

ХИСТОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА БАЗОЦЕЛУЛАРНИЯ КАРЦИНОМ

Недялка Тодорова Згурова

МБАЛ “ Сърце и мозък “ – Бургас

Катедра по Анатомия, хистология и ембриология, патология, латински език, съдебна медицина и деонтология

Адрес за кореспонденция: nzgurova@gmail.com

Резюме: Базоцелуларният карцином (БЦК) е един от най-често срещаните карциноми на кожата. Той е с инвазивен растеж и най-често е локализиран в зоните изложени на ултравиолетови лъчи. Базоцелуларният карцином обикновено се представя като плоска лезия в розов или червен цвят, която може да кърви след травма или нараняване. Размерът на туморна може да варира от няколко милиметра до сантиметри в диаметър. Когата е диагностициран своевременно, БЦК е с висока преживяемост. Повече от 20 типа са описани в литературата. Познавайки различните хистологични варианти на БЦК ще има за резултат тяхното адекватно лечение.

Ключови думи: базоцелуларен карцином, класификация, хистологични видове

HISTOLOGICAL ASPECTS OF BASAL CELL CARCINOMA

Nedyalka Todorova Zgurova

Physician at the Heart and Brain Center Of Clinical Excellence, Burgas. One, Zdrave Str.
Burgas 8000

Department of Anatomy, Histology, Embryology and Pathology, Faculty of
Medicine, Prof. Asen Zlatarov University, Burgas
Correspondings author e-mail: nzgurova@gmail.com

Abstract: Basal cell carcinoma (BCC) is one of the most common skin cancers. It is characterized by a locally invasive character and is most often located in areas exposed to ultraviolet rays. Basal cell carcinoma usually appears as a flat area that is small with pink or red colour and may bleed after minor injuries. The size of the tumor can vary from several millimeters to several centimeters in diameter. When found early, BCC has an excellent survival rate. More than 20 different subtypes of BCC appear in the literature. Knowing the different histological variants of BCC will result in adequate treatment.

Keywords: basal cell carcinoma, classification, histological types

Базоцелуларният карцином (БЦК) е най-разпространения карцином както на кожата, така и за целия организъм. В много страни честотата му продължава да нараства придавайки обществена значимост на заболяването [1].

Всяка година в САЩ се диагностицират над 3 млн случая, като се приема, че на един от всеки пети човек, ще бъде поставена диагноза базоцелуларен карцином [2]. От друга страна в икономически план разходите свързани с лечението му възлизат на почти 4 млрд долара [3]. Именно високата честота на заболяването определя и голямата медицинска и социална значимост на този вид карцином.

За пръв път този тумор е упоменат от Артър Джейкъб (Arthur Jacob) (1827), като „Ulcus rodens“ [4]. През 1900 г., Krompacher (един от пионерите в класификацията на

кожните тумори) въз основа на неговата хистологична спецификация го представя като злокачествен, локално инвазивен и деструктивен тумор „Carcinoma epitheliale adenoides“ , а три години по-късно въвежда и термина „Basalzellenkrebs“ [5], за да подчертае неговия произход съответно от базалния слой на епидермиса или космения фоликул. През 1910 г. Малори го определя като „тумор на матрицата на косъма“ поради фоликуларния му произход [6]

БЦК със своето локално инвазивно поведение, нисък метастатичен потенциал, сравнително доброкачествен ход на заболяването и пълно излекуване при ранно диагностициране и хирургическа ексцизия води до чести дебати за категоризация като злокачествен или „полу-злокачествен“ тумор.

Класификацията на СЗО (1974 г.) и до днес запазва наименованието „Базоцелуларен карцином“ [7]. Докладвани са повече от 20 хистологични варианта на БЦК: повърхностен, нодуларен, морфеиформен, инфилтративен, микронодуларен, метатипичен, базосквамозен, със сквамозна диференциация, кератинизиращ, аденоиден, кистичен, пигментен, келоиден, инфундибулокистичен, с гранулирана цитоплазма на клетки, с бизарни клетки, с адамантиноид строеж, с шванови клетки и др.

Освен различните класификации по отношение на хистологичните подтипове, той се разделя на две основни групи според протичането: индолетни и агресивни варианти.

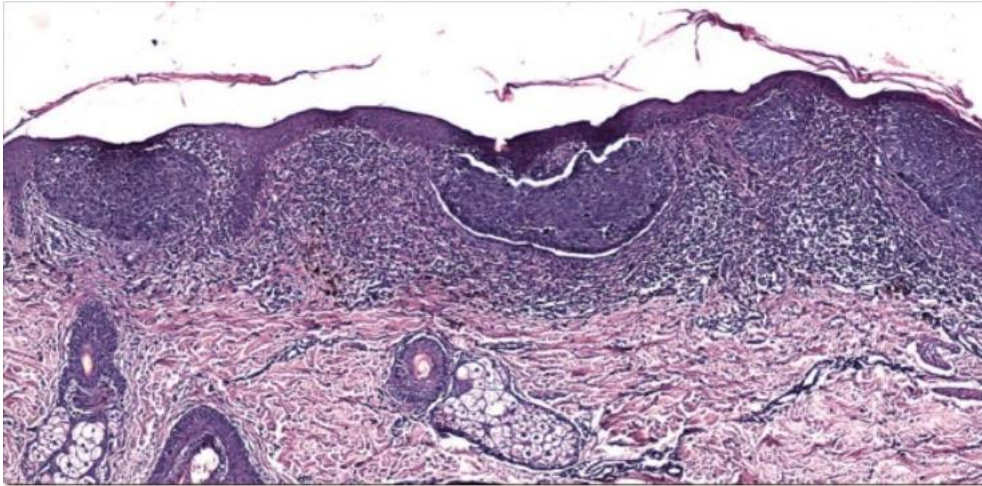
При определяне на агресивните варианти се използват ретроспективни данни от големи проучвания [8] на метастатични карциноми. Установява се, че морфеиформения и инфилтративния вариант заемат около 19% от случаите с метастази [9]. Интересен факт е, че метатипичния и базосквамозен БЦК представляват 38% от всички случаи на метастази; а самите два варианта съставляват около 3% от всички базоцелуларни карциноми [8].

Макроскопски БЦК може да се представи като восъчни на цвят папули с централно хлътване и перловиден ръб. Може да се наблюдават ерозии, улцерации, крустообразуване и повърхностни телеангиектазии. Често срещан симптом е кървенето дори при минимално нараняване.

Хистологично най-често срещаните форми на БЦК са: повърхностен, нодуларен инфилтративен, морфеиформен, метатипичен, инфидибулокистичен, микронодуларен и кератотичен и фиброепителиом на Pinkus [10].

1. Повърхностен базоцелуларен карцином

Повърхностно разпространяващия се базоцелуларен карцином се представя като розово-червени макули или папули с наличие на телеангиектазии и десквамация (под формата на люспи). Еритематозните плаки могат да бъдат с различна големина (от няколко мм до 10 см). Някои плаки са с ясни граници, без тенденция за инвазивен растеж. Зоните на регресия са представени като бледи участъци с фиброза. Най-честата локализация са рамената, гърдите или гърба, може да е с мултифокално разпространение. Съществуват и пигментирани варианти на този подтип. Многобройните повърхностни БЦК се срещат често в случай при контакт с арсен. На базата на този тип (около 15-26%) може да се развие нодуларен БЦК [11]. Хистологично, суперфициалният базоцелуларен карцином е представен от пролиферация в суперфициалната дерма от неправилно очертани гнезда от туморни клетки, водещи началото си от базалния слой на атрофичен епидермис; не е характерна инфилтрация в ретикуларната дерма, периферната палисадност е изразена, но отлепване от стромата не е честа за разлика от другите типове (фиг.1).



Фигура 1. *Повърхностно разпространяващ се базоицелуларен карцином. Гнезда от базалоидни клетки в суперфициалната дерма с изразена пряка връзка с епидермиса (Оцв. ХЕ x100) моq снимка*

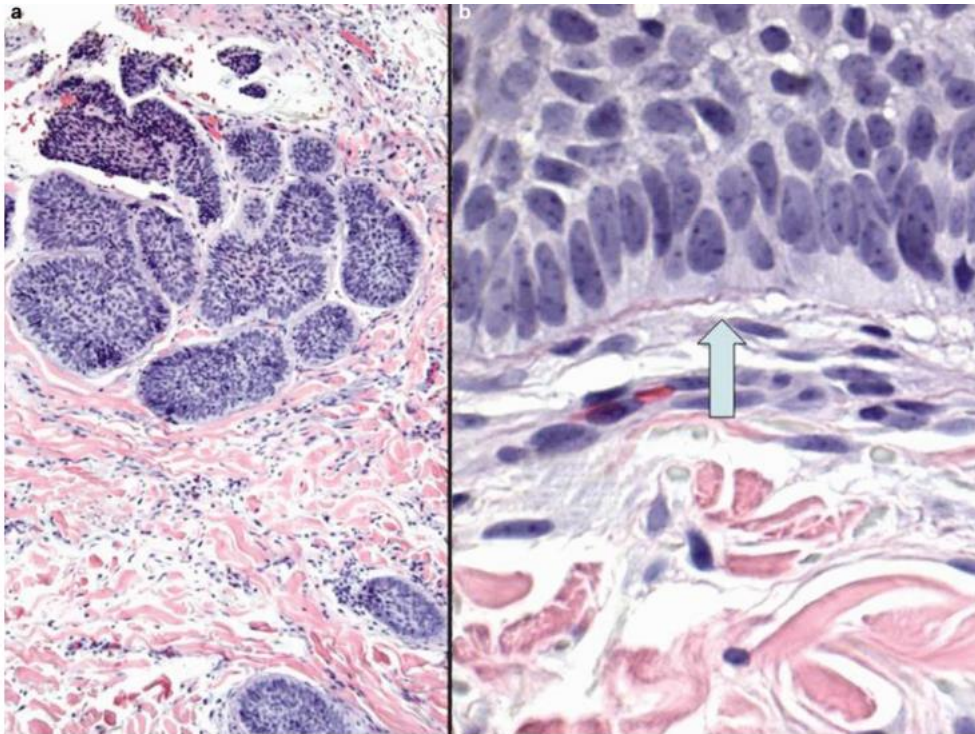
Същия може да се представи като мултицентричен със зони на нормална незасегната кожа редуващи се със засегнати участъци. Като цяло се приема, че тези карциноми са най-ниско агресивните варианти спрямо останалите такива. Ерозиите не са така изразени за разлика от нодуларния тип. Макроскопски може да наподобява възпалителна дерматоза, екзема или псориазис, болест на Боуен, амеланотичен меланом, което трябва да се има в предвид при персистираща еритематозан люспеста плака. В стромата има алцианово синьо-оцветяващ се мезенхимен мукоиден материал, предполагаем продукт на стромалните клетки. За този подтип карцином е характерен изразения възпалителен инфилтрат в суперфициалната дерма. Поради тази причина, наличие на такъв инфилтрат при кожна биопсия налага серийни хистологични срезове с цел отхвърляне на диагнозата базоицелуларен карцином.

2.Нодуларен базоицелуларен карцином

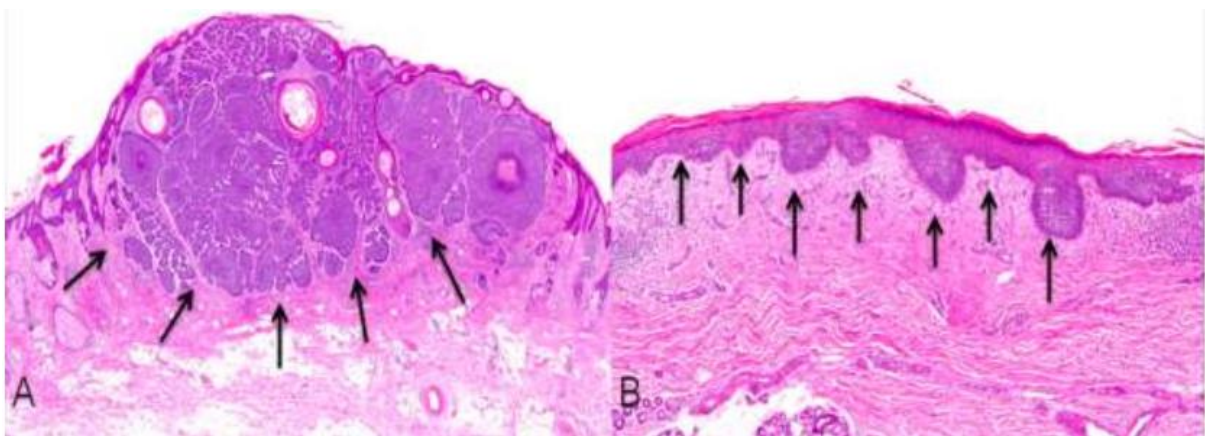
Нодуларният базоицелуларен карцином е най-честия подтип карцином с честота около 60%. Макроскопски се представя с малки по-размер лъскави розови нодули с телеангиектазии по лицето. Язвите и крустообразуването са отличителен белег при тях [12].

В тази връзка някои автори използват синонима нодулокистичен, докато други го отричат [13].

Нодуларната форма хистологично се представя с инфилтративни гнезда от базалоидни клетки с оскъдна цитоплазма, големи хиперхромни ядра и апоптични клетки с различна големина в папиларната и ретикуларна дерма. Може да се наблюдава и соларна еластоза, защото най-често се ангажират откритите изложени на слънце части на тялото. Околната строма е миксоидна и рядко се наблюдават фиброзни изменения. Митози и некрози на отделни клетки са рядкост. Изразеното артефициално отлепване от околната строма, води до празни пространства със заоблен контур в средната или дълбока дерма. Диференцираните елементи като екринни и мастни жлези могат да се наблюдават при този подтип, като приблизително в 1/3 от случаите има съпътстващ компонент по повърхността на лезията [13] (фиг.2,3).



Фигура 2. Нодуларен базоцелуларен карцином а. Мултиплен с различна големина нодули с *pushing* граници и строма без изразена пролиферация на фибробласти в туморните клетки са с периферна палисадност и ретракция на стромата [13]



Фигура 3. А. Нодуларен БЦК с добре отграничена нодуларна формация от туморни клетки. В. Повърхностно разпространяващ се БЦК с *budding pattern* на туморните клетки (Baxter et al., 2012) [14]

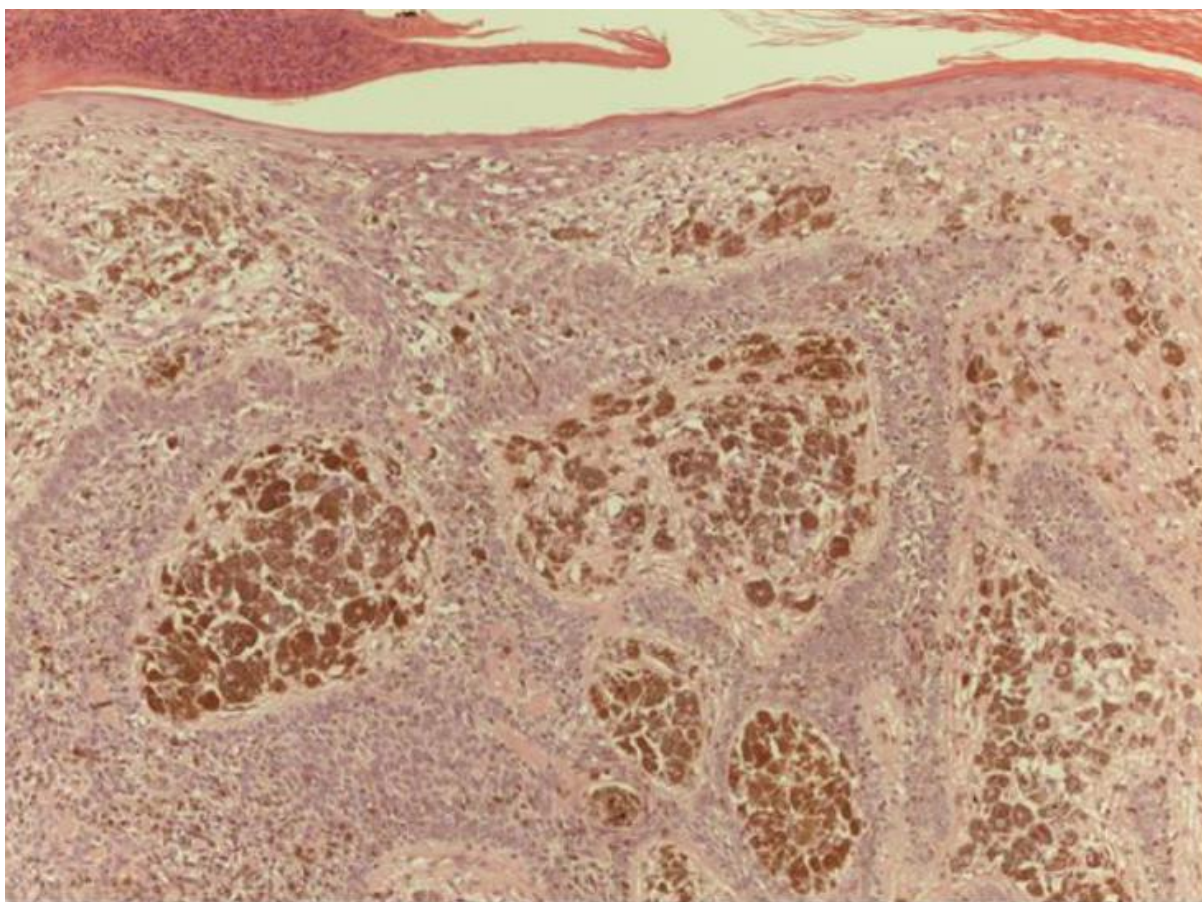
Значителна част от БЦК могат да се представят със смесена морфология на микронодуларен вариант [15] като може да се наблюдава меланинов пигмент в дермата или в базалния слой. За някои тумори са характерни фокуси на регресия с проява на еозинофилна строма с липсващи гнезда от туморни базалоидни клетки

Нодуларният базоцелуларен карцином, особено когато е пигментиран, трудно може да се разграничи от нодуларен меланом.

3.Пигментен базоцелуларен карцином

Той съставлява около 6% от всички видове карциноми [16]. Клинично се характеризира с дългогодишна анамнеза за рязко очертан нодул с последващи язви и

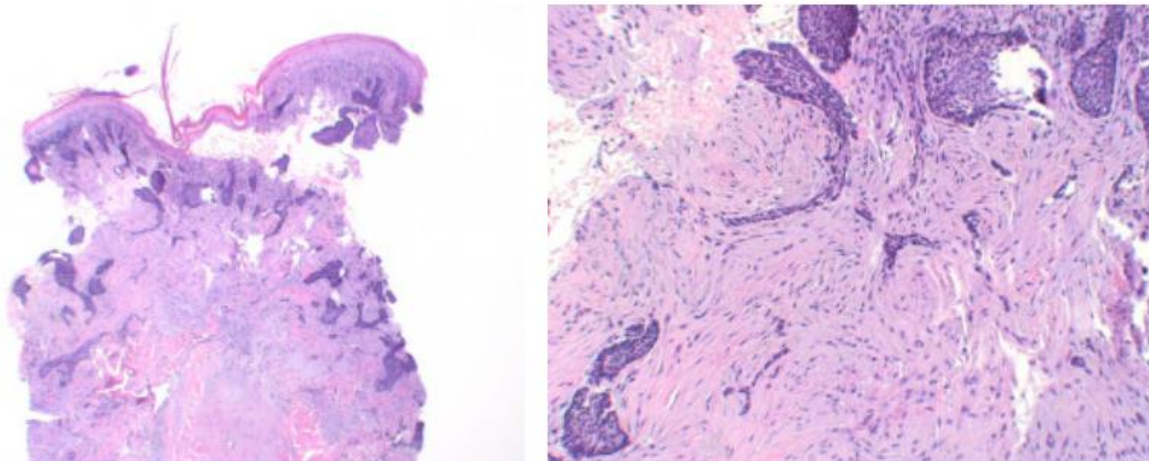
разезвявания по повърхността (за разлика от малигнения меланом, който започва с папула увеличаваща си размерите във времето). Освен това, цветът често е хомогенен, вариращ от черен, синкав до тъмнокафяв, а понякога повърхността на тумора е лъскава или разязвена с кръвене. Диаметърът обикновено е малък, дори под 6 mm. Хистологично този подтип се припокрива с характерните белези на БЦК: връзка с епидермиса, инфилтрация от анастомозиращи помежду си гнезда и повлекла от базалоидни клетки, туморна ретракция от околната строма; отличителен белег е голямото количество меланинов пигмент произвеждан от меланоцитите намиращи се в туморните гнезда и меланофаги в заобикалящата строма. Освен това, наличието на дендритни клетки в гнездата на базоцелуларния карцином е свързано с меланоцити, докато дендритните клетки в епидермиса съответстват на клетките на Лангерханс [17]. Меланоцитите обикновено се откриват в пигментирани БЦК представени като дълги дендритни клетки в туморните острови (фиг.4).



Фигура 4. Хистологично базалоидни гнезда вмъкнати в строма. Наличие на меланинов пигмент в туморните гнезда и меланофаги в заобикалящата строма. (Оцв. ХЕ x100)

4.Инфилтративен базоцелуларен карцином

Той е с агресивно поведение и съставлява около 10% от всички БЦК. Хистологично е представен от тънки гнезда и повлекла от туморни клетки (с дебелина >5-8 клетки) с ъглови неправилни ръбове и често с ангажиране на резекционната линия в дълбочина (фиг.5). БЦК често се припокрива с морфеiformен/склерозиращ подтип базоцелуларен карцином и може да бъде с нодуларен компонент [18].

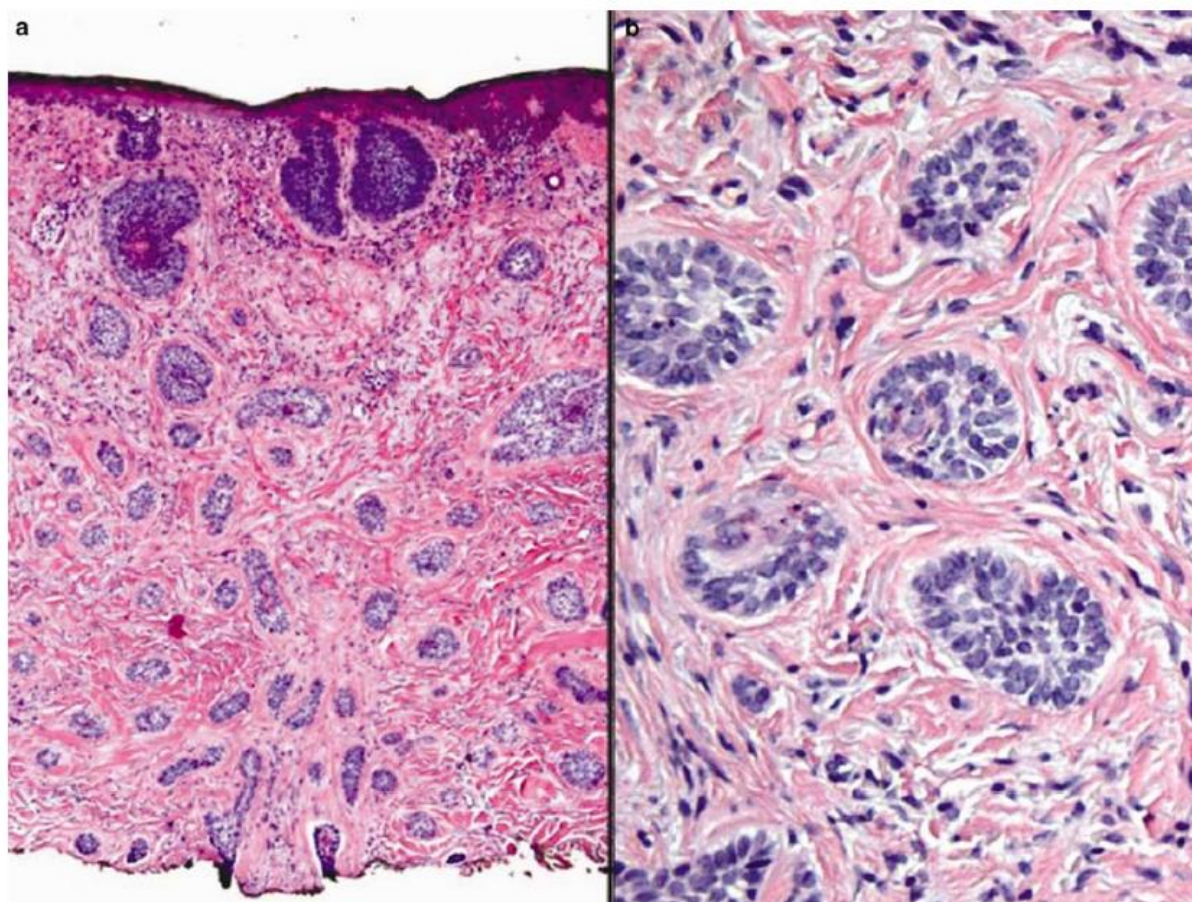


Фигура 5. Инфилтративен базоцелуларен карцином. Инфилтрация от тънки нишки от базалоидни клетки в дълбочина на дермата и оскъдна ретракция от околната строма.

Същият е по-труден за лечение, с деструктивен характер и висок риск от рецидиви. Инфилтративният вариант на БЦК е континуум между нодуларния и морфеиформения вариант [19]. Често се свързва с области на разпространение с морфеиформен, конвенционален повърхностен или нодуларен вариант. Това може да доведе до грешна интерпретация на повърхностно взет биопсичен материал.

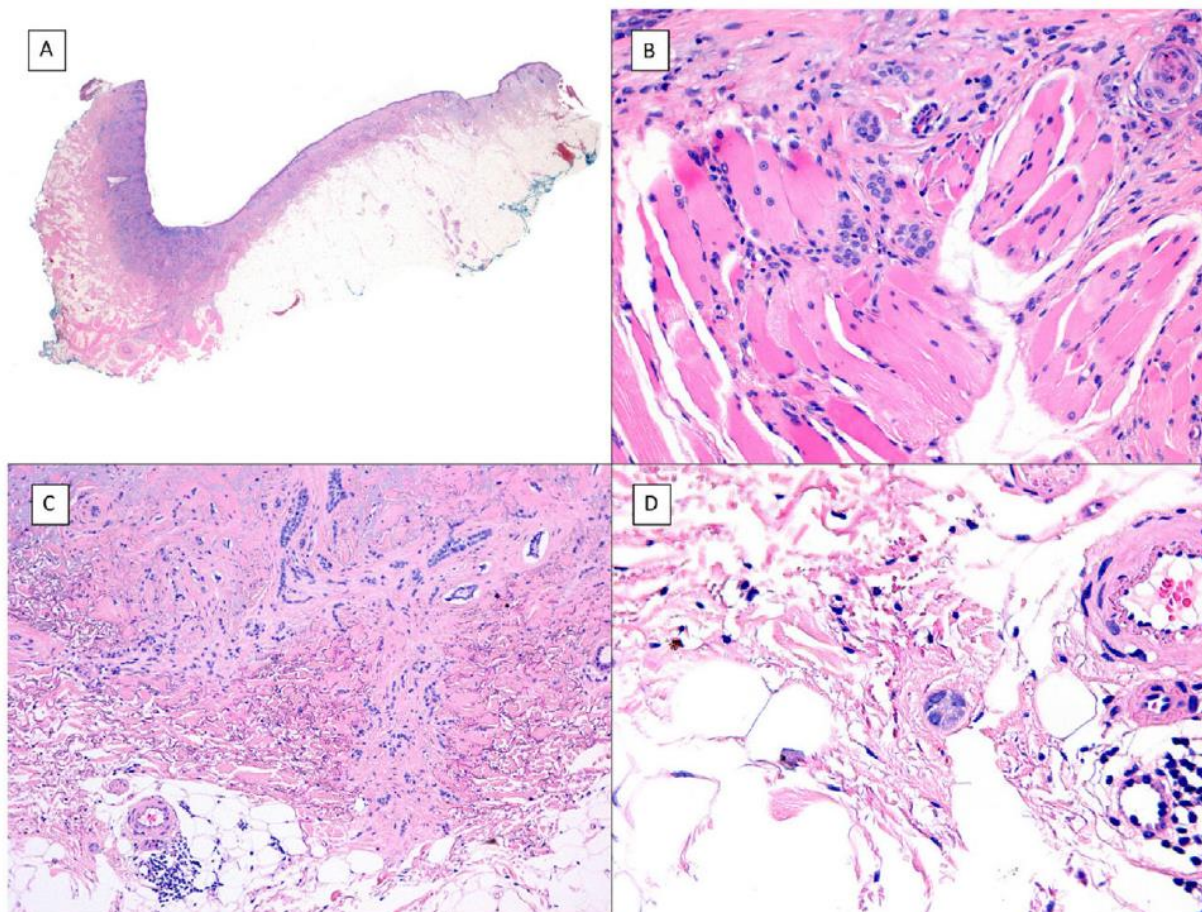
5.Микронодуларен базоцелуларен карцином

Микронодуларният вариант се проявява като плакообразна лезия с недобре очертани контури [20], поради тази причина те са трудни за отстраняване и това води до повишена честота от рецидиви [21]. Хистологично наподобява нодуларния подтип БЦК, но гнездата са по-малки като размери (<0,15 мм) и съставляват повече от 50 % от тумора, широко пръснати сред дермата и/или хиподермата (Фиг.7).



Фигура 7. Микронодуларен базоцелуларен карцином от малки гнезда с неправилни очертания от туморни базалоидни клетки разпространяващи се в дермата (Оцв. ХЕ x100) (a). Междинна стъпка между нодуларен към агресивен вариант на БЦК. (Оцв. ХЕ x200) [22]

Характерно за него е, че туморни гнезда са сред обилна стромна пролиферация и изразен инфилтративен растеж. Стромата може да е миксоидна или колагенизирана, което предполага тези лезии да бъдат определени като междинни стъпка между нодуларен и агресивен тип [21]. Микронодуларният БЦК има по-висока честота на рецидиви и може да ангажира субкутанната мастна тъкан (фиг.8).



Фигура 8. А. Микронодуларен БЦК с ангажиране на дермата, хиподермата и напречно набраздената мускулатура (Оцв. ХЕ x10). В. Малки гнезда от атипични базалоидни клетки ангажиращи напречно набраздената мускулатура (Оцв. ХЕ x200) С. Същият карцином с инвазия в хиподермата (Оцв. ХЕ x200) D. Детайл на (С), в който може да се види малко гнездо отдалечено от първичния тумор, демонстриращ некохезионния характер на периферията на микронодуларния БЦК (Оцв. ХЕ x400)[8]

Използвани източници

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A Systematic Review of Worldwide Incidence of Nonmelanoma Skin Cancer. *Br. J. Dermatol.* 2012;166:1069–1080.
2. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma Skin Cancer in the United States: Incidence. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 30:774–778.
3. Epstein EH. Basal Cell Carcinomas: Attack of the Hedgehog. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8:743–754.
4. Jacob A. Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eyelids and other parts of the face. *Dublin Hospital Rep Commun Med Surg.* 1827; 4:232–239
5. Krompecher E. *Der Basalzellenkrebs.* Jena: Gustav Fischer; 1903
6. Mallory FB. Recent progress in the microscopic anatomy and differentiation of cancer. *JAMA.* 1910; 55(18):1513 -16
7. <https://iris.who.int/handle/10665/41560?show=full>
8. Requena C, Serra-Guillén C, Sanmartín O. Histologically aggressive basal cell carcinoma with particular emphasis on galeal infiltration of the scalp. *Actas Dermosifiliogr.* 2022; 11:7310.

9. Bisceglia M, Panniello G, Galliani CA, Centola M, D'Errico M, Minenna E et al. Metastatic basal cell carcinoma of the skin: a comprehensive literature review, including advances in molecular therapeutics. *Ad Anat Pathol*. 2020; 27:331-353.
10. Hakverdi S, Balcı DD, Dogramacı CA, Toprak S, Yaldız M. Retrospective analysis of basal cell carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(2):251.
11. Superficial Basal Cell Carcinoma on the Face is a Diagnostic Challenge *Indian J Dermatol*. 2016; 61(2): 236.
12. <https://www.msdmanuals.com/professional/dermatologic-disorders/cancers-of-the-skin/basal-cell-carcinoma>
13. Crowson N. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern Pathology*. 2006;19:127–147.
14. Baxter JM, Patel AN and Varma S. Facial Basal Cell Carcinoma. *The British Medical Journal*. 2012; 345: 9.
15. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1118–1126.
16. Nouri K, Ballard CJ, Patel AR, Brasie RA. Basal Cell Carcinoma. *Skin cancer*. New York. 2007;61:85
17. Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, and Malvehy J. Dendritic cells in pigmented basal cell carcinoma: a relevant finding by reflectance-mode confocal microscopy. *Archives of Dermatology*. 2007;143(7):883–886.
18. Messina J, Epstein EH Jr, Kossard S, McKenzie C, Patel RM, Patterson JW and Scolyer RA. Chapter 1-Keratinocytic/epidermal tumors. Basal cell carcinoma. In: WHO Classification of skin tumors. Elder DE, Massi D, Scolyer RA and Willemze R (eds). 4th edition. International Agency for Research on Cancer. 2017; 26-24.
19. Garcia JA, Cohen PR, Herzberg AJ, Wallis ME, Rapini RP. Pleomorphic basal cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2006;32:740–746.
20. Hendrix JD, Parlette HL. Micronodular basal cell carcinoma: a deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension. *Arch Dermatol*. 1996; 132:295–298.
21. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23:1118–1126.