта pN.<br>Опухоли >30 и >60 мм   |
| Экстракапсулярное распространение                                      | Считается признаком потенциально агрессивного течения, связанным с неблагоприятным прогнозом                                 |

**Примечание.** Адаптированный образец гистологического заключения Королевской коллегии патологоанатомов о первичном плоскоклеточном раке кожи (2012) [6].

## Базальноклеточный рак

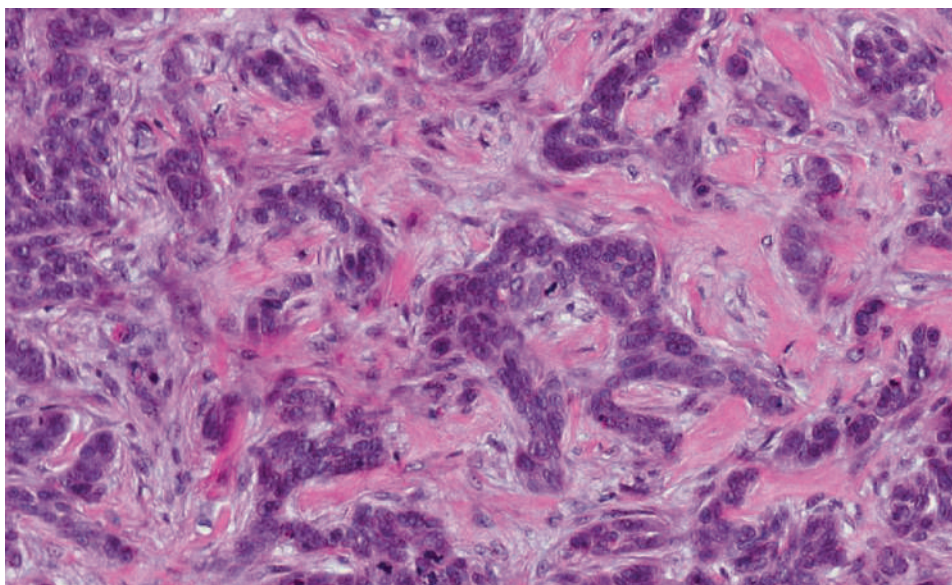
БКР — наиболее распространенная разновидность немеланомных ЗНО кожи, которая обычно развивается при инсоляции [13]. Редко поражает темнокожих и лиц восточного происхождения [14]. Кроме того, у молодых пациентов БКР, неотличимый от приобретенных форм, может быть обусловлен синдромом Горлина–Гольца (синдромом базальноклеточного невуса) [13]. В области головы и шеи базалиомы обычно локализируются в центре средней зоны лица, но в редких случаях могут поражать и наружный слуховой проход (НСП). По неопубликованным данным, в 2007–2009 гг. В нашем отделении зарегистрировано 246 случаев первичного БКР кожи лица и шеи за исключением волосистой части головы.

С гистологической точки зрения опухоль состоит из островков и гнезд базалоидных клеток с палисадом на периферии. Вышележащий эпидермис также может демонстрировать признаки солнечного кератоза. Для клеток характерны гиперхромные ядра и скудная бледная цитоплазма. Межклеточные мостики не обнаруживаются. Присутствуют множественные митотические фигуры со значи-



**Рис. 2.3.** а — нодулярный базальноклеточный рак с центральным некрозом и периферическим палисадом; б — микронодулярный базальноклеточный рак с ретракцией вокруг опухолевых островков (А+О)

тельные фигуры со значительным числом апоптотических опухолевых клеток (рис. 2.3, а) [13–15]. На поверхности крупного образования может наблюдаться изъязвление [15]. Более агрессивные опухоли обычно прорастают под кожу с относительно редким поражением нижележащих носовых и ушных хрящей [15]. Периневральная инвазия (ПНИ) также относительно редка и чаще описывается при инфильтративной, морфеаподобной и базально-плоскоклеточной формах [15]. Опухолевые островки окружены вновь сформированной стромой с признаками ретракции или щелевидными полостями (рис. 2.3, б) [13–15]. Кроме того, для окружающей стромы может быть характерна потеря придатков, отложение амилоида и разнообразная клеточная инфильтрация



**Рис. 2.4.** Инфильтративный базальноклеточный рак с базалоидноклеточными тяжами неправильной формы в гиалинизированном коллагене (A+O)

на фоне хронического воспаления. Возможна кальцификация центральной части роговых воронок [15].

Иммуногистохимическое окрашивание имеет ограниченное практическое значение, но диффузно положительное окрашивание на Ber-EP4 позволяет различить БКР и ПКР (см. выше) [15].

В «Патологии и генетике опухолей кожи» (2006) Всемирной организации здравоохранения описано несколько гистологических вариантов БКР, причем любое отдельное образование может демонстрировать черты более чем одного подтипа [13].

- *Поверхностный (первично-множественный) вариант* клинически обычно представляет собой эритематозную шелушащуюся бляшку, а гистологически — множественные очаги почкования базалоидных клеток в различных точках основания эпидермиса (10–15% новообразований) [13, 15].
- *Солидная, или нодулярная (узловая), форма.* Клинически узелково-язвенное новообразование или разъедающая язва соответствует солидному, или нодулярному (узловому), гистологическому подтипу (около 70% базалиом), представляющему собой островки базалоидных клеток с апоптозом, очаговым некрозом и многократным митозом. Для клеток с периферическим палисадом характерна ретракция окружающей стромы (рис. 2.3, а) [13, 15].
- *Микронодулярная (мелкоузелковая) форма* демонстрирует сходство с солидной. Однако опухолевые островки меньше, с менее выраженным периферическим палисадом. Кроме того, более высока вероятность рецидива (рис. 2.3, б) [13, 15].

- Инфильтративная форма проявляется инфильтративным ростом без сопутствующего фиброза стромы (около 5% случаев), при этом опухоль состоит из вытянутых тяжей клеток, инфильтрующих волокна коллагена (рис. 2.4) [15].
- Для фиброэпителиального типа характерны уникальная клиничко-патоморфологическая картина и вялое течение [13].
- БКР с придатковой дифференцировкой [13].
- Метатипическая и базально-плоскоклеточная формы представляют собой редкие гистологические варианты, островки базалоидных клеток, укрупняющихся и бледнеющих при созревании [13, 15].
- Ороговевающий БКР схож с солидной формой. Однако в центре опухолевых островков наблюдаются плоскоклеточная дифференцировка и ороговение [13, 15].
- Другие гистологические варианты составляют менее 10% базалиом [13].
  - *Кистозная форма* наиболее часто развивается на лице в виде небольшой четко очерченной опухоли с малым количеством стромы и перемежающимися мелкими кистоподобными структурами, содержащими остатки роговой ткани и пигмент меланин.
  - *Аденоидная базалиома* состоит из тонких, ретикулярно расположенных тяжей базалоидных клеток. Может сочетаться с солидной формой.
  - *Морфеоподобная, или склерозирующая, базалиома* состоит из тонких вытянутых тяжей опухолевых клеток в плотной волокнистой строме.
  - *Пигментная базалиома* содержит пигмент меланин, образуемый в опухолевых клетках. Представлена несколькими вариантами базалиомы. При клинической диагностике может быть ошибочно принята за меланомой (табл. 2.2).

## Карцинома Меркеля

КМ — редкое агрессивное новообразование с высоким уровнем смертности, обычно поражающее поврежденную солнцем кожу пожилых людей, особенно в области головы и шеи. Почти не встречается у детей. КМ демонстрирует признаки эпителиальной и нейроэндокринной дифференциации [13, 14, 16]. По неопубликованным данным, в 2007–2009 гг. В отделении зарегистрировано только четыре случая КМ кожи лица и шеи.

КМ предположительно образуется из клеток Меркеля, которые расположены в базальном слое эпидермиса и сосредоточены в зонах, чувствительных к прикосновению [13, 14, 16]. КМ вырабатывает эктопические пептиды, но их уровень, очевидно, недостаточен для редко развивающегося паранеопластического синдрома [16]. Полиомавирус клеток Меркеля (МСПуV) — первый полиомавирус, который удалось прямо связать с развитием ЗНО у человека [17]. МСПуV клонально интегрирован в клетки КМ, которым для выживания требуется постоянная экспрессия онкопротеина МСПуV. Открытие этого онковируса означает появление новых возможностей ранней диагностики

**Таблица 2.2.** Диагностическое заключение: базальноклеточный рак

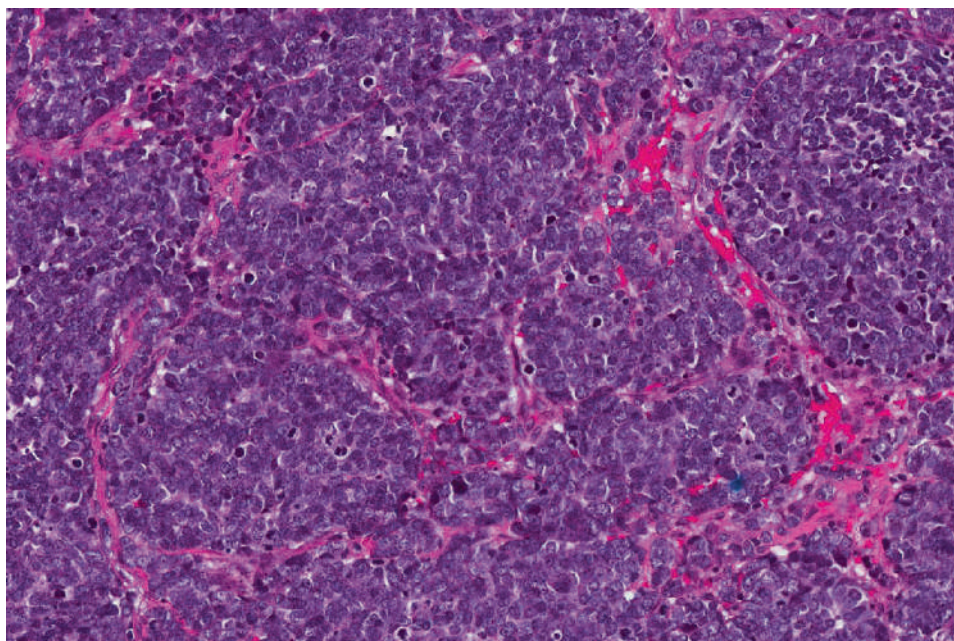
| <b>Макроскопически</b>               |   |
|--------------------------------------|---|
| Локализация, тип, размер образца     | За исключением красной каймы губ и века   |
| <b>Микроскопически</b>               |   |
| Гистологический подтип               | Высокий риск: инфильтративный, морфеоподобный, микронодулярный, базально-плоскоклеточный варианты   |
| Уровень инвазии                      | Инвазия жировой ткани, костей лица/ черепа, мышечной ткани — pT3.<br>Инвазия основания черепа — pT4 |
| Периневральная инвазия               | Ниже дермы, в опухоли или за ее пределами.<br>Периневральная инвазия основания черепа — pT4         |
| Лимфососудистая инвазия              | Особенно базально-плоскоклеточный рак   |
| Край                                 | 0 мм — поражение, <1 мм — близко, >1 мм — отрицательный   |
| Максимальный диаметр новообразования | T1 <20 мм, T2 >20 мм плоскоклеточный рак  |
| <b>Иммуногистохимия</b>              | Ber-EP4-положительный для дифференциальной диагностики с ПКР  |
| <b>Лимфатические узлы</b>            | Редко (см. образец заключения о поражении лимфатических узлов при ПКРК)                             |

**Примечание.** Адаптированный образец гистологического заключения Королевской коллегии патологоанатомов о первичном базальноклеточном раке кожи (2012) [7].

и направленного лечения КМ. Гипотетически существует два взаимонезависимых пути развития КМ: под воздействием УФ-излучения и под влиянием МСРyV [17].

Как показывает гистологическое исследование, КМ состоит из «небольших голубых клеток круглой и овальной формы» с гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой, находящихся в дерме и подкожно-жировой клетчатке [13, 14, 16]. Эпидермис обычно интактен и отделен от опухоли «пограничной зоной», образованной нормальными клетками папиллярного слоя дермы. В редких случаях возможна инвазия опухолевых клеток в эпидермис. Хроматин ядер опухолевых клеток обычно равномерно распределен по типу «соль и перец» с двумя-тремя неподозрительными ядрышками и многочисленными фигурами митоза (рис. 2.5) [13, 14, 16]. Скудная цитоплазма амфифильна, а границы клеток нечетко очерчены. Опухолевые клетки образуют плотные пласты, трабекулы и мелкие гнезда. Часто в опухоли наблюдаются экстенсивный апоптоз и присутствуют очаговые зоны некроза. К неблагоприятным гистологическим признакам относятся малый размер клеток, ЛСИ, присутствие более 10 митозов в поле зрения [13].





**Рис. 2.5.** Карцинома Меркеля, состоящая из гнезд плеоморфных «небольших голубых клеток» с гиперхромными ядрами, мелкими ядрышками и многократными митозами (A+O)

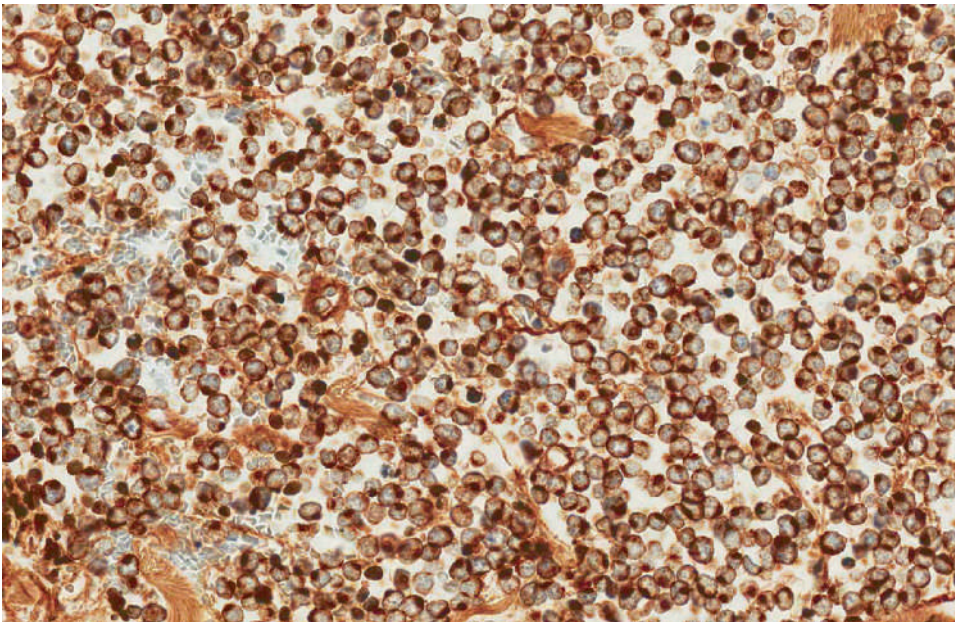
**Таблица 2.3.** Диагностическое заключение: карцинома Меркеля

| <b>Макроскопически</b>                  |  |
|---|--|
| Локализация, тип, размер образца        |  |
| Максимальный диаметр новообразования    | T1, T2, T3   |
| <b>Микроскопически</b>                  |  |
| Уровень инвазии                         | Инвазия жировой клетчатки, костной, хрящевой, мышечной ткани, фасций — pT4 |
| Лимфососудистая инвазия                 |  |
| Край                                    | Поражение <1 мм, 1–5 мм, >5 мм   |
| Максимальный диаметр новообразования    | pT1 <20 мм; pT2 20–50 мм; pT3 >50 мм                                       |
| <b>Иммуногистохимия</b>                 | СК-20, AE1/AE3, TTF-1, S-100, мелан А, десмин, общий лейкоцитарный антиген |
| <b>Лимфатические узлы</b>               |  |
| Уровень и число пораженных узлов        | pN0, pN1, pN2  |
| Экстракапсулярное распространение, край |  |

**Примечание.** Адаптированный образец гистологического заключения Королевской коллегии патологоанатомов о первичной карциноме Меркеля (2012) [8]. СК — цитокератин, TTF-1 — тиреоидный фактор транскрипции-1.

Описаны мелкоклеточный, трабекулярный, промежуточный и смешанный подтипы [16]. Гистологически промежуточный вариант представлен пластами диффузно расположенных относительно крупных клеток. При мелкоклеточном варианте опухолевые клетки образуют разрозненные небольшие округлые группы, а при трабекулярном — тяжи. Прогностическое значение этих подтипов остается неопределенным. Однако мелкоклеточный тип может обладать преимуществами, связанными с выживаемостью. Окружающая строма содержит разнообразный воспалительный клеточный инфильтрат. Иногда определяется обширная инфильтрация нижележащих мышечной ткани и лимфатических сосудов. Дифференциальная диагностика включает в себя БКР, меланому, лимфому и метастатические нейроэндокринные опухоли, в частности мелкоклеточный рак легкого (табл. 2.3) [13].

КМ обладает одновременно чертами эпителиальной и нейроэндокринной опухоли. С иммуногистохимической точки зрения для опухоли характерно положительное окрашивание на цитokerатин (СК), например AE1/AE3 или Cam 5.2, по типу парануклеарного пятна (рис. 2.6). Нейронспецифическая энолаза, синаптофизин, хромогранин А, белок нейрофиламента, CD117 также показывают положительный результат [13, 16]. СК-20, краситель волокон низкомолекулярного кератина, является высокочувствительным маркером КМ. Опухоль отрицательна на СК-7 и тиреоидный фактор транскрипции-1 (ТТФ-1), оба обычно положительны при мелкоклеточном раке легкого [13, 16]. КМ также отрицательна на S-100, мелан А, общий



**Рис. 2.6.** Клетки Меркеля с положительным окрашиванием на кератин (AE1/AE3) по типу парануклеарного пятна

лейкоцитарный антиген и десмин, в отличие от меланомы, лимфомы и рабдомиосаркомы соответственно.

Часто наблюдаются местно-регионарные рецидивы и отдаленные метастазы.

## Диссекция лимфатических узлов головы и шеи при метастатических немеланомных злокачественных новообразованиях

Описано семь основных уровней, или групп, лимфатических узлов, участвующих в лимфооттоке от головы и шеи. Образцы шейной диссекции либо ориентируют и прикалывают или пришивают к доске из пробки или полистирола, либо разделяют по группам узлов, отмечая верхнюю границу каждой группы швом или помещая каждую группу в отдельный маркированный контейнер [5, 10].

Уровни узлов отмечают следующим образом: I уровень — узлы поднижнечелюстного (IB) и подподбородочного (IA) треугольников; II, III, IV уровни — узлы верхней, средней и нижней глубокой шейной цепи; V уровень — узлы заднего треугольника шеи; VI уровень — узлы претрахеальной, паратрахеальной областей до уровня передневерхнего средостения и предгортанной области шеи от подъязычной кости до яремной вырезки; VII уровень — узлы верхнего средостения [5, 10].

Таблица 2.4. Диагностическое заключение: шейная диссекция

| Исследуемые уровни     | I <input type="checkbox"/>               | IIА <input type="checkbox"/> | IIВ <input type="checkbox"/>   | III <input type="checkbox"/> | IV <input type="checkbox"/>       | V <input type="checkbox"/>   | VI <input type="checkbox"/> | Иное <input type="checkbox"/> |
|------------------------|--|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Уровень узлов          | Общее количество узлов                   |                              | Количество положительных узлов |                              | Экстракапсулярное распространение |                              |                             |                               |
| IA                     |  |                              |                                |                              | Да <input type="checkbox"/>       | Нет <input type="checkbox"/> |                             |                               |
| IB                     |  |                              |                                |                              | Да <input type="checkbox"/>       | Нет <input type="checkbox"/> |                             |                               |
| IIА                    |  |                              |                                |                              | Да <input type="checkbox"/>       | Нет <input type="checkbox"/> |                             |                               |
| IIВ                    |  |                              |                                |                              | Да <input type="checkbox"/>       | Нет <input type="checkbox"/> |                             |                               |
| III                    |  |                              |                                |                              | Да <input type="checkbox"/>       | Нет <input type="checkbox"/> |                             |                               |
| IV                     |  |                              |                                |                              | Да <input type="checkbox"/>       | Нет <input type="checkbox"/> |                             |                               |
| V                      |  |                              |                                |                              | Да <input type="checkbox"/>       | Нет <input type="checkbox"/> |                             |                               |
| VI                     |  |                              |                                |                              | Да <input type="checkbox"/>       | Нет <input type="checkbox"/> |                             |                               |
| Другое                 |  |                              |                                |                              | Да <input type="checkbox"/>       | Нет <input type="checkbox"/> |                             |                               |
| Размер метастаза (-ов) | ... мм, уровень <input type="checkbox"/> |                              |                                |                              |                                   |                              |                             |                               |
| Края отрицательные     | Да <input type="checkbox"/>              | Нет <input type="checkbox"/> |                                |                              |                                   |                              |                             |                               |

**Примечание.** Адаптированный образец гистологического заключения Королевской коллегии патологоанатомов об исследовании иссеченных лимфатических узлов и образцов шейной диссекции (2013) [10].

В настоящее время AJCC не содержит рекомендаций по исследованию сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) при ПКРК [6, 9]. Однако при КМ можно следовать протоколу, применяемому при ЗНО молочной железы [8].

---

## Рекомендации по лабораторной подготовке при шейной диссекции

На каждом анатомическом уровне при диссекции образца документируют общее количество определяемых узлов и метастатических лимфатических узлов (табл. 2.4). Записывают размер крупнейшего метастаза в миллиметрах, являющийся детерминантой при стадировании по системе TNM [5, 10]. Документируют также присутствие или отсутствие экстракапсулярного распространения, так как оно является проявлением агрессивного течения рака и связано с неблагоприятным прогнозом [10]. В случае присутствия ЭКС документируют соответствующие уровни узлов [5, 10]. Степень ЭКС записывают как результат измерения (в мм) от края остаточного узла (при наличии) или как «обширное», если остаточный узел не определяется. При неоднозначном результате гистологического исследования следует документировать присутствие ЭКС с целью своевременного назначения адъювантной ЛТ [10].

## Литература

1. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW), Australian Association of Cancer Registries (AACR). Cancer in Australia 2001. Canberra: AIHW, 2004. Cat. No. CAN 23.
2. Staples M.P., Elwood M., Burton R.C. et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985 // *Med. J. Aust.* 2006. Vol. 184. P. 6–10.
3. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW), Cancer Australia. Nonmelanoma skin cancer. General practice consultations, hospitalisation and mortality. Canberra: AIHW, 2008. Cat. No. CAN 39.
4. King B., Corry J. Pathology reporting in head and neck cancer — snapshot of current status // *Head Neck.* 2009. Vol. 31. P. 227–231; discussion P. 232–233.
5. Oral Cancer Structured Reporting Protocol. 1st ed. 2011. URL: <http://edu.au//static/File/Asset%20library/public%20documents/Publications/StructuredReporting/V1.1%20Oral%20Cancer%20Protocol.pdf>.
6. RCP (Royal College of Pathologists). Datasets and Tissue Pathways. Dataset for Histopathology Reporting of Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. 2nd ed. 2012. URL: <http://www.rcpath.org/index.asp?PageID=254>.
7. RCP (Royal College of Pathologists). Datasets and Tissue Pathways. Dataset for Histopathology Reporting of Primary Cutaneous Basal Cell Carcinoma. 2nd ed. 2012. URL: <http://www.rcpath.org/index.asp?PageID=254>.
8. RCP (Royal College of Pathologists). Datasets and Tissue Pathways. Dataset for Histopathology Reporting of Primary Merkel Cell Carcinoma. 2nd ed. 2012. URL: <http://www.rcpath.org/index.asp?PageID=254>.

9. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer, 2010. P. 299–344.
10. RCP (Royal College of Pathologists). Datasets and Tissue Pathways. Dataset for Histopathology Reporting of Nodal Excisions and Neck Dissection Specimens Associated with Head and Neck. 2013. URL: <http://www.rcpath.org/index.asp?PageID=254>.
11. Australian Institute of Health and Welfare, Australasian Association of Cancer Registries. Cancer in Australia: an overview 2008. Canberra: AIHW, 2008. Cat. No. CAN 42.
12. Australian Institute of Health and Welfare AIHW, Australasian Association of Cancer Registries (AACR). Cancer in Australia: an overview 2012. Canberra: AIHW, 2012. Cat. No. CAN 70.
13. Weedon D., Morgan M.B., Gross C., Nagore E., Yu L.L. World Health Organization Classification of tumours // Pathology and Genetics of Skin Tumours / eds P.E. LeBoit, G. Burg, D. Weedon, A. Sarasain. Lyon: IARC Press. 2006.
14. Hiatt K.M., Pashaei S., Smoller B.R. Pathology of selected skin lesions of the head and neck // Surgical Pathology of the Head and Neck. 3rd ed. / ed. L. Barnes. New York: Informa Healthcare, 2009. P. 1475–1550.
15. Weedon D. Tumours of the epidermis // Weedon's Skin Pathology. Chapter 31. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010. P. 667–708.
16. Weedon D. Neural and neuroendocrine tumours // Weedon's Skin Pathology. Chapter 37. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010. P. 867–886.
17. Chang Y., Moore P.S. Merkel cell carcinoma: a virus-induced human cancer // Annu. Rev. Pathol. 2012. Vol. 7. P. 123–144.