

РЕЗЮМЕТА НА ПОСТЕРИ

КОМБИНИРАНО ПРИЛАГАНЕ НА ЕЛЕКТРОПОРАЦИЯ И РИФАМПИЦИН ВЪРХУ КЕРАТИНОЦИТИ – НОВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ТРЕТИРАНЕ НА КОЖНИ ТУМОРИ

Николова Б.,^{1*} Костадинова А.,¹ Желев Ж.,¹ Димитров Б.,² Пейчева Е.,³ Цонева Я.¹

¹Секция „Електроиндуцирани и адхезивни свойства“ Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН, 1113 София ул. „акад. Г. Бончев“ бл. 21

²Катедра "Химия и биохимия, физика и биофизика" МУ Плевен, 5800 Плевен ул. "Св. Климент Охридски" 1

³Кожна клиника, Специализирана болница за активно лечение по онкология, София 1756, ул. „Пловдивско шосе“ 6

* автор за кореспонденция е-mail: nikolova@bio21.bas.bg, тел. 02/979 26 22

Един от многото аспекти на електроиндуцираните ефекти върху клетъчната мембрана е формирането на временни пори по повърхността ѝ. Този процес е известен като електропорация (електрохимиотерапия). При прилагане на подходящи електрични полета през така възникналите пори в клетката могат да навлязат чужди за нея молекули като ДНК, антитела или лекарства.

Към настоящия момент техниката се прилага за вкарване на противотуморни средства в ракови клетки. Електрохимиотерапията притежава висока антитуморна ефективност в експериментални и клинични условия и може да се разглежда като желан метод за третиране на някои кожни тумори.

Епидермалните клетки - кератиноцити могат да бъдат обект на електрохимиотерапията като част от кожната бариера.

Целта на настоящето изследване е да се установи *invitro* ефекта на електричните импулси самостоятелно или в комбинация с антибиотика рифампицин върху преживяемостта на кератиноцитите от клетъчната линия HaCaT, като се проследи влиянието им върху интегритета на междуклетъчните контакти и актиновите филаменти от цитоскелета.

Резултатите от нашето изследване показват, че електропорацията (200-1000V) самостоятелно или в комбинация с рифампицин (20 µg/mL) повлияват преживяемостта и адхерентните свойства на кератиноцитите, като предизвиква дисоциация на актиновите филаменти и разрушаване междуклетъчните контакти.

Това изследване посочва една нова възможност за ефективна терапия на кожни тумори и други патофизиологични състояния касаещи кожния интегритет (псориазис).

Благодарност: Изследванията са част от програмата EU - COST Action TD1104.

AUTOFLUORESCENCE SPECTROSCOPY – TOOL FOR INITIAL SKIN CANCER DIAGNOSIS AND MONITORING OF ELECTROCHEMOTHERAPY

E. Borisova¹, E. Peicheva², B. Nikolova³, I. Tsoneva³, L. Avramov¹

¹Institute of Electronics, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

²Specialized Hospital for Active Treatment in Oncology, Sofia, Bulgaria

³Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, BAS, Sofia, Bulgaria

e-mail: borisova@ie.bas.bg

Autofluorescence spectroscopy is a very attractive tool for early diagnosis of cancer due to its high sensitivity, possibilities for real time measurements and noninvasive tumor detection. Therefore, this technique is applied in the development of a system and methodology for initial skin cancer diagnosis and monitoring of novel therapeutic approaches. The autofluorescence spectroscopy technique was applied for an initial detection and for a monitoring of lesions treatment during electrochemotherapeutic procedures of non-melanoma skin neoplasia.

Based on our previous results obtained during the initial diagnosis of skin cancer [1] we start this investigation as a task to monitor the lesion treatment process, where the non-invasive character of the optical spectroscopic diagnostic procedure is acclaimed. The therapeutic procedure itself - electrochemotherapy (ECT) combines chemotherapy and electroporation to increase locally anticancer drug delivery into the cancer cells.

The origins of diagnostically significant spectral peculiarities are evaluated on the patients before and after the electrotherapeutic procedure, and the treatment is followed up by autofluorescence measurements after one week, one month and three months. Possible differentiation of the fluorescence features useful for the monitoring of the therapeutic outcome will be discussed.

[1] Borisova E., Pavlova P., Pavlova E., Troyanova P., Avramov L., "Optical biopsy of human skin – tool for cutaneous tumours' diagnosis", *Int. J. Bioautomation*, 16(1): 53-72, (2012)

Acknowledgements: This work is supported by the NSF-MES of Bulgaria under grant MU-03-46/2011 "Development and introduction of optical biopsy for early diagnosis of malignant tumours" and EU COST Action TD 1104 "EP4Bio2Med - European network for development of electroporation-based technologies and treatments".

АВТОФЛУОРЕСЦЕНТНАТА СПЕКТРОСКОПИЯ – ИНСТРУМЕНТ ЗА ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИНГ НА ЕЛЕКТРОХИМИОТЕРАПИЯ НА КОЖНИЯ РАК

Е. Борисова¹, Е. Пейчева², Б. Николова³, Я. Цонева³, Л. Аврамов¹

¹*Институт по Електроника, Българска Академия на Науките, София, България*

²*Специализирана Болница за Активно Лечение по Онкология, София, България*

³*Институт по Биофизика и Бимедицинско Инженерство, БАН, София, България*

e-mail: borisova@ie.bas.bg

Автофлуоресцентната спектроскопия е много атрактивен инструмент за ранна диагностика на рака поради високата чувствителност, възможността за измервания в реално време и неинвазивното детектиране на туморите. Това я прави подходяща за разработка на система и методология за начална диагностика на кожния рак и за мониторинг на нови терапевтични подходи. Автофлуоресцентната спектроскопска техника се прилага както за начална детекция, така и за мониторинг на третирането на лезии при процедури на електрохимиотерапия при немелноомни кожни тумори.

На базата на предходни изследвания на нашата група за начална диагностика на кожен рак [1] започнахме съвместно изследване със задачата – неинвазивен мониторинг на третирането на кожни лезии, използвайки неинвазивния подход на определяне на състоянието на патологията, който се използва при оптичната детекция. Самата терапевтична процедура – електрохимиотерапия, комбинира химиотерапия и електропорация, увеличавайки локално вкарването на лекарствени препарати в туморните клетки.

Диагностично важните спектрални особености се определят при пациентите преди и след електрохимиотерапевтичната процедура. Ефективността на терапията се проследява с автофлуоресцентни измервания след една седмица, един месец и три месеца. В доклада ще се дискутират и представят флуоресцентните особености, които могат да се използват за целите на мониториране на резултатите от електрохимиотерапевтичните процедури.

[1] Borisova E., Pavlova P., Pavlova E., Troyanova P., Avramov L., "Optical biopsy of human skin – tool for cutaneous tumours' diagnosis", Int. J. Bioautomation, 16(1): 53-72, (2012)

Благодарности: Тези изследвания са финансирани от НФНИ-МОН по проект № МУ-03-46/2011 „Разработка и внедряване на оптичната биопсия за ранна диагностика на злокачествени тумори” и по COST Акция TD 1104 “EP4Bio2Med – Европейска мрежа за разработка на технологии и терапии на базата на електропорация”.

НЕЩАТА НЕ ВИНАГАГИ СА ТАКИВА КАКВИТО ИЗГЛЕЖДАТ: ДВА СЛУЧАЯ НА АХРОМАТИЧЕН МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ, ИМИТИРАЩИ МЕКОТЪКАННИ НЕОПЛАЗМИ
Л. Димитрова¹, М. Геннадиева¹, Ал. Влахова¹, В. Иванова¹, К. Майнхард², Д. Кьосева¹, Т. Диков¹.

¹ Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ “Александровска”, София, България

² Отделение по клинична патология, СБАЛАГ “Майчин дом”, София, България

Патолозите наричат малигненият меланом “великият имитатор”, поради твърде разнообразния и често неспецифичен хистологичен образ. Практиката показва, че клиничната находка при тези неоплазми също може да бъде подвеждаща.

Представяме двама пациента, мъже на 68 години и 65 години, с нодуларни ахроматични кожни лезии. При първия пациент формацията е подкожна, разположена на гърба и клинично преценена като фибром. При втория се намира разязвена неоплазма, локализирана субунгвално, на палеца на крака - работна диагноза гломусов тумор. И в двата случая е извършена е хирургична ексцизия и материалите са изпратени за хистологично изследване.

Микроскопски, двете формации са с вид на злокачествени неоплазми с вретеновидноклетъчен състав и висока степен на ядрен и клетъчен полиморфизъм, предполагащи мезенхимна неоплазма без да е възможна по-нататъшна категоризация. В диференциалната диагноза влизат широк спектър от кожни мекотъканни тумори с миофибробластна, гладкомускулна и съдова диференциация, и малигнен меланом. Проведеното имунохистохимично изследване доказва последната от горепоменатите (SMA-/CD34-/ S-100 protein +/- HMB45+), а в тези случаи и най-малко очаквана диагноза.

Описаните клинични казуси демонстрират трудностите, които понякога съпътстват диагнозата малигнен меланом. Акцентира се върху някои особености в хистологичния и имунохистохимичния профил на тези тумори, като поредно доказателство за тяхната многолика природа.

МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ VS ЛИМФОМ. ПРИНОС НА ДВА СЛУЧАЯ.

М. Геннадиева¹, Л. Димитрова¹, Ал. Влахова¹, С. Иванова¹, В. Иванова¹, Г. Георгиев², Т. Диков¹

¹ Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ “Александровска”, София, България

² Отделение по клинична патология, ОДОЗС, Благоевград, България

Малигненият меланом е злокачествен тумор, който понякога е с бърза склонност към прогресия. Не са редки случаите с дебют в метастатичен стадий, най-често с изолирана лимфонодомегалия, което клинично буди подозрение за лимфопрролиферативен процес. Авторите представят двама пациенти – на 42 години и 74 години. Първият е с изолиран уголемен лимфен възел в долната част на бедрото, подкожно при интактна надлежаша кожа.

Вторият е с увеличени лимфни възли в ингвиналната област. Суспектните нодули са екстирпирани и изпратени за хистологично изследване с насочваща диагноза: Лимфом.

И в двата случая се наблюдават туморни популации съставени от големи, плеоморфни клетки с дискохезивен растеж, почти изцяло заличаващи структурата на лимфните възли (при единия се намират само малки групи лимфоцити по периферията). В диференциална диагноза се

обсъждат хистиоцитоза, анапластен лимфом, метастаза от недиференциран карцином или меланом. Резултатите от имунохистохимичното изследване (S-100 protein +/-CD 68-/CD 45- /CKAE1-AE3±/ SMA± /HMB45+/Melan A+) са в подкрепа на малигнен меланом .

Разгледаните случаи демонстрират трудностите при поставяне на диагнозата меланом и подчертават необходимостта от възможно най-изчерпателни клиничко-лабораторни данни, които да съпровождат биопсияния материал. На втори етап следва да се обсъди и първичен дермален меланом vs метастаза. Констелацията от клиничко-лабораторните изследвания позволява акуратна диагноза, която от своя страна определя по-нататъшния онкотерапевтичен подход.

Грижи при лечение на кожни метастази

М. Петрова, В. Костова

СБАЛО

Резюме:

Кожни метастази- представляват разсейки на ракови клетки в кожата , които външно приличат на кожни възелчета, които не са болезнени, по форма са кръгли или овални ,на пипане са твърди и се местят. Обикновено възелчетата са с цвета на кожата.

Кожни метастази се дължат на белодробен карцином , метастатичен рак на гърдата, кожен меланом, рак на панкреаса ,лимфон на Ходжкин, бъбречно клетъчен карцином, рак на матката , тумор на стомаха и дебелините черва.

ИЗРАБОТВАНЕ И ВЪВЕЖДАНЕ НА АЛГОРИТЪМ НА ПОВЕДЕНИЕ НА МЕДИЦИНСКАТА СЕСТРА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОПЕРАЦИЯ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ НОВООБРАЗУВАНИЯ НА КОЖАТА В ОТДЕЛЕНИЕ ПО ХИРУРГИЯ

Т. Костадинова

Институция: Отделение по хирургия, МБАЛ «Д-р Стамен Илиев», Монтана

Резюме: Както във всички други органи, така и в кожата се развиват онкологични новообразувания. Те имат тенденция да нарастват. Злокачествените новообразувания могат да проникват в съседни органи като ги разрушават, а клетки от тумора могат да се разпространят (метастазират) по кръвните и лимфните съдове в други органи. Злокачествените онкологични новообразувания на кожата налагат незабавно и радикално хирургично лечение, когато това е възможно. Злокачественото новообразувание е заболяване, което крие реален риск от разсейки (метастази) в близките лимфни възли, а също и в някои органи, например бели дробове, кости, черен дроб и др. Лечението в такъв напреднал етап от болестта е много трудно. Затова оперативната намеса е по - сполучлива, когато се прави във възможно най - ранен стадий на болестта. При операцията (под обща или локална упойка) се налага да бъде изрязана заедно с тумора и част от съседната здрава тъкан, която огражда туморния процес

Цел : Изработване и въвеждане на алгоритъм за поведение на медицинската сестра на пациенти със злокачествени тумори на кожата за повишаване качеството на грижите.

Материал и методи: Пряко наблюдение и анализ на сестринските грижи на 35 оперирани пациенти в Отделение по Хирургия на МБАЛ – Монтана за периода август 2013 до май 2014г

Резултати и обсъждане: Разработеният алгоритъм включва следните основни групи дейности:

- наблюдение на общото състояние и жизнените показатели
- предотвратяване на постоперативни усложнения,
- облекчаване на болката,
- психологическа подкрепа на пациента,
- обучение на пациента за самонаблюдение
- организация и провеждане на назначените изследвания и консултации
- документиране и регистриране на извършените грижи

Изводи: Въвеждането на алгоритъм за специални сестрински грижи при пациенти с операция на злокачествени новообразувания на кожата, допринася за високо качество на сестринските грижи и влияе оптимално върху минималния болничен престой / от 2 дни/ и недопускането на следоперативни усложнения. Това повишава удовлетвореността на пациентите от сестринските грижи по време на болничния престой.

Ключови думи: злокачествени новообразувания, кожа, медицинска сестра,, алгоритъм за сестрински грижи

ОСОБЕНИ ХИСТОЛОГИЧНИ ФОРМИ НА АКТИНИЧНА КЕРАТОЗА: ОНКОЛОГИЧНИ ДИФЕРЕНЦИАЛНО-ДИАГНОСТИЧНИ АСПЕКТИ

М. Караиванов, В. Иванова, И. Йорданова

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски”, Плевен

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ „Александровска”, София

Клиника по кожни и венерически заболявания, УМБАЛ „Д-р Г. Странски”, Плевен

Резюме: Актиничната кератоза (АК) представлява интраепителна пролиферация на атипични кератиноцити, локализирана в изложените на действието на слънчевата радиация участъци на тялото при възрастни пациенти със светла кожа. АК се характеризира като преканцероза поради възможността да еволюира в плоскоклетъчен карцином. Описани са няколко хистологични форми на АК: хипертрофична, пролиферативна, атрофична, боуеноидна, акантолитична, пигментна, лихеноидна. Хистологичните им белези често се припокриват и затова типът се определя според най-изразените характеристики. Авторите описват две от редките хистологични форми на АК – боуеноидна и пейджетоидна, като дискутират диференциалната им диагноза с малигнени кожни неоплазми.

Ключови думи: боуеноидна актинична кератоза, пейджетоидна актинична кератоза, хистология, имунохистохимия, диференциална диагноза.

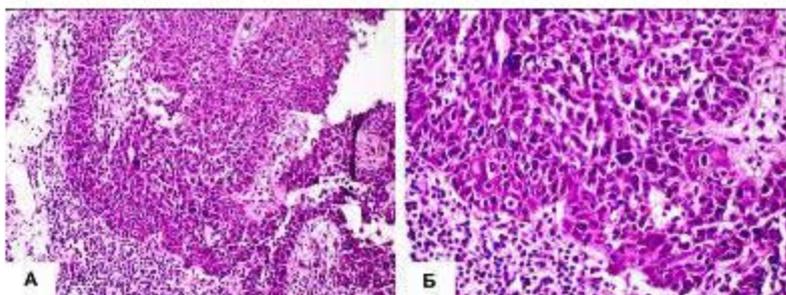
Abstract: Actinic keratosis (AK) is intraepithelial proliferation of atypical keratinocytes, common in photoexposed areas of adult, elderly people with fair skin. AK can develop into squamous cell carcinoma and constitutes premalignant lesion. Histopathologically, several different variants of AK have been identified: hypertrophic, proliferative, atrophic, bowenoid, acantholytic, pigmented, lichenoid. The histological features can be overlapping and the type is defined by the most prominent characteristic. The authors describe two rare histological forms of AK – bowenoid and pagetoid, and discuss the differential diagnoses with malignant skin neoplasms.

Key words: bowenoid actinic keratosis, pagetoid actinic keratosis, histology, immunohistochemistry, differential diagnosis.

Актиничната кератоза (АК), наричана още соларна или сенилна кератоза, представлява ограничена в рамките на епидермиса пролиферация на атипични кератиноцити. Заедно с дълбоките бръчки, пигментации и загуба на кожна еластичност, АК е фенотипна изява на фотостаренето: развива се върху изложени на действието на ултравиолетовите лъчи части на тялото при пациенти със светла кожа (I-II-ти фототип) в средна и напреднала възраст. Описана е за първи път от Dubreuilh през 1826 г., като преди повече от век е обявена за преканцероза поради възможността да еволюира в плоскоклетъчен карцином (1). Диагностицирането на АК традиционно се базира на клиничната ѝ изява, но патогномонични признаци липсват и единствено хистологичното изследване е меродавно. В литературата се описват различни морфологични типове АК, някои от които рядко срещани, а диференциалната диагноза включва почти всички злокачествени кожни неоплазми.

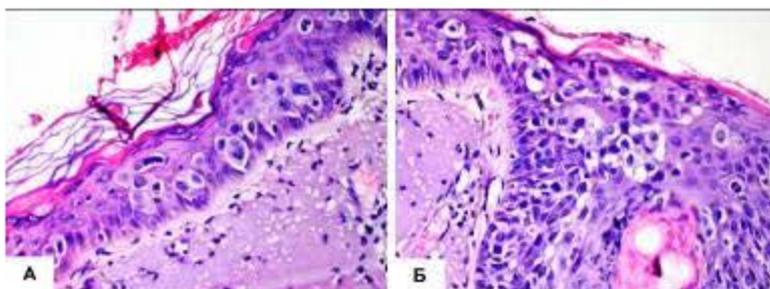
Представяме два случая, биопсирани поради клинично съмнение за базоцелуларен карцином, при които хистологично се доказват редки форми на АК.

Случай №1: 74-годишен мъж с инфилтрирана кожна лезия с диаметър около 10 мм, разположена в областта на дясната буза. Лезията е ексцизирана и изпратена за хистологично изследване. При рутинно оцветяване с Hematoxylin-Eosin (HE) се установява епидермис с пара- и ортокератоза, акантоза и умерена спонгиоза (**фиг. 1**). Локално в зоните около инфундибулумите на космените фоликули се наблюдава епидермална хиперплазия от клетки без матурация, дисполарно разположени, с изразен ядрен полиморфизъм (включително мултинуклеарни клетки), атипични митози, еозинофилна цитоплазма и светло перинуклеарно хало, с изчезване на надлежащия грануларен и силно изтъняване на кератиновия слой. Койлоцитоподобни клетки се разполагат и в нехиперплазиралите интерфоликуларни зони. В дермата се намира изразен лихеноиден мононуклеарен възпалителен инфилтрат и соларна еластоза. **Хистологична диагноза: Боуеноидна форма на актинична кератоза.**

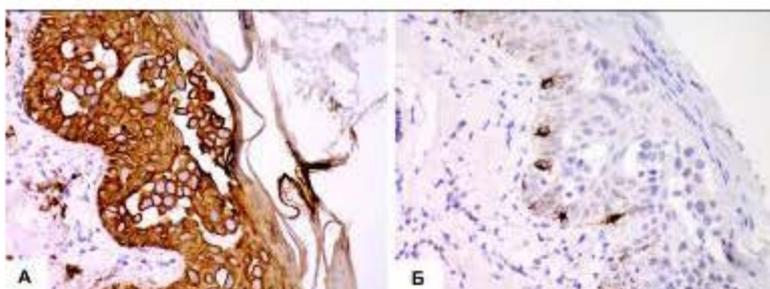


Фиг. 1. Случай №1: боуеноидна форма на АК, HE. А - обектив x20; Б – обектив x40.

Случай №2: 80-годишен мъж с туморна формация с диаметър 7-8 мм, с неправилна звездовидна форма, разположена супраорбитално над десния горен клепач. Лезията е ексцизирана в здраво и изпратена за хистологично изследване със суспекция за базоцелуларен карцином. Върху оцветени с HE препарати се вижда кожа с атрофия на епидермиса, пара- и ортокератоза (**фиг. 2**). Прави впечатление дифузната хиперплазия на атипични кератиноцити със светла, вакуолизирана цитоплазма, окръглени ядра с фин хроматинов строеж и малки нуклеоли, умерено изразен полиморфизъм и правилни митози. В отделни участъци се наблюдава акантолиза с формиране на интерцелуларни лакуни и акантолитични пространства, изпълнени с десквамирани клетки. В дермата – изразена соларна еластоза и разположен под акантолитичните участъци лихеноиден мононуклеарен инфилтрат. PAS реакция: атипичните клетки не съдържат PAS-позитивни субстанции. Имунохистохимично изследване: интензивна цитоплазматична реакция за цитокератин AE1-AE3 във всички кератиноцити, включително тези със светла цитоплазма и разположените в акантолитичните пространства; HMB-45 и Melan A експресират само дендритните клетки в базалния слой (**фиг. 3**). **Хистологична диагноза:** Пейджетоидна форма на актинична кератоза.



Фиг. 2. Случай №2: пейджетоидна форма на АК, HE. А, Б – обектив x40.



Фиг. 3. Случай №2: пейджетоидна форма на АК, имунохистохимично изследване. А: цитокератин AE1-AE3, обектив x40; Б: HMB-45, обектив x40.

АК представлява значителна част от дерматологичната практика: диагностицира се в 14% от визитите при дерматолог в САЩ; в Бразилия този процент е 5.1, във Франция - 4.7% (1). Смята се, че в Австралия 40 - 50% от населението над 40 години има поне една кожна лезия, съответстваща на АК. Обикновено пациентите имат многобройни лезии, което е отражение на генетичните промени, настъпващи в актинично увредената кожа, дори в нормално изглеждащи участъци ("cancerization field"). Освен под действие на ултравиолетовата радиация, АК може да възникне при облъчване с рентгенови лъчи, радио- и PUVA-терапия, особено в имunosупресирани пациенти. Установено е, че мутациите в гена, кодиращ p53 протеина, са ранно събитие при развитието на АК, което осигурява толерантна среда за клетъчна пролиферация и последващи мутации в други гени - p16, Ha-ras (2). Спорно е участието на различните серотипове HPV, предполага се, че те играят роля в индукцията, но не и в прогресията на това заболяване (1).

АК може да претърпи спонтанна регресия, да персистира като бенигна лезия или да еволюира в плоскоклетъчен карцином. Днес повечето автори определят АК като интраепителна неоплазма с 5 - 20% кумулативен шанс за развитие в инвазивен карцином, като рискът е пропорционален на броя на кожните лезии. Смята се, че 27 - 82% от сквамозните карциноми възникват на базата на АК (3). Времето за прогресия до инвазивен карцином при хистологично доказаните лезии е около 2 години, като прогресията е по-бърза при имunosупресирани пациенти и при такива с мултипли АК (4). Някои медикаменти, използвани за лечение на авансирани карциноми, като тирозин-киназните инхибитори (sorafenib), могат да предизвикат възпаление в съществуващи АК, поява на плоскоклетъчен карцином и подобни на кератоакантом лезии, които регресират след спиране на терапията (5).

Обичайно АК се развива в хронично изложените на действието на слънчевите лъчи участъци на кожата: лице, гръден кош, ръце (по гърба на китките), рамене и скалп (при пациенти с андрогенна алопеция). Повечето лезии клинично представляват бавно нарастващи еритематозни папули или плаки със сквамозна повърхност. Някои от кожните ефлоресценции могат да бъдат хиперкератотични, пигментирани, инфилтрирани или вторично разязвени в различна степен. Позитивната предиктивна стойност на клиничната диагноза е от 74 - 94% (6). Според клинично проучване, включващо 271 лезии, при една от всеки 25 кожни лезии, клинично смятани за АК, микроскопското изследване показва инвазивен сквамозен карцином (7).

Хистологично АК се характеризира със загуба на организирана матурация и поява на атипични кератиноцити в интерфоликуларния епидермис, започвайки от базалния слой (1, 8, 9). Обичайно в дермата се наблюдава изразена соларна еластоза и периваскуларен или лихеноиден лимфоцитарен инфилтрат с различен интензитет. Дермо-епидермалната граница е неравна поради наличието на малки, окръглени пъпкувания на базалния слой, вдаващи се в папиларната дерма.

Описани са различни морфологични форми на АК, отличаващи се с превалирането на отделни хистологични белези. Хипертрофичната (наричана още хиперпластична) форма се локализира най-често по гърба на китките и предмишниците и се отличава с изразена хиперкератоза, редуване на орто- и паракератоза, минимална атипия в базалния слой. Тясно

свързан с нея е пролиферативният вариант, при който гнезда от атипични кератиноцити се разпространяват в папиларната дерма, придавайки псевдоинфилтративен вид на лезията. При атрофичната АК епидермисът е дифузно изтънен, с надлежаша хиперкератоза и фокална паракератоза, лека атипия в базалните кератиноцити. Лихеноидният тип се отличава с лентовидния лимфоцитарен инфилтрат в зоната на базалната мембрана, а пигментният, разположен най-често по лицето – с обилие от меланин в базалните клетки и високата концентрация на меланофаги в дермата.

Особен интерес представляват две други хистологични форми предвид диференциалната им диагноза с малигнени кожни неоплазми. При боуеноидния тип АК отделни участъци са неотличими от болестта на Bowen: атипичните кератиноци се разполагат в цялата дебелина на епидермиса, с максимално ангажиране на базалния слой, засягайки частично и фоликуларния епител. За разлика от нея при болестта на Bowen, представляваща сквамозен карцином *in situ*, се наблюдава изразен клетъчен атипизъм дифузно, включително и в областта на кожните аднекси, с наличие на анапластични ядра, при сравнително пощаден базален слой и интактна дермо-епидермална граница (9). Най-съществена е диференциалната диагноза с инвазивен карцином, при който отделни клетки преминават през базалната мембрана, инфилтрирайки дермата. Присъствието на нодуларни лимфоидни инфилтрати насочва мисленето към дезмопластичен сквамозен карцином, като инфилтрацията може да се верифицира имунохистохимично с цитокератин.

При акантолитичния тип АК се формират супрабазално разположени цепки или интерцелуларни лакуни, които в отделни случаи хистологично имитират болестта на Paget или повърхностно разпространяващ се меланом (9). При болестта на Paget, обаче, клетките съдържат сиаломуцини и са PAS-позитивни, диастаза-резистентни; при имунохистохимично изследване експресират карциноембрионален антиген. От своя страна, меланомни клетки се доказват чрез позитивността си за S100 protein, HMB-45 или Melan A. При случай №2 имунохистохимичното изследване чрез категоричното присъствие на цитокератин в атипичните клетки, разположени пейджетоидно в епидермиса, в съчетание с негативната им реакция за меланомни маркери, потвърждава диагнозата акантолитична (пейджетоидна) форма на АК. Отсъствието на дуктуси и себацейна диференциация отличава АК от интраепидермалния порокарцином и себацейния карцином.

Според някои автори АК е малигнена неоплазма, която следва по подобие на преанцерозните лезии в маточната шийка да бъде наричана „кератиноцитна интраепидермална неоплазия“ и класифицирана в три степени: I-ва степен с атипия, локализирана в базалния и супрабазалния слой, II-ра степен с атипия в долните две трети и III-та степен с атипия в цялата дебелина на епидермиса (10). Тази терминология, обаче, не се приема еднозначно от дерматолозите.

Терапията на АК включва локално деструктивни методи, насочени срещу видимите лезии (ексцизия, криотерапия, CO₂ лазерна терапия, електрокоагулация, дермабразия), както и такива с потенциал за въздействие върху инсолираната област (“cancerization field”): фотодинамична терапия, 5% 5-fluorouracil, 5% imiquimod, 3% diclofenac, 150 and 500 µg/g ingenol

mebutate и други (1, 11, 12). Пациентите с АК следва да бъдат обучавани да използват фотопротекция и клинично проследявани поради риска за развитие на кожни неоплазми (сквамозен карцином, меланом), за които ранната диагноза е изключително важна.

В заключение, представяме две редки хистологични форми на АК – тип Bowen и тип Paget, които изправят патолога пред трудна диференциална диагноза с голямо клинично значение. Детайлното познаване на хистологичните белези на АК и малигнената кожна патология, както и използването на имунохистохимия, са от първостепенна важност за правилната диагноза, респективно терапия.

Библиография:

1. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012; 87 (3): 425-434.
2. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol* 2007;157 Suppl 2: 18-20.
3. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1998;37: 677-681.
4. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007;33: 1099-1101.
5. Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, Jonasch E, Hwu P, Tannir NM. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7: 20-23.
6. Venna SS, Lee D, Stadecker MJ, Rogers GS. Clinical recognition of actinic keratoses in a high-risk population: how good are we? *Arch Dermatol*. 2005;141: 507-509.
7. Ehrig T, Cockerell C, Piacquadio D, Dromgoole S. Actinic keratoses and the incidence of occult squamous cell carcinoma: a clinical-histopathologic correlation. *Dermatol Surg* 2006;32: 1261-1265.
8. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *Journal of Skin Cancer* 2011, Article ID 210813.
9. Elston DM. Malignant tumors of the epidermis. In: Elston DM, Ferringer T, ed. *Dermatopathology*. Second edition, Elsevier, 2014: 56-70.
10. Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg* 1999;18: 3-14.
11. Dréno B, Amici JM, Basset-Seguín N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Mar 11. doi: 10.1111/jdv.12434. [Epub ahead of print]
12. Bettencourt MS. Use of ingenol mebutate gel for actinic keratosis in patients in a community dermatology practice. *J Drugs Dermatol* 2014;13(3): 269-273.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Весела Иванова, д.м.

Клиника по обща и клинична патология
Медицински университет – София
Ул. „Здраве“ №2
E-mail: veselaivanovamd@gmail.com
GSM 0885 16 20 30