

Роль цитологического метода в современной диагностике базальноклеточного рака кожи

К. С. Титов^{1,2}, О. Ю. Михеева³, М. В. Путова³, А. В. Миченко⁴, Д. Н. Греков¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Базальноклеточный рак кожи наиболее часто требует проведения дифференциальной диагностики при обнаружении новообразований кожи – как пигментных, так и беспигментных. Цитологический метод исследования отличается простотой исполнения и широко применяется для первичного обследования пациентов с новообразованиями кожи – как беспигментными, так и пигментированными. В настоящей статье подробно обсуждаются история применения цитологического исследования, техника проведения, диагностические критерии базальноклеточного рака кожи. Особое внимание уделено объективным сложностям в применении метода, проиллюстрирована специфичность цитологического исследования в диагностике базальноклеточного рака кожи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: базальноклеточный рак, диагностика, цитологическое исследование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of cytological method in modern diagnosis of basal cell skin cancer

K. S. Titov^{1,2}, O. Yu. Mikheeva³, M. V. Putova³, A. V. Michenko⁴, D. N. Grekov¹

¹City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Basal cell skin cancer most often requires differential diagnosis in patients with neoplastic skin lesions, both pigmented and non-pigmented. The cytological examination is simple to perform and is widely used for the initial examination of patients with skin tumors, both non-pigmented and pigmented. This article discusses in detail the history of the use of cytological examination, technique, diagnostic criteria for basal cell skin cancer. Particular attention is paid to the objective difficulties in the application of the method, the rather high specificity of cytological examination in the diagnosis of basal cell skin cancer is illustrated.

KEY WORDS: basal cell carcinoma, diagnostics, cytological examination.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Базальноклеточный рак (БКРК) является самой распространенной злокачественной опухолью кожи у человека [1]. Ежегодно в мире диагностируется не менее 3,5 миллиона новых немеланоцитарных злокачественных новообразований кожи. Из них 75%, что составляет не менее 2 миллионов новых случаев в год, приходится на долю базальноклеточной карциномы. Чаще всего болезнь встречается среди представителей европеоидной расы, среди которой риск развития БКРК в течение жизни составляет 30%. Эпидемиологические данные указывают на рост заболеваемости, особенно среди молодого населения [2].

Проблема совершенствования методов диагностики и выбора оптимальных способов лечения БКРК является актуальной в современной дерматологии и онкологии.

Особое внимание хотелось бы обратить на методы ранней малоинвазивной диагностики, которые могут использоваться врачами различных специальностей в качестве скрининговых исследований. Существует три уровня диагностики БКРК: ранняя, своевременная и поздняя. О ранней диагностике говорят в тех случаях, когда диагноз установлен на стадии рак *in situ* или на I стадии заболевания. Своевременным является диагноз, поставленный на II и в некоторых случаях на III

стадии процесса. В этом случае лечение позволяет достичь хорошего терапевтического эффекта, но часто наблюдаются рецидивы [3].

Поэтому своевременная диагностика онкологических заболеваний по-прежнему остается одним из приоритетных направлений стратегии развития здравоохранения.

Основы диагностики базальноклеточного рака

Диагностика базальноклеточного рака базируется на четких морфологических признаках, способных верифицировать предопухолевые и опухолевые процессы с высокой информативностью и точностью. Основными морфологическими методами исследования являются цитологический и гистологический, прошедшие некоторые этапы эволюции и зарекомендовавшие себя как наиболее обоснованные тесты [9].

Цитология активно стала развиваться с середины XX века. За этот небольшой период дисциплина перешла в самостоятельный раздел медицины, имеет в своем арсенале современные методики, позволяющие постоянно модернизировать критерии оценки патологических процессов. Такие преимущества, как доступность, техническая простота, малая инвазивность, отсутствие применения местной анестезии, быстрота, низкая стоимость, возможность большого охвата населения, определили ведущее место цитологии в диагностике онкологических заболеваний [1]. Взятие мазка на цитологию очень хорошо переносится и не причиняет пациенту дискомфорт. Следовательно, его можно выполнять, а при необходимости и повторять, даже у тревожных пациентов. А также его легче применять и в тех местах, где биопсию трудно получить, или где могут возникнуть эстетические проблемы, например лицо [2].

Однако трудность получения адекватного материала, недостаточность критериев оценки, неправильный выбор метода окраски усложняют тактику дифференциальной диагностики онкологических заболеваний. Доля неудовлетворительного материала достигает 15,4% [9].

Эксфолиативная цитология – это неинвазивный тест, который использует метод мазка Тцанка для выявления заболевания путем изучения структуры клеток [4]. Он также известен как «цитология соскоба кожи», что, возможно, является лучшим описанием метода, чем эксфолиатив, который традиционно относится к удалению поверхностных мертвых клеток с поверхности кожи. Клиницисты удаляют поверхностную корку, а затем соскабливают подозрительный участок кожи скальпелем или кюреткой, чтобы собрать клеточный материал и затем распределить его по одному или нескольким предметным стеклам. Затем они могут зафиксировать материал с помощью спирта или сушки на воздухе, окрашивают его с помощью одного из нескольких методов (Папаниколау [Pap] и Май-Грюнвальда Гимса [по Романовскому]) [5]. И можно немедленно исследовать предметные стекла под микроскопом, чтобы определить наличие злокачественных клеток [10].

Уверенное цитологическое заключение о наличии злокачественного новообразования, совпадающее с кли-

ническими симптомами и данными других диагностических исследований, расценивается как морфологическое подтверждение диагноза злокачественной опухоли. Это предъявляет к цитологическому методу высокие требования и заставляет искать пути предупреждения возможных ошибок.

По характеру ошибки цитологов можно разделить на две большие группы – ложноотрицательные и ложноположительные.

Ложноотрицательные заключения преобладают и приводят к гиподиагностике опухолевого процесса, чаще всего из-за небольшого количества информативного материала.

Особенности цитологического метода диагностики базальноклеточного рака

Вместе с истинной цитологической гиподиагностикой существует ложная гипердиагностика, когда цитолог дает уверенное заключение о злокачественном процессе, а при гистологическом исследовании опухоли не обнаруживается, то есть фактически имеет место гистологическая гиподиагностика. Пересмотр цитологических препаратов несколькими высококвалифицированными специалистами, повторное взятие биопсии, клиническое течение заболевания в дальнейшем подтверждают результаты цитологического исследования. При приготовлении гистологических препаратов единичные комплексы анаплазированных клеток, несомненно принадлежащих раку, теряются в готовых гистологических препаратах. Реальная потеря немногочисленных опухолевых клеток при приготовлении гистологических препаратов не допускает игнорирования клиницистом данных цитологического исследования и приводит к «золотому стандарту» – совместному цитологическому и гистологическому исследованию материала [1].

Цитологическая диагностика основана на следующих принципах:

- разница клеточного состава в норме и патологии;
- оценка не одной отдельно взятой клетки, а совокупности клеток, большое значение придается фону препарата;
- цитолог должен иметь патологоанатомический базис;
- каждое исследование завершается формулировкой заключения.

Критерии цитологической диагностики злокачественных новообразований состоят из оценки клеточных (контуров клетки и ядра, наличия и визуализации ядрышков, структуры хроматина) и структурных (расположения клеток относительно друг друга) изменений.

Клетка: увеличена в размере, иногда гигантская, редко размер близок к норме, что затрудняет цитологическую диагностику; изменение формы и полиморфизм клеточных элементов; нарушение соотношения ядра и цитоплазмы в сторону увеличения доли ядра; диссоциация степени зрелости ядра и цитоплазмы, например молодое ядро в ороговевшей цитоплазме при высокодифференцированном плоскоклеточном раке.

Ядро: увеличение размера; полиморфизм; бугристость; неравномерный рисунок хроматина; наиболее постоянный признак – неровность контуров, гиперхромия; фигуры клеточного деления в цитологических препаратах сравнительно редки.

Ядрышко: число ядрышек больше, чем в нормальной клетке; ядрышки увеличены в размере, неправильной формы.

Несмотря на присутствие критериев злокачественности у подавляющего большинства клеток, в некоторых клетках рака эти критерии могут отсутствовать или быть выражены в неполном объеме. Необходимо обращать внимание на особенности взаимного расположения клеток, характер межклеточных связей. Особенно важным критерием это является при БКРК, так как данное новообразование не имеет выраженных клеточных признаков злокачественности, что делает определяющим структурные признаки. Попытка оценить мазок по неадекватно взятому материалу – наиболее частая причина цитологических диагностических ошибок.

Основные задачи цитологической диагностики состоят в следующем:

- 1) формулировка заключения до лечения;
- 2) интраоперационная срочная диагностика;
- 3) контроль эффективности лечения;
- 4) оценка важнейших факторов прогноза течения заболевания.

Цитологическое заключение до лечения включает:

- 1) определение гистогенеза новообразований;
- 2) установление степени дифференцировки опухолевого процесса;
- 3) уточнение степени распространенности опухоли;
- 4) изучение фоновых изменений;
- 5) определение некоторых факторов прогноза;
- 6) возможность исследования бактериальной флоры [1].

Проблема минимизации цито-гистологических расхождений остается главной задачей морфологов и является основным методом внутриведомственного контроля качества. Уверенное цитологическое заключение о наличии злокачественного новообразования, совпадающее с клиническими симптомами и данными других диагностических исследований, расценивается как морфологическое подтверждение диагноза злокачественной опухоли. Это предъявляет цитологам высокие профессиональные требования и заставляет искать пути предупреждения возможных ошибок. Работа клинициста и морфолога должна проходить совместно, и морфолог должен входить в состав мультидисциплинарных консилиумов [11].

По данным некоторых авторов, сопоставимость цитологических и гистологических заключений при исследовании кожи составила 90–98 % [9], в то время как кожа является наиболее доступным объектом для цитологического исследования. Материал получают с помощью соскоба поверхности патологических образований или аспирационной пункции [11].

За рубежом в клинической практике для диагностики базальноклеточной карциномы эксфолиативная цитология используется редко. В 2004 году было произведено крупное исследование, которое основывалось на компьютеризированном поиске в базе данных MEDLINE (1966–2000) и EMBASE (1950–2000). Метаанализ показал, что совокупная чувствительность составляет 97 % [95 % доверительный интервал (ДИ): 94–99]. Следовательно, только 3 % включенных случаев БКРК были ошибочно диагностированы как не БКРК. Соответствующая объединенная специфичность составила 86 % (95 % ДИ: 80–91) [6].

Заключение

Таким образом, основываясь на данных литературных источников, цитологическое исследование может эффективно применяться для диагностики БКРК [7]. Однако цитологический соскоб не может являться альтернативой

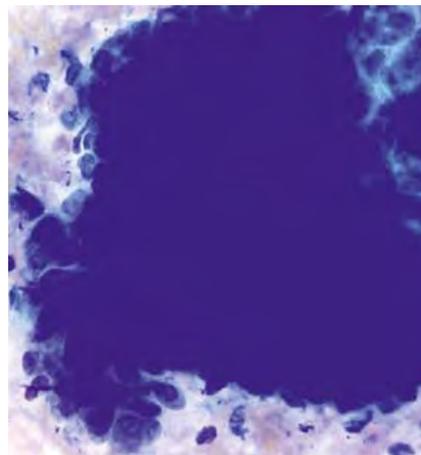


Рисунок 1. Шарообразная структура из клеток базального типа в препарате, полученном из очага кератоза в фазе активного роста. Окраска по Романовскому, ув. 1000х.

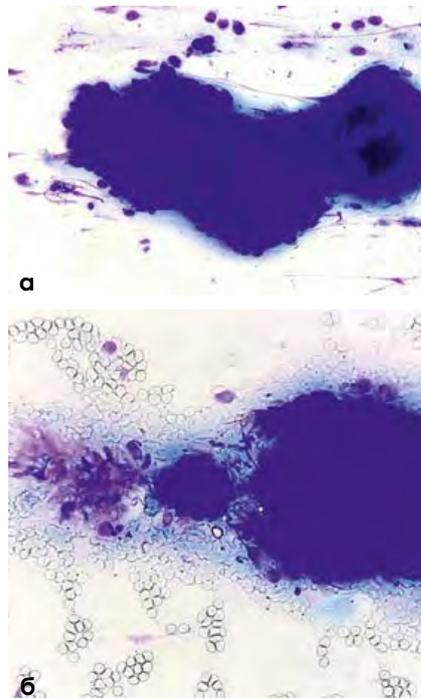


Рисунок 2. Ветвистая структура (а), плотная структура и межклеточное вещество (б) из клеток базального слоя (базальноклеточный рак кожи). Окраска по Романовскому, ув. 1000х.

биопсии кожи, так как не позволяет оценить ряд важных параметров (степень инвазии, в редких случаях гистотип опухоли).

Обращает на себя внимание и то, что чаще цитологическое исследование проводилось пациентам при явной клинической картине БКРК и что могло служить причиной высокой чувствительности и специфичности. Ни в одном исследовании не оценивалось использование эксфолиативной цитологии в качестве

основного диагностического теста дифференциальной диагностики заболеваний кожи, что фактически делало тест вспомогательным [8].

В цитологической диагностике БКРК, несмотря на высокую общую точность метода, могут встречаться случаи гипо- и гипердиагностики. Как уже отмечалось, основное количество диагностических сложностей возникает на фоне недостаточного количества информативного материала. Необходимо понимать, что заключение о неинформативном препарате более предпочтительно, чем попытка сформулировать заключение, основываясь на скудном клеточном материале. В такой ситуации возможны как случаи гиподиагностики, так и гипердиагностики на основании единичных групп базального эпителия, иногда формирующего структуры и имеющего признаки пролиферативной активности. Данные признаки могут отмечаться не только в случае БКРК, но и при других поражениях, связанных с пролиферативной активностью базального эпителия (кератозы и кератиты, образования из придатков кожи). В этих случаях клетки базальных и парабазальных слоев могут лежать в плотных шарообразных (рис. 1) и ветвистых (рис. 2) структурах, имитируя базалиому.

В цитологических препаратах должны присутствовать межучное вещество, достаточное количество плотных шарообразных, ветвистых структур из клеток базального эпителия, часто с укрупненными ядрами, с нежно-петлистым рисунком хроматина, четкими ядрышками, иногда лимфоидная инфильтрация и элементы воспаления. Только при наличии адекватного количества диагностического материала и всех структурных и клеточных признаков можно выносить заключение о наличии БКРК.

Таким образом, цитологическое исследование может служить хорошим уточняющим тестом в диагностике базалиом. В сложных случаях дифференциальной диагностики новообразований кожи предпочтительней пользоваться биопсией с последующим гистологическим исследованием для избегания ошибочных заключений и выбора верной тактики лечения.

Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. Kaprina A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Moscow: Moscow Research Institute n. a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology. 2019. 250 p.
2. Paola Pasquali, Gonzalo Segurado-Miravalles, Mar Castillo, Ángeles Fortuño, Susana Puig and Salvador González Use of Cytology in the Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtypes Journal of Clinical Medicine Published: 25 February 2020.
3. Волгин В.Н., Соколова Т.В., Колбина М.С., Соколовская А.А. Базальноклеточный рак кожи: диагностика, лечение (часть 2) Вестник дерматологии и венерологии 2013; (2): 16–23.
Volgin V. N., Sokolova T. V., Kolbina M. S., Sokolovskaya A. A. Basal cell skin cancer: diagnosis, treatment (part 2) Bulletin of dermatology and venereology 2013; (2): 16–23.
4. Tzanck A. Immediate cytodiagnosics in dermatology [Le cytodiagnostics immediate en dermatologie]. Bulletin De La Societe Francaise De Dermatologie Et De Syphiligraphie. 1949; 7: 68–76.
5. Chandra A., Cross P., Denton K., Giles T., Hemming D., Payne C., et al. The BSCC Code of Practice – exfoliative cytopathology (excluding gynaecological cytopathology). Cytopathology 2009; 20 (4): 211–23.
6. Bakis S., Irwig L., Wood G., Wong D. Exfoliative cytology as a diagnostic test for basal cell carcinoma: a meta-analysis. British Journal of Dermatology 2004; 150 (5): 829–36.
7. von Gyzicki-Nienhaus B., Kaudewitz P. Hautarzt. Cytologic aspects of the differential diagnosis of basaloma. 1992 Oct; 43 (10):629–33.
8. Ferrante di Ruffano L., Dinnes J., Chuchu N., Bayliss S.E., Takwoingyi Y., Davenport C., Matin R.N., O'Sullivan C., Roskell D., Deeks J.J., Williams H. C.; Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 4; 12 (12).
9. Волченко Н.Н., Полонская Н.Ю. Цитологический метод в диагностике опухолей и опухолеподобных процессов. Новости клинической цитологии России 2018; 22 (1–2): 23–29.
Volchenko N. N., Polonskaya N. Yu. Cytological method in the diagnosis of tumors and tumor-like processes. News of Clinical Cytology of Russia 2018; 22 (1–2): 23–29.
10. Зарецкая Н.М., Петухова Е.В., Тимофеев Б.Я., Брицкая Л.Н., Шмакова И.В., Долгополова И.Е. Цитологическое исследование кожи. В книге: Теоретические и прикладные аспекты современной науки. Серия: естественно-техническая. Тамбов, 2015. С. 8–47.
Zaretskaya N. M., Petukhova E. V., Timofeev B. Ya., Britskaya L. N., Shmakova I. V., Dolgoplova I. E. Cytological examination of the skin. In the book: Theoretical and applied aspects of modern science. Series: natural-technical. Tambov, 2015, pp. 8–47.
11. Roewertl-Huber J., Lange-Asschenfeldt B., Stockfleth E., Kerl H. Epidemiology and etiology of basal cell carcinoma. Br. J. Dermatol. 2007. V. 157, No. 2. P. 47–51.

Статья поступила / Received 01.04.22
Получена после рецензирования / Revised 08.04.22
Принята в печать / Accepted 12.04.22

Сведения об авторах

Титов Константин Сергеевич, д.м.н., в.н.с. по онкологии¹, проф. кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института².
E-mail: ks-titov@mail.ru

Михеева Ольга Юрьевна, к.м.н., врач-онколог онкохирургического отделения опухолей кожи и мягких тканей³. E-mail: jcmr@mail.ru

Путова Мария Вадимовна, врач-цитолог клинико-диагностической лаборатории³

Миченко Анна Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии⁴. E-mail: amichenko@mail.ru

Греков Дмитрий Николаевич, к.м.н., зам. гл. врача по онкологии¹.
E-mail: grekov.doc@list.ru

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинава Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Автор для переписки: Титов Константин Сергеевич. E-mail: ks-titov@mail.ru

Для цитирования: Титов К.С., Михеева О.Ю., Путова М.В., Миченко А.В., Греков Д.Н. Роль цитологического метода в современной диагностике базальноклеточного рака кожи. Медицинский алфавит. 2022; (8): 92–95. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-92-95>.

About authors

Titov Konstantin S., DM Sci (habil.), leading researcher on oncology¹, professor at Dept of Oncology and Radiology of the Medical Institute². E-mail: ks-titov@mail.ru

Mikheeva Olga Yu., PhD Med, oncologist of Oncosurgical Dept of Skin and Soft Tissue Tumors³. E-mail: jcmr@mail.ru

Puтова Maria V., cytologist of Clinical Diagnostic Laboratory³

Michenko Anna V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology⁴. E-mail: amichenko@mail.ru

Grekov Dmitry N., PhD Med, deputy chief physician on oncology.
E-mail: grekov.doc@list.ru

¹City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Titov Konstantin S. E-mail: ks-titov@mail.ru

For citation: Titov K.S., Mikheeva O. Yu., Puтова M.V., Michenko A.V., Grekov D.N. Role of cytological method in modern diagnosis of basal cell skin cancer. Medical alphabet. 2022; (8): 92–95. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-92-95>.

